

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 675**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2019 PCT/EP2019/080903**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20099341**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2019 E 19805569 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024 EP 3880675**

54 Título: **Compuestos antibióticos, métodos de fabricación de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

12.11.2018 EP 18205619

17.12.2018 EP 18213016

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2025

73 Titular/es:

**DEBIOPHARM INTERNATIONAL SA (100.00%)
Forum "après-demain" Chemin Messidor 5-7
1006 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**GERUSZ, VINCENT;
TATSIS, VASILEIOS;
SUNOSE, MIHIRO;
BRAVO, JUAN;
FINN, TERRY;
POHIN, DANIG y
REGENASS, PIERRE-MICHEL**

74 Agente/Representante:

QUIRÓS MARÍN, María

Observaciones:

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

ES 3 009 675 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

Compuestos antibióticos, métodos de fabricación de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y usos de los mismos

Campo de la invención

La presente invención proporciona compuestos nuevos que son terapéuticamente activos como compuestos antibióticos. La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. También proporciona estos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por *N. gonorrhoeae*. Además, también se proporcionan los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, pero no se reivindican.

Antecedentes de la invención

Neisseria gonorrhoeae es una especie de bacteria Gram negativa diplococo responsable de la infección transmitida sexualmente gonorrea, que típicamente causa una enfermedad no complicada (no diseminada).

El sitio más común de la infección por *N. gonorrhoeae* es el tracto urogenital. Los hombres con esta infección pueden experimentar disuria con descarga del pene, y las mujeres pueden tener una descarga mucopurulenta vaginal leve, dolor pélvico severo. Otras infecciones por *N. gonorrhoeae* incluyen anorrectal, conjuntival, faríngea, y ovárica/uterina. En las mujeres, gonococo puede causar infecciones endocervicales, o enfermedad del tracto genital superior. Las infecciones gonocócicas de las mujeres están estrechamente asociadas con infertilidad. Si no son tratadas, las infecciones locales por *N. gonorrhoeae* pueden progresar a bacteriemia con artritis séptica concomitante. Cuando la infección involucre los ojos, especialmente en recién nacidos, puede resultar ceguera si el tratamiento no es rápido. Raramente, la bacteriemia resulta en diseminación (gonorrea complicada) a las articulaciones, piel, endocardio o meninges.

El tratamiento de la gonorrea es complicado por la capacidad de *N. gonorrhoeae* de desarrollar resistencia a los antimicrobianos. En 2007, la aparición de *N. gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas en Estados Unidos llevó a las autoridades de salud a dejar de recomendar fluoroquinolonas para el tratamiento de gonorrea en Estados Unidos. Fallos recientes de tratamiento con cefixima u otras cefalosporinas orales se han reportado en Asia, Europa, Sud África y Canadá. Se han reportado fallos con tratamiento con ceftriaxona para infecciones faríngeas en Australia, Japón, y Europa. Consecuentemente, las organizaciones globales como la OMS recomiendan que la información de resistencia local debe determinar la elección del tratamiento.

Recientemente, ha habido reportes esporádicos de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes tanto a cefalosporinas y macrólidos, dejando, de esta manera, ninguna opción de tratamiento para estos pacientes. El temor es que, debido a la capacidad de la *Neisseria sp.*, de diseminarse e integrar rápidamente su material genético (transformación promiscua), estos genotipos ultra resistentes a medicamentos pueden propagarse rápidamente.

La inhibición FabI es un concepto relativamente nuevo para el desarrollo de compuestos antibióticos. FabI es una enzima involucrada en la síntesis de ácidos grasos bacterianos. La administración de compuestos inhibidores de esta enzima puede afectar selectivamente la bacteria que depende de esta enzima sin afectar al huésped (paciente). Los agentes antibióticos que se basan en este principio de funcionamiento se divulgan, por ejemplo, en los documentos WO 03/088897 A2 y WO 2013/190384 A1. Estos compuestos están, sin embargo, dirigidos principalmente al tratamiento de infecciones por *S. aureus*. Compuestos adicionales con actividad inhibitoria FabI, pero que se enfocan principalmente en el tratamiento de infecciones distintas de *N. gonorrhoeae*, son descritos en WO 2007/053131 A, WO 2007/067416 A, WO 01/27103 A, WO 2008/098374 A, Yao et al., J. Biol. Chem., 2016, 291, 171-181, WO 2008/009122 A, US 2015/210719 A y US 2017/174683 A.

