

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 623 777**

(51) Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014 PCT/US2014/022354**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164409**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 14725559 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2970273**

---

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

(30) Prioridad:

**13.03.2013 US 201361780179 P**

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

**12.07.2017**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**PEESE, KEVIN;  
WANG, ZHONGYU;  
KADOW, JOHN F. y  
NAIDU, B. NARASIMHULU**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 623 777 T3

---

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

**DESCRIPCIÓN**

Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana

**Antecedentes de la invención**

La divulgación se refiere generalmente a compuestos, composiciones y sus usos en procedimientos para el tratamiento de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La divulgación proporciona inhibidores novedosos del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y su uso en el tratamiento de la infección por VIH.

El virus de la 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 inmunológico y la incapacidad para luchar contra las infecciones oportunistas que amenazan la vida. Las estadísticas recientes indican que hay hasta 33,3 millones de personas en todo el mundo infectadas por el virus (Informe UNAIDS sobre la epidemia mundial de SIDA 2010). Además del gran número de individuos que ya se encuentran infectados, el virus continúa diseminándose. Las estimaciones desde 1998 indican a aproximadamente 6 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En el mismo año, se produjeron aproximadamente 2,5 millones de muertes asociadas con el VIH y con el SIDA.

En la actualidad existe una serie de fármacos antivíricos disponibles para combatir la infección. Estos fármacos pueden dividirse en clases basándose en la proteína vírica a la que se dirigen o en su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir y tipranavir son inhibidores competitivos de la aspartil proteasa expresada por VIH. Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitibina, tenofovir y abacavir son nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa que se comportan como miméticos de sustrato para detener la síntesis del ADNc vírico. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis del ADNc vírico mediante un mecanismo no competitivo (o acompetitivo). Enfuvirtida y maraviroc inhiben la entrada del virus en la célula hospedadora. Un inhibidor de la integrasa del VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), también ha sido aprobado para su uso en pacientes con experiencia en tratamientos y está claro que esta clase de inhibidores es muy eficaz como parte de un régimen de combinación que contiene inhibidores del VIH de diferentes clases.

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

Desafortunadamente, no todos los pacientes responden y un gran número fracasan con esta terapia. De hecho, los estudios iniciales sugieren que aproximadamente el 30-50 % de los pacientes acaban fracasando con al menos un fármaco de la combinación supresora. En la mayoría de los casos, el fracaso del tratamiento está causado por la aparición de resistencia vírica. A su vez, la resistencia vírica está causada por la velocidad de replicación del VIH-1 durante el transcurso de la infección, combinada con la relativamente elevada tasa de mutación asociada con la polimerasa vírica y la falta de cumplimiento por parte de los individuos infectados por VIH a la hora de tomar las medicaciones que les han sido prescritas. Claramente, hay una necesidad de nuevos agentes antivíricos, preferentemente con actividad contra virus ya resistentes a los fármacos actualmente aprobados. Otros factores importantes incluyen la seguridad y un régimen de dosificación más cómodo que muchos de los fármacos aprobados en la actualidad.

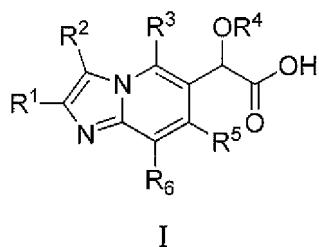
Se han desvelado compuestos que inhiben la replicación del VIH. Véase los documentos WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2012003497, WO2012003498, WO2012033735, WO2012065963 y WO2012066442.

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

**Descripción de la invención**

La invención abarca compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y su uso en la inhibición de la integrasa del VIH y el tratamiento de los infectados con VIH o SIDA.

55 Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I



en la que:

R<sup>1</sup> es -CON(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>), -NHSOR<sup>7</sup> o (R<sup>7</sup>)Ar<sup>2</sup>

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

5 R<sup>3</sup> es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi y fenilo;

10 o R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxazinilo o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi y fenilo;

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

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>7</sup> es (Ar<sup>1</sup>)alquilo;

15 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

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

20 Ar<sup>2</sup> es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alqueniloxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que alquilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos; alquenilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace; cicloalquilo significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos; e hidroxilo y alquilo incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es -CON(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>); R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>3</sup> es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; o R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxazinilo o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>7</sup> es (Ar<sup>1</sup>)alquilo; R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo; y Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alqueniloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es -CON(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>); R<sup>2</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; o R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxazinilo o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo; R<sup>5</sup> es alquilo; R<sup>6</sup> es hidrógeno; R<sup>7</sup> es (Ar<sup>1</sup>)alquilo; R<sup>8</sup> es hidrógeno; y Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alqueniloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> es (R<sup>7</sup>)Ar<sup>2</sup>.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> es (R<sup>7</sup>)Ar<sup>2</sup>.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es alquilo, R<sup>5</sup> es alquilo y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>3</sup> es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 5 piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>3</sup> es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxazinilo o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>4</sup> es alquilo, Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>5</sup> es alquilo,

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>7</sup> es (Ar<sup>1</sup>)CH<sub>2</sub>.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>7</sup> es (Ar<sup>1</sup>)CH<sub>2</sub> y R<sup>8</sup> es hidrógeno.

Para un compuesto de Fórmula I, el ámbito de cualquier caso 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>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup>, puede usarse independientemente con el ámbito de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

20 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. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquinilo" significa un grupo alquilo divalente, lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquenileno" significa un grupo alqueno, divalente, lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo

25 monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Hidroxialquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Halo" incluye todos los isómeros halogenados desde monohalo sustituidos hasta perhalo sustituidos en sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, "Haloalquilo" y "haloalcoxi", "halofenilo", "halofenoxy".

30 "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los sustituyentes que se ilustran mediante un dibujo químico para unirse en posiciones variables en un sistema de anillos múltiples (por ejemplo, un sistema de anillos bicíclicos) están destinados a unirse al anillo en el que están dibujados para sumarse. Los términos parentético y multiparentético están destinados a aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término, tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

35 La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellos en las que los contraíones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales actúan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden emplearse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sal aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, 40 glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sal catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

45 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 está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los 50 isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado isotópicamente que de otro modo se emplea. Tales compuestos pueden tener una diversidad de usos 55 potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

*Procedimientos biológicos*

*Inhibición de la replicación del VIH.* Se construyó un virus NL-RLuc recombinante en el que se reemplazó una sección del gen nef de NL4-3 con el gen de luciferasa de *Renilla*. El virus NL-RLuc se preparó mediante co-transfección de dos plásmidos, pNLRLuc y pVSven. El pNLRLuc contiene el ADN NL-RLuc DNA clonado en pUC18 en el sitio *Pvu*II,

5 mientras que el pVSven contiene el gen para la proteína VSV G ligada a un promotor LTR. Las transfecciones se realizaron a una relación 1:3 de pNLRLuc a pVSven en células 293T usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) de acuerdo con el fabricante y el virus pseudotipo generado se tituló en células MT-2. Para 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 10 luciferasa expresada. Esto proporciona un procedimiento sencillo y fácil para cuantificar el grado de crecimiento del virus y, en consecuencia, la actividad antivírica de los compuestos de prueba. La luciferasa se cuantificó usando el 15 kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI).

Se determinó la susceptibilidad de los virus a los compuestos mediante incubación en presencia de diluciones 15 seriadas del compuesto. La concentración efectiva del 50 % ( $CE_{50}$ ) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación del efecto medio en el que  $(Fa) = 1/[1 + (ED_{50}/\text{conc. de fármaco.})^m]$  (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). La actividad antiviral de los compuestos se evaluó bajo tres condiciones de suero, SFB al 10%, 15mg/ml de albúmina de suero en humano/FBS al 10 % o suero humano al 40 %/FBS al 5 % y los resultados de al menos 2 experimentos se usaron para calcular los valores de  $CE_{50}$ . Los resultados se muestran en la Tabla 1. Actividad igual a A se refiere a un compuesto que tiene un  $CE_{50} \leq 100$  nM, mientras que B y C representan compuestos que tienen un  $CE_{50}$  entre 20 100 nM y 1uM (B) o >1 uM (C).

Tabla 1.

Ejemplo	$CE_{50}$ $\mu M$
1	0,008
2	0,002
3	0,021
4	0,003
5	0,008
6	0,013
7	0,034
8	3,3
9	6,03

*Composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso*

25 Los compuestos de la presente invención inhiben la replicación del VIH. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en 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 30 tratamiento del SIDA o de la infección por VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en 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 de la infección 35 por SIDA o VIH seleccionada entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidor de la fusión de VIH, inhibidores de la unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la rotación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para 40 su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para

uso en un procedimiento en el que el inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un procedimiento en el que el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la unión del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de CCR5.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de CCR5 se selecciona entre el grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.

30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la brotación o maduración del VIH.

35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de la brotación o maduración es PA-457 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

40 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 de la infección por SIDA o VIH seleccionada entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidor de la fusión de VIH, inhibidores de la unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la brotación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

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

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa

inversa del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

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

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

10 Otro aspecto de la invención es el procedimiento de composición en el que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor del acoplamiento del VIH.

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

15 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor del CCR5 se selecciona entre el grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la brotación o la maduración del VIH

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la brotación o la maduración es PA-457 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

"Combinación", "coadministración", "concurrente" y términos similares que se refieren a la administración de un compuesto de fórmula I con al menos un agente contra el VIH significan que los componentes forman parte de una terapia combinada antirretroviral o una terapia antirretroviral altamente activa (HAART) tal como entienden los expertos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

30 "Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente necesaria para proporcionar al paciente un beneficio significativo tal como entienden los expertos en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga viral, restauración y conservación de la función inmunológica, mejora de la calidad de vida, y reducción de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH.

35 "Paciente" significa una persona infectada por el virus VIH y que es adecuada para la terapia, tal como entienden los expertos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VIH", "ARC", "SIDA" y los términos relacionados se usan en el sentido entendido por los expertos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

40 Los compuestos de la presente invención se administran en forma de composiciones farmacéuticas formadas por 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 aquella que es necesaria para proporcionar un beneficio significativo al 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 habituales, incluidas, cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, además de suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas habituales de formulación y generalmente se usan para las composiciones excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholos). Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

45 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren 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 1.000 mg. Generalmente, estarán presentes otros agentes antirretrovíricos en un intervalo unitario similar a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, este es de 0,25-1.000 mg/unidad.

Normalmente, las composiciones líquidas están en intervalos de unidad de dosificación. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de unidad de dosificación de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son

5 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, estarán presentes otros agentes antirretrovíricos en un intervalo unitario similar a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, este es de 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes antirretrovíricos usados 10 clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente, se requiere más compuesto para vía oral y menos para vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, lo determinará un médico según su responsable juicio médico.

15 El compuesto de la invención puede usarse junto con, pero por separado, otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA y de la infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión celular del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la brotación y de la maduración, immunomoduladores y antiinfecciosos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de Fórmula I generalmente se administrará 20 en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Los otros agentes se administrarán generalmente en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, lo determinará un médico según su responsable juicio médico.

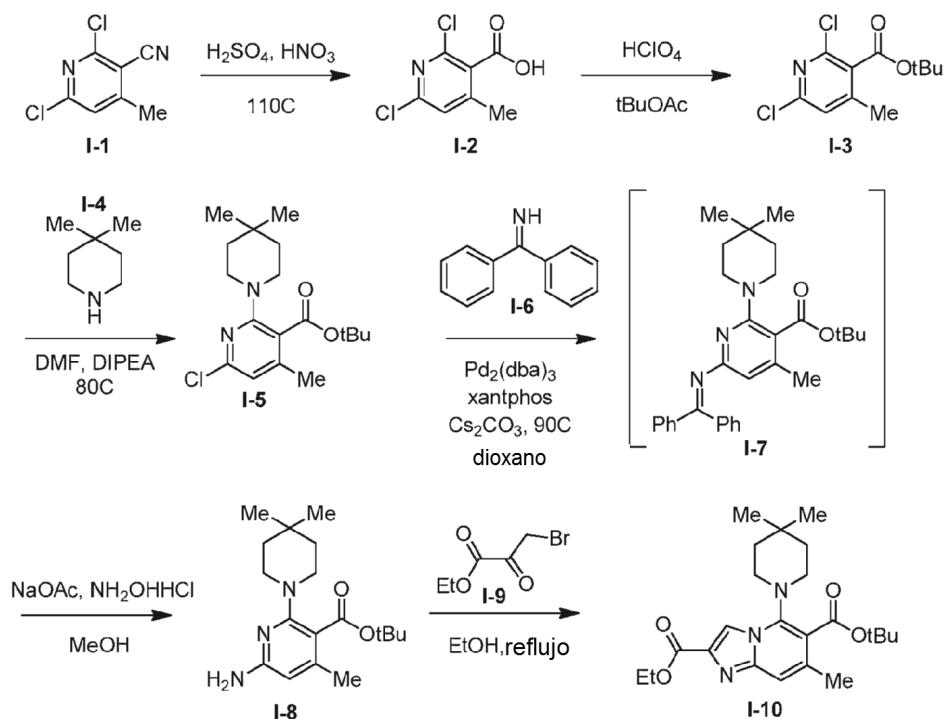
#### *Procedimientos sintéticos*

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por diversos procedimientos conocidos en la técnica, que 25 incluyen los de los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específicas. La numeración de la estructura y la numeración variable mostrada en los esquemas sintéticos son distintas de, y no debe confundirse con, la numeración de la estructura o de la variable en las reivindicaciones o en el resto de la memoria descriptiva. Las variables en los esquemas se entienden solamente para ilustrar cómo se hacen algunos de los compuestos de esta 30 invención. La divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y los ejemplos deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas en lugar de a los ejemplos anteriores, y se prevé por lo tanto, que la misma abarque todos los cambios sujetos al significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones.

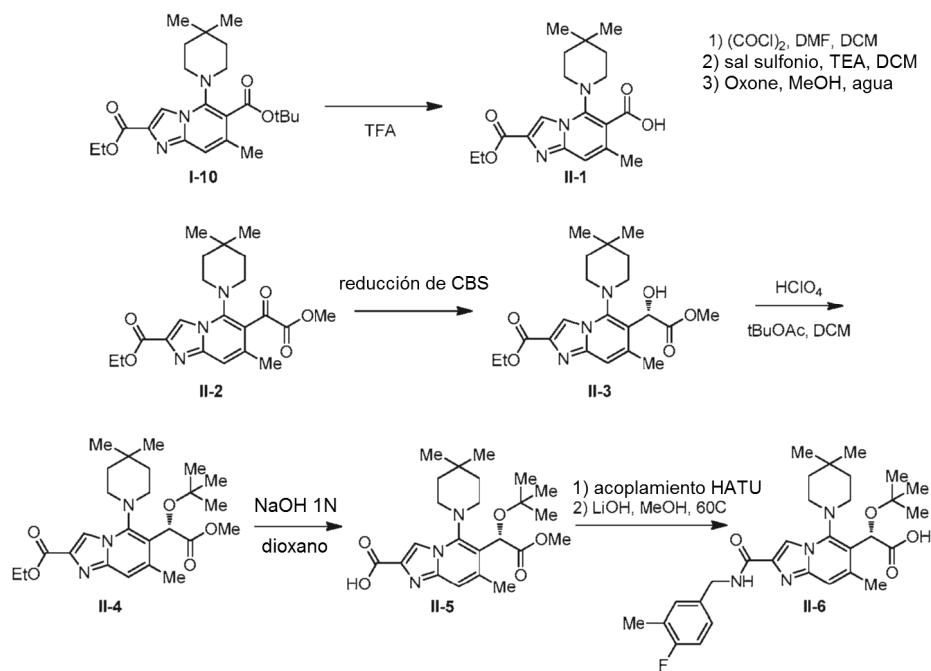
Las abreviaturas usadas en los esquemas y ejemplos siguen generalmente las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos se definen de la siguiente manera: "KHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "HATU" para hexafluorofosfato de 35 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 temperatura ambiental o "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBT" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; y "DIEA" para diisopropiletilamina.