Problemas subyacentes a la invención

En vista de la situación anterior, hay una necesidad de proporcionar más fármacos y composiciones farmacéuticas que muestren actividad antibiótica contra *N. gonorrhoeae*.

Es particularmente deseable obtener dichos fármacos y composiciones farmacéuticas adicionales, que puedan usarse como tratamiento alternativo de infecciones bacterianas causadas por *N. gonorrhoeae* si el tratamiento estándar con ceftriaxona no es efectivo.

Existe, además, una necesidad de fármacos y medicamentos antibióticos adicionales para el tratamiento de una variedad de infecciones bacterianas relacionadas.

Es además deseable que dichos fármacos antibióticos y composiciones farmacéuticas exhiban un índice terapéutico aceptable y sin efectos secundarios serios.

Sumario de la invención

La presente invención soluciona los problemas anteriores al proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas que son efectivas en el tratamiento de infecciones por *N. gonorrhoeae* y bacterias relacionadas.

Los compuestos de la presente invención actúan como agentes antibióticos por medio de un mecanismo de acción que involucra la inhibición FabI. Este mecanismo difiere de las cefalosporinas, que actúan por medio de la disrupción de las capas de peptidoglicano de las paredes celulares bacterianas. Además, los compuestos de la presente invención tienen una estructura química diferente de aquella de las cefalosporinas. Puede, de esta forma, esperarse que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención sean efectivos también sobre cepas que son resistentes a ceftriaxona.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención además muestran un índice terapéutico elevado y bajos efectos secundarios.

Según una realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención muestran propiedades químicas, físicas y farmacocinéticas adecuadas para la administración oral y/o intramuscular.

En una realización, la presente invención también proporciona usos terapéuticos de los compuestos descritos en el presente documento y los métodos de tratamiento de infecciones bacterianas que involucren la administración de los compuestos de la presente invención a pacientes que lo necesitan.

En otras realizaciones, la presente invención además proporciona métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto y una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Definiciones

Las siguientes definiciones se proporcionan para asistir al lector. A menos que se defina lo contrario, todos los términos de la técnica, notaciones y otros términos científicos o médicos o terminología usada en el presente documento pretenden tener los significados comúnmente entendidos por aquellos expertos en la técnica de la química y medicina. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en el presente documento por claridad y/o para fácil referencia, y la inclusión de tales definiciones en el presente documento no deben entenderse como que representan una diferencia sustancial sobre las definiciones del término como se entiende generalmente en la técnica.

En algunas realizaciones, el término "alrededor de" se refiere a una desviación de $\pm 10\%$ del valor citado. Cuando el término "alrededor de" se usa en el presente documento en referencia a un número, se debe entender que aún otra realización de la invención incluye dicho número no modificado por la presencia del término "alrededor de".

"Administrar" o "administración de" un fármaco a un paciente (y equivalentes gramaticales de esta frase) se refiere a la administración directa, que puede ser la administración a un paciente de un profesional médico o puede ser autoadministración, y/o administración indirecta, que puede ser el acto de prescribir un fármaco. Por ejemplo, un médico que instruye a un paciente para autoadministrar un medicamento o proporciona a un paciente una receta para un medicamento es administrar el medicamento al paciente.

"Dosis" y "dosificación" se refiere a una cantidad específica de agentes activos o terapéuticos para la administración. Tales cantidades se incluyen en una "forma de dosis," que se refiere a unidades físicas discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el inicio deseado, tolerancia, y efectos terapéuticos, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados tales como portadores.

Los términos "tratamiento" y "terapia", como se usan en la presente solicitud, se refieren a un conjunto de medidas higiénicas, farmacológicas, quirúrgicas y/o físicas usadas con la intención de curar y/o aliviar una enfermedad y/o síntomas con el objetivo de mejorar el problema de salud. Los términos "tratamiento" y "terapia" incluyen métodos preventivos y curativos, ya que ambos están dirigidos a la mantención y/o restablecimiento de la salud de un individuo o animal. Independiente del origen de los síntomas, enfermedad y discapacidad, la administración de un medicamento adecuado para aliviar y/o curar un problema de salud debe interpretarse como una forma de tratamiento o terapia dentro del contexto de esta solicitud.