40 Las abreviaturas usadas 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, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para millilitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de 45 resonancia magnética nuclear, "<sup>1</sup>H" para protón, "<sup>δ</sup>" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Algunos compuestos de esta invención pueden sintetizarse a partir de un heterociclo I-1 adecuadamente sustituido de acuerdo con el Esquema I.

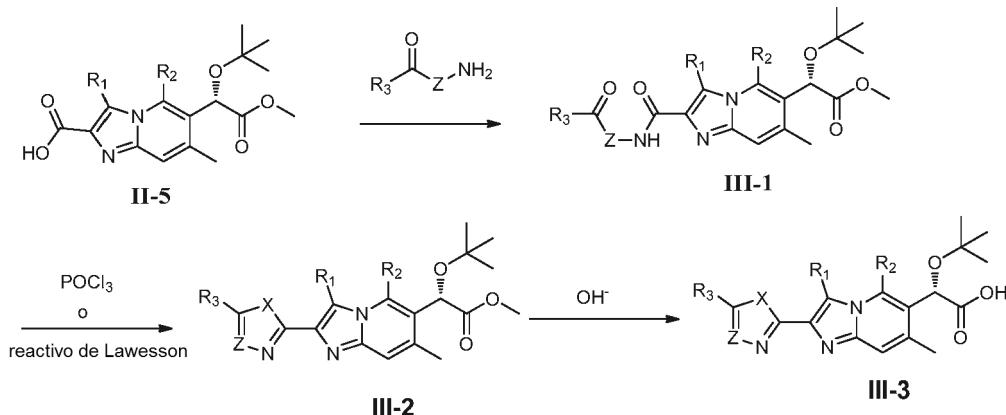
**Esquema I.**

Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse por los procedimientos indicados en el Esquema II.

**Esquema II.**

Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse por los procedimientos indicados en el Esquema III.

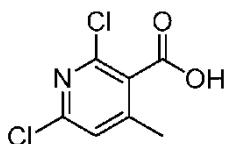
Esquema III.



Los compuestos descritos en el presente documento se purificaron por los procedimientos conocidos por los expertos en la materia por cromatografía en columna de fase normal en columna de gel de sílice usando los sistemas disolventes apropiados. Las purificaciones HPLC preparativas mencionadas en esta sección de experimentación se llevaron a cabo por elución de gradiente sobre columnas pre C18 (5 µm) usando, ya sea la 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: 95:5 H<sub>2</sub>O/MeOH 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.

5

Intermedio 1



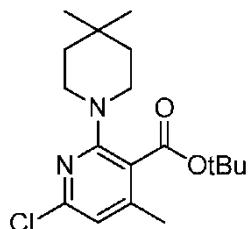
10 Ácido 2,6-dicloro-4-metilnicotínico: Preparado a partir de 2,6-dicloro-4-metilnicotinonitrilo disponible en el mercado, siguiendo el procedimiento en el documento US6677352 (2004).

Intermedio 2



15 2,6-dicloro-4-metilnicotinato de terc-butilo: A una solución de ácido 2,6-dicloro-4-metilnicotínico (1,00 g, 4,85 mmol, 1 equiv.) en acetato de terc-butilo (24 ml), se le añadió ácido perclórico al 70 % (0,88 ml, 14,56 mmol, 3 equiv.). Despues de 1 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó cautelosamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para proporcionar el producto (1,21 g, 95%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 (s, 1H), 2,37 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 1,62 (s, 9H); CLEM (IEN, M+1): 262,1.

20 Intermedio 3

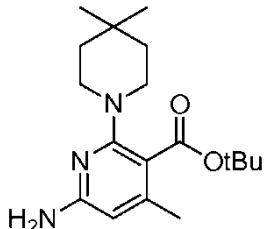


25 6-Cloro-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-metilnicotinato de terc-butilo: A una solución de 2,6-dicloro-4-metilnicotinato de terc-butilo (11,93 g, 45,4 mmol, 1 equiv.) en DCE (228 ml) se le añadió 4,4-dimetilpiperidina (7,21 g, 63,7 mmol, 1,4 equiv.) y DIPEA (11,1 ml, 63,7 mmol, 1,4 equiv.). La reacción se calentó a refluo durante 2 h, punto en el cual aparecía estancada a ~40 % de la conversión. La solución se concentró al vacío. El residuo se residual se recogió en DMF (228 ml) y se añadieron más 4,4-dimetilpiperidina (7,21 g, 63,7 mmol, 1,4 equiv.) y DIPEA (11,1 ml, 63,7 mmol,

1,4 equiv.). Se calentó a 80 °C durante 18 h. La CLEM indicó ~ el 70 % de conversión. Se retiró el calor y se añadió a una solución acuosa de bicarbonato sódico. Este se extrajo con éter (x2). Los extractos de éter combinado se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM al 0-100 %/hexano) para proporcionar el producto (6,73 g, 44%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,55 (s, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,48 - 1,41 (m, 4H), 0,99 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1): 339,25.

5

## Intermedio 4



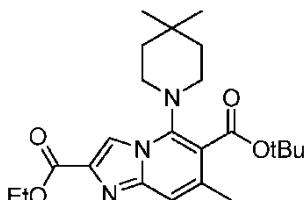
**6-amino-2-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-4-methylnicotinate de *terc*-butilo:** Una solución de 6-cloro-2-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-4-metilnicotinato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,95 mmol, 1 equiv.), benzofenona imina (0,59 ml, 3,54 mmol, 1,2 equiv.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,135 g, 0,148 mmol, 0,05 equiv.), xantphos (0,171 g, 0,295 mmol, 0,10 equiv.) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,31 g, 7,08 mmol, 2,4 equiv.) en dioxano (30 ml desoxigenados burbujeando nitrógeno durante 10 min) se calentó a 90 °C. Después de 20 h, se retiró del calor. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa de EtOAc se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. Esta se recogió en MeOH (25 ml) y se añadieron acetato de sodio (0,73 g, 8,85 mmol, 3 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (0,41 g, 5,90 mmol, 2 equiv.). La reacción se volvió muy oscura. Después de 1 h, la reacción se añadió a NaOH 1 N y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40%/hexano) para proporcionar el producto (0,76 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,77 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,23 (m, 4H), 2,22 (d,  $J = 0,5$  Hz, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,47 - 1,39 (m, 4H), 0,98 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1): 320,3.

10

15

20

## Intermedio 5

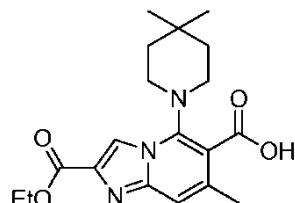


25

30

**2-etil 5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]piridin-2,6-dicarboxilato de 6-terc-butilo:** Una solución de 6-amino-2-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-4-metilnicotinato de *terc*-butilo (0,76 g, 2,38 mmol, 1 equiv.) y bromopiruvato de etilo (0,40 ml, 2,85 mmol, 1,2 equiv.) en EtOH (24 ml) se calentó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexano) para proporcionar el producto (0,61 g, 62%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,48 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,27 - 3,08 (m, 4H), 2,38 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,66 - 1,63 (m, 9H), 1,51 - 1,49 (m, 2H), 1,47 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,08 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1): 416,35.

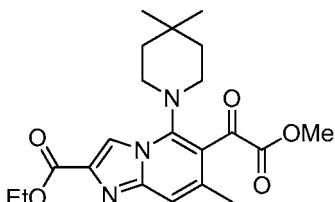
## Intermedio 6



35

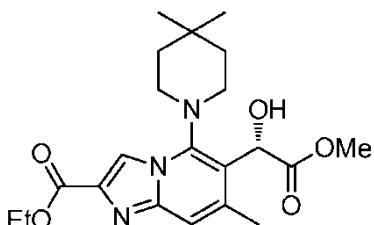
**Ácido 5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-2-(etoxicarbonil)-7-methylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico:** Una solución de 2-etil 5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]piridin-2,6-dicarboxilato de 6-terc-butilo (0,61 g, 1,47 mmol) en TFA (15 ml) se agitó 2 h y despues se concentró al vacío. El residuo se recogió en THF/benceno y se concentró al vacío (x2) para retirar el TFA residual. Para proporcionar el producto en forma de un aceite viscoso de color pardo (~1,2 g). Este material se usó directamente. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,51 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,44 - 3,04 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,62 (s a, 4H), 1,50 - 1,41 (m, 3H), 1,10 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1): 360,3.

## Intermedio 7



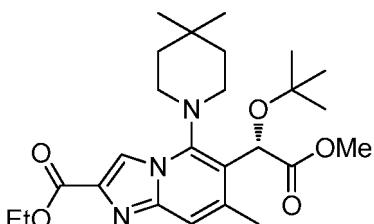
**5-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)-6-(2-metoxi-2-oxoacetil)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo:** A una solución de ácido 5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(etoxicarbonil)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (~1,2 g, 1,47 mmol, 1 equiv.) de la reacción previa en DCM (15 ml) y DMF (0,02 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,31 ml, 3,53 mmol, 2,4 equiv.). Se observó desprendimiento de gas. Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío. Después, el cloruro de ácido en bruto se recogió en DCM (15 ml). A esta solución se le añadió 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-ilo, sal bromuro (0,92 g, 4,41 mmol, 3 equiv.) y DIPEA. Después de agitar 18 h, la reacción se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. Después, el iluro de azufre en bruto se recogió en MeOH (15 ml) y agua (1 ml). Se añadió oxone (1,45 g, 2,35 mmol, 1,6 equiv.). La suspensión de color blanco se agitó 18 h. La reacción se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100 %/hexano) para proporcionar el producto (0,28 g, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo fuertemente contaminado (~ 50 %) con el éster metílico del ácido de partida, 2-etil 5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-2,6-dicarboxilato de 6-metilo. Se usa tal cual, en la siguiente reacción. CLEM (IEN, M+1): 402,1.

## Intermedio 8



**20 5-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)-6-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo:** A una solución de 5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(2-metoxi-2-oxoacetil)-7-metylimidazo[1,2-a] piridin-2-carboxilato de etilo (280 mg, 0,70 mmol, 1 equiv.) en tolueno (7 ml) se le añadió R-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidina (309 mg, 1,12 mmol, 1,6 equiv.). Después, la reacción se enfrió a -30 °C (IPA/hielo seco) y se añadió catenaborano (0,27 ml de una solución al 50 % en tolueno, 1,12 mmol, 1,6 equiv.). Después de 3 h, la reacción se añadió a carbonato de potasio acuoso al 10 % y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos de EtOAc combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexano) para proporcionar el producto (144 mg, 51 %) contaminado con una pequeña cantidad del amino alcohol CBS residual. Se usó como tal. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 8,25 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,48 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,09 - 2,90 (m, 4H), 2,40 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 4H), 1,46 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); CLEM (IEN, M+1): 404,25.

## Intermedio 9

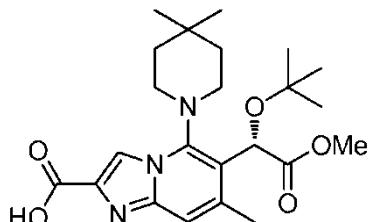


**35 6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo:** A una solución de 5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (144 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.) en acetato de *tert*-butilo (7 ml), se le añadió ácido perclórico al 70 % (0,092 ml, 1,07 mmol, 3 equiv.). Se formó un precipitado intermedio de color blanco. Se añadieron DCM (5 ml) y más ácido perclórico al 70 % (0,18 ml, 2,14 mmol, 6 equiv.). Después de 1 h, la reacción se añadió cautelosamente a una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos de EtOAc combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en

bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexano) para proporcionar el producto (47 mg, 29%) en forma de una espuma de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 6,05 - 6,00 (m, 1H), 4,48 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,45 (d,  $J = 1,0$  Hz, 3H), 1,73 - 1,57 (m, 4H), 1,46 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,15 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); CLEM (IEN, M+1): 460,3.

5

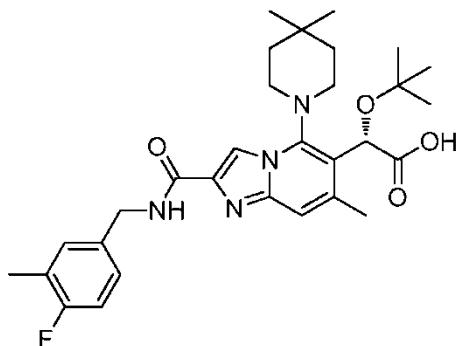
## Intermedio 10



**Sal sódica del ácido (S)-6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico:** A una solución de 6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (47 mg, 0,102 mmol, 1 equiv.) en dioxano (1,0 ml), se le añadió NaOH 1 N (0,11 ml, 0,11 mmol, 1,1 equiv.). Después de 18 h, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una sal sódica. Este material se usó directamente para la reacción posterior. CLEM (IEN, M+1): 432,25.

10

## Ejemplo 1



15

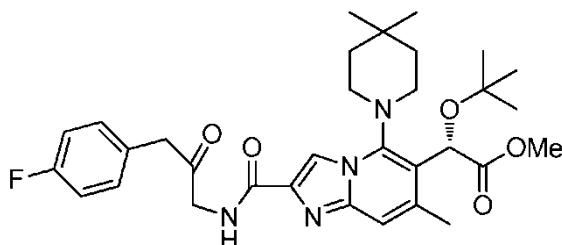
**Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoyl)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético:** A una solución de ácido (S)-6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico, sal sódica (44 mg, 0,102 mmol, 1 equiv.) y 4-fluoro-3-metilbencilamina (43 mg, 0,306 mmol, 3 equiv.) en DMF, se le añadió HATU (54 mg, 0,143 mmol, 1,4 equiv.) dando una solución de color amarillo oscuro. Después de 1,5 h, se añadió más HATU (54 mg, 0,143 mmol, 1,4 equiv.). Después de agitar 1 h, se añadieron agua (0,5 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (86 mg, 2,04 mmol, 20 equiv.) y la reacción se calentó a 60 °C. Después de agitarse 2 h, se añadió más monohidrato de hidróxido de litio (86 mg, 2,04 mmol, 20 equiv.) y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 1 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. Esta solución se purificó por CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 35-75% durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto (35,6 mg, 65 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,94 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (s a, 1H), 7,07 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,78 (s a, 1H), 4,42 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,54 (s a, 2H), 3,24 - 3,16 (m,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,60 (dd,  $J = 18,9, 9,2$  Hz, 2H), 1,51 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 1,43 (d,  $J = 13,1$  Hz, 1H), 1,18 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H); CLEM (IEN): 538,30.