"Forma de dosis unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad discreta físicamente de la formulación terapéutica apropiada para el sujeto que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso total diario de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectiva específico para cualquier sujeto u organismo específico dependerá de una

variedad de factores incluyendo el trastorno siendo tratado y la gravedad del trastorno; actividad del agente activo específico utilizado; la composición específica utilizada; edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; tiempo de administración, y tasa de excreción del agente activo específico utilizado; duración del tratamiento; medicamentos y/o terapias adicionales usadas en combinación o coincidentemente con el/los compuesto(s) específico(s) utilizado(s), y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Los artículos “un” y “una” se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

El término “que incluye” se usa para referirse a “que incluye, pero no se limita a”. “Que incluye” y “que incluye, pero no se limita a” son usados de manera intercambiable. El término “que comprende” se usa para tener el mismo significado que “que incluye”. El término “que consiste en” se usa para indicar que el/los elemento(s) listado(s) está(n) presente(s) pero no hay otros elementos no mencionados. El término “que comprende” se usa para incluir el significado de “que consiste en” como una realización preferida.

El término “FabI” es reconocido en la técnica y se refiere a la enzima bacteriana que se cree funciona como una proteína portadora de enoil-acilo (ACP) reductasa en el paso final de las cuatro reacciones involucradas en cada ciclo de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. Se cree que esta enzima se encuentra ampliamente distribuida en bacterias y plantas.

El término “inhibidor enzimático” se refiere a cualquier compuesto que evita que una enzima lleve a cabo eficazmente sus respectivas funciones bioquímicas. Por tanto, un “inhibidor FabI” es cualquier compuesto que inhiba FabI de llevar a cabo su rol bioquímico. La cantidad de inhibición de la enzima por cualquiera de tales compuestos variará y se encuentra descrita en el presente documento y en otros lados.

El término “agente antibiótico” o “agente antibacteriano” significará cualquier fármaco que sea útil en el tratamiento, prevención, o reducción de otro modo de la gravedad de cualquier trastorno bacteriano, o cualquier complicación del mismo, incluyendo cualquiera de las afecciones, enfermedades, o complicaciones que surjan de las mismas y/o que sean descritas en el presente documento. Los agentes antibióticos incluyen, por ejemplo, cefalosporinas, quinolonas y fluoroquinolonas, penicilinas e inhibidores de beta-lactamasa, carbapenems, monobactams, macrólidos y lincosamidas, glicopéptidos, rifampina, oxazolidinonas, tetraciclinas, aminoglicosidos, estreptograminas, sulfonamidas, y similares. Otros antibióticos o agentes antibacterianos se divulgan en el presente documento, y son conocidos por aquellos expertos en la técnica. En determinadas realizaciones, el término “agente antibiótico” no incluye un agente que es inhibidor de FabI, de modo que las combinaciones de la presente invención en determinados casos incluirán un agente que es un inhibidor de FabI y otro agente que no lo es.

El término “fármaco” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia dentro de al menos una de las definiciones dadas en el artículo 1, puntos 2(a), 2(b) o 3a de la directiva 2001/83/EC del 6 de noviembre, 2001 en la versión del 16 de noviembre de 2012 o en el artículo 1, puntos 2(a) o 2(b) de la directiva 2001/82/EC del 6 de noviembre de 2001 en la versión del 7 de agosto de 2009 y en el artículo 2 de la regulación (EC) n.º 726/2004 del 31 de marzo de 2004.

El término “enfermedad” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad causada por o relacionada con una infección por un organismo.

El término “enfermedad bacteriana” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad causada por o relacionada con una infección por una bacteria.

El término “cis” es reconocido en la técnica y se refiere a la disposición de dos átomos o grupos alrededor de un doble enlace de modo que los átomos o grupos estén en el mismo lado del doble enlace. Las configuraciones cis a menudo se etiquetan como configuraciones (Z).

El término “trans” es reconocido en la técnica y se refiere a la disposición de dos átomos o grupos alrededor de un doble enlace de modo que los átomos o grupos estén en los lados opuestos del doble enlace. Las configuraciones trans a menudo se etiquetan como configuraciones (E).

El término “efecto terapéutico” es reconocido en la técnica y se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente humanos causado por una sustancia activa farmacológicamente. El término, de esta forma, significa cualquier efecto medible en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o en la mejora del desarrollo físico o mental deseable y/o condiciones en un animal o humano. La frase “cantidad efectiva terapéuticamente” significa que una cantidad de una sustancia que produce algún efecto local o sistémico deseado con una proporción de riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad efectiva terapéuticamente de tal sustancia variará dependiendo del sujeto y el estado patológico que se trata, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la condición de la enfermedad, la forma de administración y similares, los que pueden ser fácilmente determinados por un experto en la técnica. Por ejemplo,

determinadas composiciones de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico con una relación riesgo/beneficio razonable aplicable a dicho tratamiento.