20

25

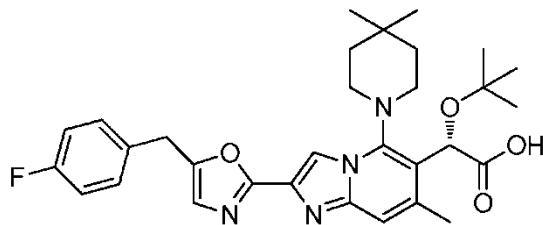
30

## Intermedio 11



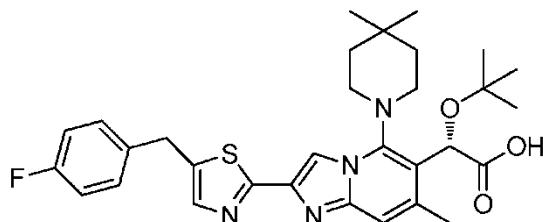
2-(terc-Butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de (S)-metilo: A una solución de ácido (S)-6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (29 mg, 0,067 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,5 ml) se le añadieron (COCl)<sub>2</sub> (0,040 ml, 0,081 mmol, 1,2 equiv.) y DMF (una gota) y la reacción se agitó a temp. amb. durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el cloruro de ácido en bruto se añadió después a una solución preagitada de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ona, HCl (27,4 mg, 0,134 mmol, 2 equiv.) y DIPEA (0,070 ml, 0,403 mmol, 6 equiv.) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Despues, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 5-70 %/hexano) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de (S)-metilo (20 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 6,25 (s a, 0,7H), 5,89 (s, 0,3H), 5,53 (s, 0,7H), 5,45 (s, 0,3H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,60 - 1,54 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (s a, 4H), 1,25 (s a, 2H), 1,23 (s, 7H), 1,14 (s, 2H). CLEM (IEN, M+1): 593,4.

### 15 Ejemplo 2



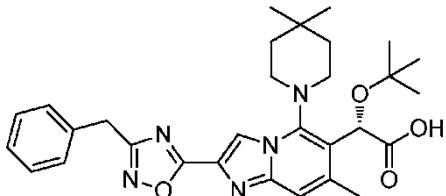
Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético: Se agitó 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de (S)-metilo (45 mg, 0,077 mmol, 1 equiv.) con reactivo de Burgess (55,4 mg, 0,232 mmol, 3 equiv.) en THF (0,39 ml) a 80 °C durante 1 h. Tras la finalización, se añadieron MeOH (0,6 ml), agua (0,2 ml) y LiOH (50 mg). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Tras la finalización, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 30-70% durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100%; Caudal: 20 ml/min para proporcionar el producto (15,9 mg, 37%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,53 (s a, 1H), 3,42 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,21 (d, J=11,3 Hz, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,69 - 1,36 (m, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H); CLEM (IEN, M): 548,3.

### Ejemplo 3



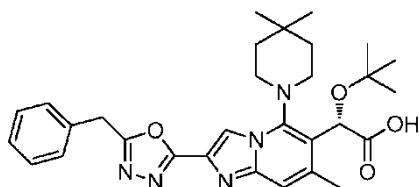
Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético: A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de (S)-metilo (30 mg, 0,052 mmol, 1 equiv.) en tolueno (1 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (23 mg, 0,057 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se recogió en MeOH (1 ml) y se añadió NaOH 1 N (0,16 ml, 0,16 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a 65 °C durante 4 h. Tras la finalización, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 40-100% durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100%; Caudal: 20 ml/min para proporcionar el producto (6,2 mg, 21%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,75 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 - 3,29 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,90 (s, 5H), 1,17 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). CLEM (IEN, M+1) = 565,3.

### Ejemplo 4



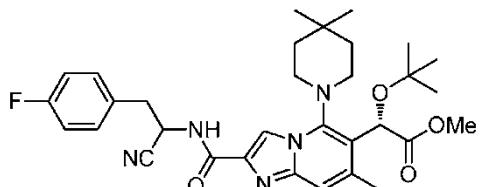
Ácido (S)-2-(2-(3-benzo-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]piridin-6-yl)-2-(tert-butoxyl)acético: A una solución de sal sódica del ácido (S)-6-(1-(tert-butoxyl)-2-metoxi-2-oxoetyl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (20 mg, 0,044 mmol, 1 equiv.) en DCM (0,4 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,006 ml, 0,066 mmol, 1,5 equiv.) y DMF (una gota). La reacción se agitó durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en MeCN (0,4 ml) y se añadieron (Z)-N'-hidroxi-2-fenilacetimidamida (7 mg, 0,049 mmol, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,010 ml, 0,057 mmol, 1,3 equiv.). Despues, la reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se recogió en MeOH (1 ml), agua (0,1 ml) y se añadió LiOH (79 mg, 3,30 mmol, 60 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Tras la finalización, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 30-70% durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100%; Caudal: 20 ml/min para proporcionar el producto (10,3 mg, 33%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,0 Hz, 5H), 7,27 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,78 (s a, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,66 - 1,37 (m, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (s, 3H); CLEM (IEN, M): 531,3.

#### Ejemplo 5



Ácido (S)-2-(2-(5-benzo-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]piridin-6-yl)-2-(tert-butoxyl)acético: A una solución de sal sódica del ácido (S)-6-(1-(tert-butoxyl)-2-metoxi-2-oxoetyl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (30 mg, 0,070 mmol, 1 equiv.) en DCM (0,5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (11 mg, 0,083 mmol, 1,2 equiv.) y DMF (una gota). La reacción se agitó durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM (0,70 ml) y 2-fenilacetohidrazida (15 mg, 0,097 mmol, 1,4 equiv.) y se le añadió DIPEA (0,027 ml, 0,153 mmol, 2,2 equiv.). Despues de agitarse 30 min, se añadió reactivo de Burgess (66 mg, 0,278 mmol, 4 equiv.) y la reacción se agitó 18 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se recogió en MeOH (1 ml), agua (0,1 ml) y se añadió LiOH (83 mg, 3,48 mmol, 50 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Tras la finalización, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 20-60% durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100%; Caudal: 20 ml/min para proporcionar el producto (5 mg, 14%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 6H), 5,76 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,19 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 2,96 - 2,91 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,65 - 1,40 (m, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,12 (s a, 3H), 1,02 (s a, 3H); CLEM (IEN, M): 531,3.

Intermedio 12

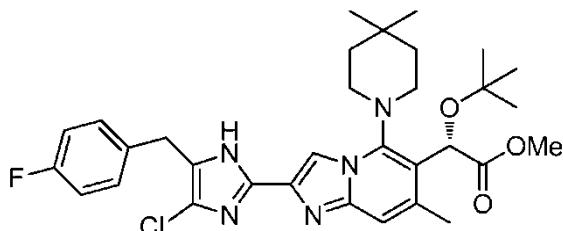


2-(tert-Butoxyl)-2-((1-ciano-2-(4-fluorofenyl)ethyl)carbamoyl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]piridin-6-acetato de (2S)-metilo: Una solución de sal sódica del ácido (S)-6-(1-(tert-butoxyl)-2-metoxi-2-oxoetyl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (110 mg, 0,242 mmol, 1 equiv.), 2-amino-3-(4-fluorofenyl)propanonitrilo, HCl (68 mg, 0,339 mmol, 1,4 equiv.), DIPEA (0,13 ml, 0,339 mmol, 3 equiv.), y HATU (129 mg, 0,339 mmol, 1,4 equiv.) en DMF (1,4 ml) se agitó 1 h. Despues, la reacción se diluyó con EtOAc, lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna

(EtOAc al 0-100 % [TEA al 2 %]/hexano) para proporcionar el producto (112 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 - 8,16 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,08 - 6,00 (m, 1H), 5,38 - 5,28 (m, 1H), 3,71 (d,  $J = 1,3$  Hz, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); CLEM (IEN, M+1): 578,35.

5

## Intermedio 13

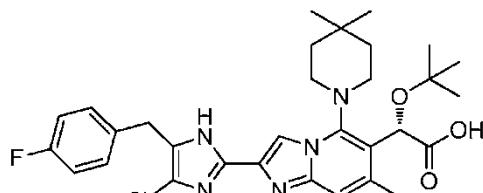


**2-(tert-Butoxi)-2-(2-(4-chloro-5-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2-il)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de (S)-metilo:** A una solución de 2-(tert-butoxi)-2-(2-(1-ciano-2-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de (2S)-metilo (101 mg, 0,175 mmol, 1 equiv.) y  $\text{CCl}_4$  (0,042, 0,437 mmol, 2,5 equiv.) en MeCN (1,7 ml) se le añadió  $\text{PPh}_3$  (115 mg, 0,437 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se calentó a 45 °C durante 6 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 N, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 0-100 % [TEA al 2 %]/hexano) para proporcionar el producto (60 mg, 58%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 - 8,03 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 6,02 - 5,90 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,48 (s a, 3H), 1,78 - 1,51 (m, 4H), 1,24 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); CLEM (IEN, M+1): 596,35.

10

15

## Ejemplo 6



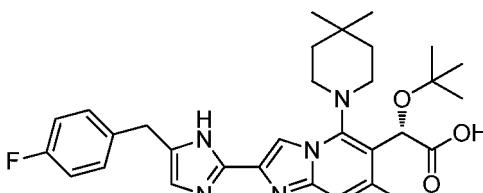
20

**Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(2-(4-chloro-5-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2-il)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético:** Una solución de 2-(tert-butoxi)-2-(2-(4-chloro-5-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2-il)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de (S)-metilo (20 mg, 0,034 mmol, 1 equiv.) y monohidrato de LiOH (42 mg, 1,01 mmol, 30 equiv.) en MeOH (1 ml) y agua (unas pocas gotas) se calentó a 60 °C durante 3 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se filtró y se purificó por CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 40-80% durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100%; Caudal: 20 ml/min para proporcionar el producto (14,8 mg, 76%). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,21 - 12,87 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,14 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,80 (s a, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m,  $J = 9,5$  Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,50 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 1,43 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (s, 3H); CLEM (IEN, M+1): 582,3.

25

30

## Ejemplo 7

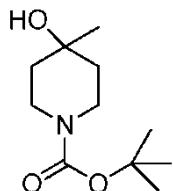


35

**Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-2-(5-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2-yl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético:** Una solución de 2-(tert-butoxi)-2-(2-(4-chloro-5-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2-il)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de (S)-metilo (40 mg, 0,067 mmol, 1 equiv.), monohidrato de TsOH (15 mg, 0,081 mmol, 1,2 equiv.), y Pd al 10 %/C (14 mg, 0,013 mmol, 0,2 equiv.) en MeOH (1,3 ml) se agitó en un globo de hidrógeno durante 6 d. La reacción se filtró a través de Celite que eluyó con MeOH. El filtrado se

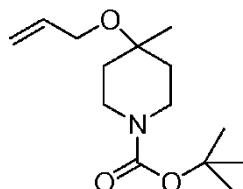
concentró al vacío. El imidazol en bruto se recogió en MeOH (1 ml) y agua (varias gotas). Se añadió monohidrato de LiOH (84 mg, 2,01 mmol, 30 equiv.) y la reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se filtró y se purificó por CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 40-100% durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100%; Caudal: 20 ml/min para proporcionar el producto (4,4 mg, 11%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,03 - 7,91 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 7,04 (m, 3H), 6,79 - 6,70 (m, 1H), 5,62 - 5,43 (m, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,67 - 3,52 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,63 - 1,34 (m, 4H), 1,14 (s, 9H), 1,12 (s a, 3H), 1,03 (s, 3H); CLEM (IEN, M+1): 548,4.

## 10 Intermedio 14



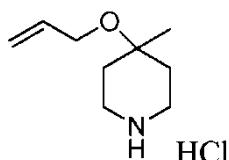
*4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo:* En una atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota una solución 3 N en éter de bromuro de metilmagnesio (1,67 ml, 5,02 mmol) a una solución enfriada (-25 °C) de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 20,08 mmol) en éter (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a t a y se agitó durante 2 h. Después se enfrió a 0 °C y se inactivó por la adición de cloruro de amonio ac. sat. Se añadieron otros 20 ml de éter y la mezcla se repartió en un embudo de decantación. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con otros 20 ml de éter. Los extractos de éter combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite, que después se purificó por biotage, que eluyó con EtOAc al 0-50 %/hexano para obtener 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,30 g, 18,0 mmol, 90 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,34 - 3,18 (m, 2H), 2,59 - 2,39 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 4H), 1,50 - 1,45 (m, 9H), 1,32 - 1,27 (m, 3H).

## 15 Intermedio 15



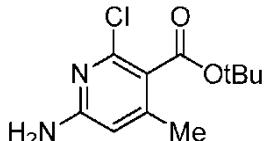
*4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo:* A una mezcla de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,30 g, 20,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (60 % en peso (1,60 g, 39,9 mmol). Después, la mezcla se agitó a t a durante 2 h. En este momento se le añadió lentamente bromuro de alilo (8,64 ml, 100 mmol) durante el transcurso de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a t a durante 3 h. Después, se enfrió a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio ac. sat. La mezcla de reacción se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener un aceite incoloro, que después se purificó por biotage, que eluyó con EtOAc al 0-25 %/hexano para aislar 3,1 g (61 %) de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 2H), 3,73 (s a, 2H), 3,19 (s a, 2H), 1,78 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,53 - 1,42 (m, HA), 1,21 (s, 3H).

## 20 Intermedio 16



*Sal de hidrogenocloruro de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina:* Una mezcla de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1- carboxilato de terc-butilo (3,10 g, 12,1 mmol) y HCl 4 N/dioxano (15 ml, 60,0 mmol) se agitó a t a durante 3 h. Después se concentró al vacío para obtener 2,2 g (95 %) de clorhidrato de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (dt, J = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 4H), 2,06 (dd, J = 15,3, 2,5 Hz, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (s, 3H). La base libre (sólido de color pardo) se obtuvo agitando sal HCl con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. que se extrajo con DCM.