El término "quiral" se reconoce en la técnica y se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen especular, mientras el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer a su compañero de imagen especular. Una "molécula proquiral" es una molécula que tiene el potencial de convertirse en una molécula quiral en un proceso particular.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o doble enlaces y, por tanto, existen como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Los enantiómeros y diastereómeros pueden designarse por los símbolos "(+)", "(-)", "R" o "S," dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede denotar uno o más centros quirales implícitamente. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden designarse "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente. Los isómeros geométricos, resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo cicloalquilo o heterocíclico, también puede existir los compuestos de la presente invención.

El símbolo ----- denota un enlace que puede ser un enlace simple, doble o triple como se describió en el presente documento.

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como estando en la configuración "Z" o "E" donde los términos "Z" y "E" se usan según los estándares IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que muestran dobles enlaces comprenden ambos isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden referirse de manera alternativa como "cis" o "trans," donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico también puede designarse como "cis" o "trans." El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos donde los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como el lado opuesto del plano del anillo son designadas como "cis/trans" o "Z/E."

El término "estereoisómeros" cuando se usa en el presente documento consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. La presente invención comprende diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los isómeros y rotámeros conformacionales de los compuestos descritos también son contemplados.

El término "DE50" es reconocido en el arte. En determinadas realizaciones, DE50 representa la dosis efectiva de un fármaco que produce 50 % de su respuesta o efecto máximo, o de forma alternativa, la dosis que produce una respuesta predeterminada en 50 % de los sujetos o preparaciones de prueba. El término "DL50" es reconocido en la técnica. En determinar realizaciones, DL50 representa la dosis de un fármaco que es letal en 50 % de los sujetos de prueba. El término "índice terapéutico" es un término reconocido en la técnica que se refiere a el índice terapéutico de un fármaco, definido como DE50/DL50.

El término "Ki" es reconocido en la técnica y se refiere a la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor.

El término "antimicrobiano" es reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento para prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios tales como bacteria, hongos, protozoos y virus.

El término "antibacteriano" es reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento para prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios de bacterias.

El término "microbio" es reconocido en la técnica y se refiere a un organismo microscópico. En determinadas realizaciones el término microbio es aplicado a la bacteria. En otras realizaciones el término se refiere a formas patógenas de un organismo microscópico.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-8 o 1-6 átomos de carbono referido en este documento como alquilo C₁-C₈, o alquilo C₁-C₆, respectivamente. El término "alquilo inferior" como se usa en el presente documento específicamente se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-4 o 1-3 átomos de carbono, referido en el presente documento como alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₃, respectivamente. Los grupos alquilo ejemplares y grupo alquilo inferior incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo.

Además, el término “alquilo” (o “alquilo inferior”) incluye “alquilos sustituidos”, es decir, se debe entender como opcionalmente que lleva uno o más sustituyentes en una o más posiciones. Es decir, también se refiere a los residuos alquilo que tienen uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, etc.) sustituyentes, cada uno reemplazando un carbono del esqueleto hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un hidroxilo, un grupo carbonilo (en donde el grupo carbonilo lleva un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo u otro grupo como se definió en este párrafo, tal como para producir un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo, o un grupo acilo), un grupo que contiene tiocarbonilo (donde el grupo carbonilo lleva un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo u otro grupo como se definió en este párrafo, tal como para producir un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcóxido, un fosforilo, un fosfonato, un fosfinato, un fosfato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, un cicloalquilo, un heterociclo o un residuo aromático o heteroaromático. En todas las instancias, donde los grupos previamente mencionados tienen más de una valencia, las valencias restantes libres pueden estar saturadas con un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocíclico, un grupo arilo o un grupo heteroarilo. Será adicionalmente entendido por aquellos expertos en la técnica que los residuos sustituidos en la cadena hidrocarburo pueden estar sustituidos ellos mismos, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato, fosfinato y fosfato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato), y sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos, y ésteres), nitrilo e isonitrilo. Para evitar dudas, un grupo alquilo que lleva otro grupo alquilo no debe ser considerado como un grupo alquilo sustituido por otro grupo alquilo, sino como un único grupo alquilo ramificado.

El término “alquenilo” es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo correspondiente al grupo alquilo definido previamente, pero que lleva uno o más doble enlace carbono-carbono. Por supuesto, el número total de dobles enlaces se encuentra restringido por el número de átomos de carbono en el grupo alquenilo y que permita al menos un doble enlace, el grupo alquenilo debe tener al menos dos átomos de carbono. Excepto por esta diferencia, las definiciones y caracterizaciones dadas por el grupo alquilo previo aplican igualmente al grupo alquenilo.

El término “alquinilo” es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo correspondiente al grupo alquilo definido anteriormente, pero que tiene uno o más triple enlace carbono-carbono. Por supuesto, el número total de dobles enlaces está restringido al número de átomos de carbono en el grupo alquenilo y para permitir al menos un triple enlace, el grupo alquinilo debe tener al menos dos átomos de carbono. Excepto por esta diferencia, las definiciones y caracterizaciones dadas para el grupo alquilo anteriormente aplican de igual forma al grupo alquinilo.

El término “arilo” es reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos de un anillo de 5, 6 y 7 miembros que incluyen desde cero hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Estos grupos arilo teniendo heteroátomos en la estructura del anillo también pueden referirse como “heteroarilo” o “heteroaromáticos.” El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con dichos sustituyentes como se describió previamente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcóxido, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, fosfato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, residuos aromáticos o heteroaromáticos, $-CF_3$, $-CN$, o similares. El término “arilo” también incluye el Sistema de anillo policíclico teniendo dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son “anillos fusionados”) donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclilos.

El término “aralquilo” o “arilalquilo” es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

El término “carbociclo” es reconocido en la técnica y se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

El término “cicloalquilo” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo o alquenilo monocíclico saturado o prácticamente insaturado de por ejemplo 3-6, o 4-6 carbonos, referido en el presente documento, por ejemplo, como “cicloalquilo C_{3-6} ” o “cicloalquilo C_{4-6} ”, y derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentano, ciclobutano, ciclopropano o ciclopenteno. Dicho grupo cicloalquilo puede estar sustituido en una o más posiciones con uno o más sustituyentes como se describió previamente.

Los términos “halo” o “halógeno” como se usa en el presente documento se refiere a F, Cl, Br, o I. “Haluro” designa el anión correspondiente de los halógenos, y “pseudohaluro” tiene la definición establecida en la página 560 de “Advanced Inorganic Chemistry” de Cotton y Wilkinson, Interscience Publishers, 1966.

El término “amino” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo de la estructura general $-NR_aR_b$, en donde, a menos que se especifique lo contrario, R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo

consistente de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, grupos heterocíclicos, así como también cualquier otro grupo sustituyente listado previamente con respecto al alcance de los grupos alquilo sustituidos, con la excepción de los grupos carbonilo, grupos tiocarbonilo, grupos imino y grupos sustituyentes en los que la unión al resto de la molécula es por medio de un heteroátomo seleccionado de N, O, S y P. De forma alternativa, R_a y R_b pueden representar grupos hidrocarburo que están unidos para formar un heterociclo junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos de 4 a 6 miembros monocíclico aromático que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, tales como nitrógeno, oxígeno, y azufre. Cuando es posible, dicho anillo de heteroarilo puede estar unido al radical adyacente a través del carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a furano, benzofurano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, triazol, piridina, y pirimidina. Dicho grupo heteroarilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes como se describió previamente para el grupo arilo. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más átomos de carbono o heteroátomos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en donde al menos uno de los anillos es un heteroarilo como se definió previamente mientras que los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, anillos aromáticos y/o heterociclos saturados, insaturados o aromáticos.

El término "heterociclo" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo monocíclico que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los miembros de anillo restante se encuentran formados por átomos de carbono. El heterociclo típicamente tiene de 4 a 8 miembros de anillo y preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. A menos que se especifique lo contrario, un heterociclo puede ser aromático, parcial o completamente saturado. A menos que se especifique lo contrario, puede o puede no contener sustituyentes permitidos como se especificó en el presente documento.

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" como se usa en el presente documento se refieren al radical -OH.

El término "nitro" es reconocido en la técnica y se refiere a -NO₂; el término "sulfhidrido" es reconocido en la técnica y se refiere a -SH; y el término "sulfonilo" es reconocido en la técnica y se refiere a -SO₂-.

La definición de cada expresión, cuando ocurre más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de sus definiciones en otras partes en la misma estructura.

Los términos "triflilo", "tosilo", "mesilo", y "nonaflilo" son reconocidos en la técnica y se refieren a grupos trifluorometansulfonilo, p-toluensulfonilo, metansulfonilo, y nonafluorobutansulfonilo, respectivamente. Los términos triflato, tosilato, mesilato, y nonaflato son reconocidos en la técnica y se refieren a los grupos funcionales trifluorometansulfonato, p-toluensulfonato, metansulfonato, y nonafluorobutansulfonato y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

Las abreviaciones Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometansulfonilo, nonafluorobutansulfonilo, p-toluensulfonilo y metansulfonilo, respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos con experiencia general en la técnica aparece en el primer número de cada volumen de Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Lista estándar de abreviaturas.

El término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que sufre una transformación bajo las condiciones de uso, tales como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, inactivos farmacológicamente hasta que se convierten en el fármaco activo.

Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución es según las valencias permitidas del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre transformación espontánea tal como por medio de reordenamiento, ciclación, eliminación, u otra reacción.

El término "sustituido" también está contemplado como que incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes de compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en el presente documento previamente, por ejemplo, en relación con los alquilo sustituidos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta divulgación, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos descritos aquí que satisfagan las valencias de los heteroátomos. En este contexto, el término "sustituyentes permitidos" significa cualquier sustituyente que pueda unirse al núcleo de la molécula sin contravenir

los principios generales de la formación de enlaces químicos tales como el número máximo de electrones de valencia para un átomo de interés, y sin hacer que el compuesto sea tan tóxico para el paciente que se encuentre toxicidad inaceptable incluso a las mínimas dosis requeridas para lograr un efecto terapéutico.

Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Ed., 1986-87, cubierta interior. También para los propósitos de la divulgación, el término "hidrocarburo" contemple incluir todos los compuestos permitidos que tienen al menos un átomo de hidrógeno y uno de carbono. En un aspecto amplio, los hidrocarburos permitidos incluyen compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos que pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" es reconocido en la técnica y se refiere a las sales de adición relativamente no tóxicas, de ácidos inorgánicos y orgánicos o sales de adición de bases inorgánicas u orgánicas de compuestos, incluyendo, por ejemplo, aquellas contenidas en las composiciones de la presente invención, e incluyendo aquellas presentes en otros fármacos aprobados (en donde la aprobación puede ser otorgada por cualquier autoridad competente en EU, USA, CA, JP, CN o KR). Las sales farmacéuticamente aceptables están incluidas en la presente invención. Por tanto, todas las referencias a los compuestos de la invención deben entenderse como referencias no solo a los compuestos como tal, pero también a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos respectivos. Según un aspecto, las sales farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse de las sales reconocidas como farmacéuticamente aceptables en la bibliografía en la fecha de la presentación, y en particular como se describió en G.S. Paulekuhn *et al.* en J. Med. Chem. 2007, 50, 6665-6672 y referencias citadas ahí. Si el compuesto de la invención es un compuesto ácido, y en particular, un profármaco que contiene un grupo fosfato, dicho compuesto de la invención puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto forma la parte anión y el contraión se selecciona de Na, K, Mg, Ca, o las formas protonadas de las bases orgánicas etanolamina, meglumina, trometamina (es decir, 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol), y deanol (es decir, 2-(dimetilamino)etanol). La estequiometría de las sales no está particularmente restringida. Por ejemplo, las sales pueden formarse con profármacos de fosfato de la invención (que tienen 2 protones ácidos) en una razón estequiométrica de desde 0 a 2 equivalentes. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables se forman de manera tal que la carga neta de la sal es cero, es decir, que el número total de cargas positivas es igual al número total de cargas negativas.

El término "tratamiento" incluye cualquier efecto significativo, por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar, lo que resulta en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares.

El término tratamiento "profiláctico" o "terapéutico" es reconocido en la técnica y se refiere a la administración al huésped de uno o más de las composiciones del tema. Si se administra antes de las manifestaciones clínicas de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otros estados no deseados del huésped animal) luego el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la condición no deseada, mientras si se administra después de la afección no deseada es terapéutico, el tratamiento terapéutico (es decir, pretende disminuir, mejorar o mantener la condición no deseada existente o efectos secundarios de esta).

Un "paciente," "sujeto" o "huésped" que va a tratarse por el presente método puede representar ya sea un humano o un animal no humano. Los animales no humanos incluyen animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros) y animales criados para el consumo (es decir, animales para alimentación), tales como vacas, cerdos, pollos. Los animales no humanos son preferiblemente mamíferos.

El término "mamífero" es conocido en la técnica y mamíferos ejemplares incluyen humanos, primates, bovinos, porcinos, caninos, felinos y roedores (por ejemplo, ratas y ratones).

El término "biodisponible" es reconocido en la técnica y se refiere a una forma del tema de la divulgación que permite que este, o una porción de la cantidad administrada, sea absorbida por, incorporada a, o de otra forma disponible fisiológicamente a un sujeto o paciente a quien se le administra.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" es reconocido en la técnica y se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptables, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, involucrado en llevar o transportar cualquier composición o componente de la divulgación desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con la composición de la invención y sus componentes, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como dextrosa, lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata así como también derivados de almidón tales como ciclodextrinas y ciclodextrinas modificadas incluyendo preferiblemente (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina y sulfobutil éter-β-ciclodextrina; (3) celulosa, y sus derivados, tales como celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes poliméricos formadores de matrices tales como polivinil pirrolidina (PVP), por ejemplo PVP K30, polímeros y copolímeros acrílicos tales como los diferentes grados de Eudragit y preferiblemente Eudragit L100,

succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), otros copolímeros tales como copolímeros en base a polietilenglicol tal como Soluplus; (9) excipientes, tales como mantequilla de cacao y ceras de supositorio; (10) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (11) glicoles, tales como propilenglicol; (12) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (13) ésteres, tales como oleato de etilo, behenato de glicerilo y laurato de etilo; (14) agar; (15) agentes tamponantes, tales como el hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (16) ácido algínico; (17) agua libre de pirógeno; (18) salina isotónica; (19) disolución de Ringer; (20) alcohol etílico; (21) disoluciones tampón fosfato; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Los excipientes descritos pueden tener más de una función. Por ejemplo, cargas o aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.

El término "disolvente" se usa en el presente documento para representar una sustancia química líquida que es capaz de disolver una cantidad significativa de otras sustancias de interés, el "solute", para de esta forma generar una disolución homogénea transparente. El término "cantidad significativa" se determina por medio del uso previsto de la disolución de manera tal que el uso previsto debe ser posible por la cantidad disuelta del soluto. Por ejemplo, si se pretende para administrar un compuesto de la presente invención en forma de una disolución por inyección, el disolvente debe ser capaz de disolver el compuesto en cantidades tales, para hacer posible la administración de una dosis terapéutica.

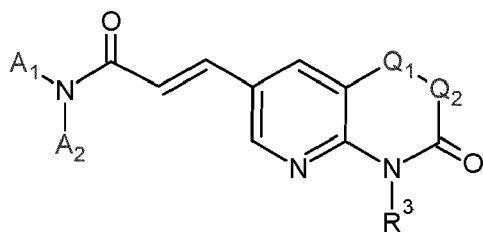
A menos que se especifique lo contrario, todas las reacciones descritas en el presente documento se llevan a cabo a temperaturas de reacción que producen el compuesto objetivo deseado y que proporciona un compromiso razonable entre la velocidad de reacción y la selectividad. Las temperaturas de reacción para reacciones de acoplamiento en base a Pd y reacciones de ciclación en base a Fe son de 80 °C a 90 °C mientras la remoción de grupos protectores es generalmente lograda a una temperatura de desde 0 °C hasta temperatura ambiente (25 °C).

A menos que se especifique lo contrario, todas las caracterizaciones de los grupos variables como siendo iguales a los especificados para los compuestos de fórmula I, o similares, se deben entender de modo tal que los significados específicos y combinaciones de significados, como están comprendidos por las fórmulas II a XVI, también sean posibles e incluso preferido.

A menos que se especifique lo contrario, el término "grupo protector" se usa en el presente documento para caracterizar un grupo que se encuentra unido a un grupo funcional para prevenir que este grupo funcional participe en una reacción química contemplada. El grupo protector debe ser inerte bajo las condiciones de la reacción química contemplada, pero debe ser posible retirar el grupo protector del compuesto de modo tal que no se realicen transformaciones adicionales en otras partes de la molécula. Los grupos protectores adecuados se describen para cada grupo funcional en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 20 Dic 2012.