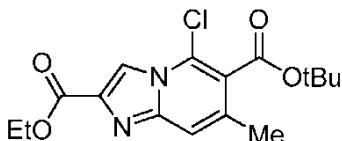
## Intermedio 17



6-Amino-2-cloro-4-metilnicotinato de *terc*-butilo. Se añadieron 2,6-dicloro-4-metilnicotinato de *terc*-butilo (10,5 g, 40,1 mmol, 1 equiv.) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,84 g, 2,01 mmol, 0,05 equiv.) xantphos (2,32 g, 4,01 mmol, 0,1 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

5 suspendido en dioxano (desoxigenado burbujeando nitrógeno durante 10 min). Se añadió benzofenona imina (8,0 ml, 48,1 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El producto en bruto se recogió en MeOH (200 ml) y NaOAc (9,87, 120 mmol, equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (5,57 g, 80 mmol, 2 equiv.). Despues de 30 min, la reacción se añadió a NaOH 1 N y se extrajo con DCM (x2). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 0-30 %/hex) para proporcionar 6-amino-2-cloro-4-metilnicotinato de *terc*-butilo (7,5 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,58 (s a, 2H), 2,27 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,60 (s, 9H); CLEM (IEN, M+1): 243,1.

## Intermedio 18



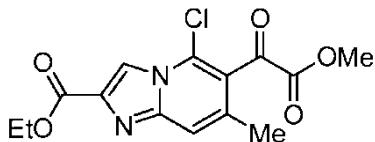
15 2-Etil 5-cloro-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butilo. Una solución de 6-amino-2-cloro-4-metilnicotinato de *terc*-butilo (9,4 g, 38,7 mmol, 1 equiv.) y bromopiruvato de etilo (6,5 ml, 46,5 mmol, 1,2 equiv.) en EtOH (194 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter y se filtró para proporcionar el producto (11,4 g, 70 %) en forma de un sólido de color crema. CLEM (IEN, M+1): 339,1.

## Intermedio 19



25 Ácido 5-chloro-2-(etoxicarbonil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico. Se trató 2-ethyl 5-chloro-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butilo (11,4 g, 27,2 mmol, 1 equiv.) con TFA (100 ml) y se agitó durante 2 h. Tras la finalización, la reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró en éter y se filtró para proporcionar el producto (10,8 g, 100 %) en forma de un sólido de color crema. CLEM (IEN, M+1): 283,1.

## Intermedio 20

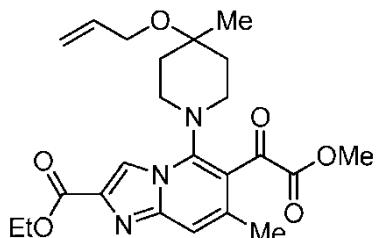


30 5-Chloro-6-(2-metoxi-2-oxoacetyl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo. A una suspensión del ácido 5-chloro-2-(etoxicarbonil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (0,46 g, 1,623, 1 equiv.) y 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-ol, sal bromuro (0,47 g, 2,27 mmol, 1,4 equiv.) en DCM (16 ml) se le añadió DIPEA (1,13 ml, 6,49 mmol, 4 equiv.) después HATU (0,86 g, 2,27 mmol, 1,4 equiv.). Despues de 2 h, se añadió más 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-ol, sal bromuro (0,20 g) y DIPEA (0,5 ml). Despues de agitar 18 h, la reacción se añadió a NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y se extrajo con DCM (x2). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El iluro de azufre en bruto se recogió en MeOH (16 ml) y se añadió una solución de Oxone (2,4 g, 3,90 mmol, 2,4 equiv.) en agua (5 ml). Despues de 2 d, más Oxone (2,4 g, 3,90 mmol, 2,4 equiv.). Despues de 6 h, la reacción se añadió cautelosamente a NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 20-100 %/hexano) para proporcionar el producto (0,40, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo viscoso. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 4,51 (c, J = 35

35 40 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,60 (s, 9H); CLEM (IEN, M+1): 443,1.

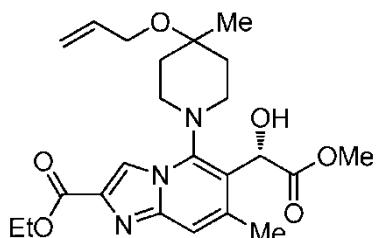
= 7,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,40 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 3H), 1,47 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H); CLEM (IEN, M+1): 325,05.

Intermedio 21



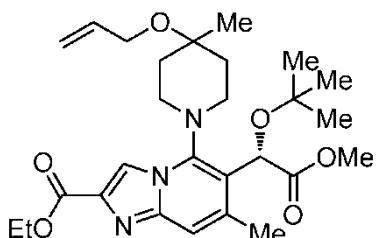
5 5-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2-metoxi-2-oxoacetil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo: Una solución de 5-cloro-6-(2-metoxi-2-oxoacetil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,75 g, 2,31 mmol, 1 equiv.), 4-aliloxi-4-metilpiperidina, HCl (0,66 g, 3,46 mmol, 1,5 equiv.), y DIPEA (1,21 ml, 6,93 mmol, 3 equiv.) en DMF (11,5 ml) se agitó durante 1 h. Después la reacción se añadió a NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % [TEA al 2 %]/hexano) para proporcionar el producto (0,85 g, 83%). CLEM (IEN, M+1): 444,25.

10 Intermedio 22



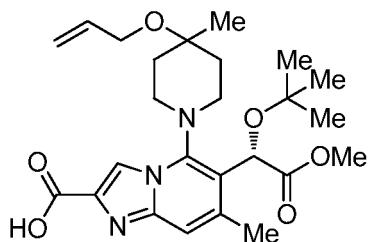
15 5-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetyl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo: A una solución en agitación de color amarillo de 5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2-metoxi-2-oxoacetil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,86 g, 1,94 mmol, 1 equiv.) en tolueno (19 ml) se le añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrololo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol/tolueno (0,54 g, 1,94 mmol, 1 equiv.). La reacción se enfrió a -40 °C (acetonitrilo/baño de hielo seco) y una solución al 50 % de catecoborano en tolueno (0,93 ml, 3,88 mmol, 2 equiv.) se añadió durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 2 h. Tras la finalización, la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (2 X 5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el producto deseado (0,86 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (IEN, M+1): 446,25.

20 Intermedio 23



25 5-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo: Se suspendió 5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetyl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (1,3 g, 3,22 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) y acetato de *terc*-butilo (10 ml). A esta mezcla se le añadió HClO<sub>4</sub> al 70 % (0,831 ml, 9,67 mmol, 3 equiv.) a través de un tapón de goma cerrado herméticamente. Después de 2 h, la CLEM indicó aproximadamente el 60 % de la conversión. La reacción se lavó con NaOH 1 N, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % [TEA al 2 %]/hexano) para proporcionar el producto (0,68 g, 46%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,22 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,47 (c,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (td,  $J$  = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,49 (td,  $J$  = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 3,10 (dt,  $J$  = 11,9, 3,5 Hz, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,44 (d,  $J$  = 1,0 Hz, 3H), 1,73 - 1,48 (m, 7H), 1,45 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 4H), 1,24 (s, 10H), 1,15 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); CLEM (IEN, M+1): 502,35.

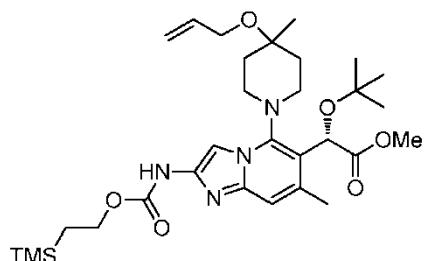
30 35 Intermedio 24



*Sal sódica del ácido (S)-5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico:* Se disolvió 5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (450 mg, 0,923 mmol, 1 equiv.) en MeOH (9 ml).

5 A esta solución se le añadió NaOH 1 N (1,02 ml, 1,015 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. Después el residuo se sometió a azeotropía con tolueno para dar un sólido de color pardo pálido, ácido (S)-5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (400 mg, rendimiento del 92 %) que se usó como tal para reacciones adicionales. CLEM (IEN, M+1): 474,35.

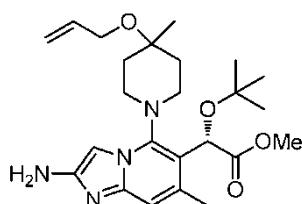
10 Intermedio 25



*2-(5-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-7-metil-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo:* A una solución de ácido (S)-5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetyl)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (1,0 g, 2,112 mmol, 1 equiv.) en THF (84 ml) se le añadió trietilamina (0,59 ml, 0,100 mmol, 2 equiv.) y fosforazidato de difenilo (0,92 ml, 0,100 mmol, 2 equiv.).

15 Despues de agitar 16 h, se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (0,50 g, 4,22 mmol, 2 equiv.) y la reacción se sometió a refljo durante 6 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %[TEA al 2 %]/hexano para proporcionar 2-(5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-7-metil-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (1,0 g, 80 %). CLEM (IEN, M+1): 589,4.

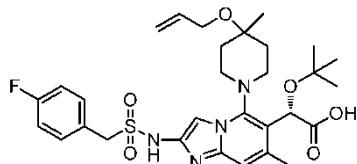
20 Intermedio 26



*2-(5-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-amino-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo:*

25 Una solución de 2-(5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-7-metil-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,85 g, 1,444 mmol) y TBAF (1,877 ml de una solución 1 M en THF, 1,877 mmol, 1,3 equiv.) en THF (14 ml) se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de una espuma de color amarillo (460 mg, 72 %) que se usó como tal. CLEM (IEN, M+1): 445,3.

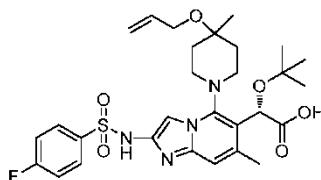
Ejemplo 8



30 Ácido (S)-2-(5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((4-fluorofenil)methylsulfonamido)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-

(terc-butoxi)acético: A una solución de 2-(5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-amino-7- metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (30 mg, 0,067 mmol) y TEA (28,2  $\mu$ l, 0,202 mmol, 3 equiv.) en THF (0,45 ml) se le añadió cloruro de (4-fluorofenil)metanesulfonilo (28,2 mg, 0,135 mmol, 2 equiv.) y se agitó 18 h. Después a la reacción se le añadieron agua (0,45 ml), MeOH (0,45 ml) y monohidrato de LiOH (160 mg, 4,05 mmol, 30 equiv.). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 50-90% durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100%; Caudal: 20 ml/min para proporcionar el producto (40,6 mg, 100%). RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,07 (m, 4H), 6,11 - 5,99 (m, 1H), 5,89 (s a, 1H), 5,37 (d,  $J$  = 16,2 Hz, 1H), 5,15 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,88 - 1,63 (m, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,18 (s, 9H); CLEM (IEN, M): 602,3.

#### Ejemplo 9

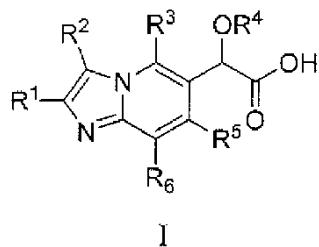


Ácido (S)-2-(5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorophenylsulfonamido)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético: A una solución de 2-(5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-amino-7- metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (20 mg, 0,045 mmol, 1 equiv.) y TEA (18  $\mu$ l, 0,135 mmol, 3 equiv.) en THF (0,30 ml) se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (17,51 mg, 0,090 mmol, 2 equiv.) y se agitó 18 h. Después, a la reacción se le añadieron agua (0,30 ml), MeOH (0,30 ml), y monohidrato de LiOH (54 mg, 135 mmol, 30 equiv.). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 50-90% durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100%; Caudal: 20 ml/min para proporcionar el producto (3,5 mg, 13%). RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,87 (s a, 2H), 7,41 - 6,98 (m, 5H), 6,17 - 5,85 (m, 2H), 5,81 (s a, 1H), 5,52 - 5,08 (m, 2H), 4,07 - 3,84 (m, 3H), 2,97 (s a, 1H), 2,35 (s a, 3H), 1,88 - 1,57 (m, 4H), 1,25 (s a, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 9H); CLEM (IEN, M): 588,2.

Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los siguientes ejemplos ilustrativos, y que puede realizarse en otras formas específicas sin separarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas en lugar de a los ejemplos anteriores, y se prevé por lo tanto, que la misma abarque todos los cambios sujetos al significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de Fórmula I



en la que:

- 5      R<sup>1</sup> es -CON(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>), -NHSOR<sup>7</sup> o (R<sup>7</sup>)Ar<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;  
 R<sup>3</sup> es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; o R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxazinilo o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo;
- 10     R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo;
- 15     R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;
- 15     R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo;
- 15     R<sup>7</sup> es Ar<sup>1</sup> o (Ar<sup>1</sup>)alquilo;
- 15     R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;
- 20     Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alqueniloxi; y
- 20     Ar<sup>2</sup> es pirrolílo, furanilo, tienilo, pirazolílo, isoxazolílo, isotiazolílo, imidazolílo, oxazolílo, tiazolílo, triazolílo, oxadiazolílo o tiadiazolílo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alqueniloxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25     en el que alquilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos; alquenilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace; cicloalquilo significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos; e hidroxilo y alquilo incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo.

30     2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es -CON(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>); R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>3</sup> es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; o R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxazinilo o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>7</sup> es (Ar<sup>1</sup>)alquilo; R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo; y Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alqueniloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40     3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es (R<sup>7</sup>)Ar<sup>2</sup>; R<sup>2</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; o R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxazinilo o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo; R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo; R<sup>5</sup> es alquilo; R<sup>6</sup> es hidrógeno; R<sup>7</sup> es (Ar<sup>1</sup>)alquilo; R<sup>8</sup> es hidrógeno; y Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alqueniloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45     4. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R<sup>1</sup> es (R<sup>7</sup>)Ar<sup>2</sup>.

50     5. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es alquilo R<sup>5</sup> es alquilo y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

50     6. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R<sup>3</sup> es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi y

fenilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R<sup>3</sup> es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi alqueniloxi y fenilo.

- 5    8. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R<sup>4</sup> es alquilo.
- 9. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R<sup>5</sup> es alquilo.
- 10. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R<sup>7</sup> es (Ar<sup>1</sup>)CH<sub>2</sub>.

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

10    Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético;

Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético;

Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético;

15    Ácido (S)-2-(2-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético;

Ácido (S)-2-(2-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético;

Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(4-cloro-5-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2-il)-5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético;

20    Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético;

Ácido (S)-2-(5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((4-fluorofenil)metilsulfonamido)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético; y

25    Ácido (S)-2-(5-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenilsulfonamido)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30    13. La composición de la reivindicación 12 que comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento de la infección por SIDA o VIH seleccionada entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidor de la fusión de VIH, inhibidores de la unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la brotación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35    14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un procedimiento para tratar la infección por VIH que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente humano que lo necesita.

40    15. El compuesto para su uso en el procedimiento de la reivindicación 14 que comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento de la infección por SIDA o VIH seleccionada entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidor de la fusión de VIH, inhibidores de la unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la brotación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH.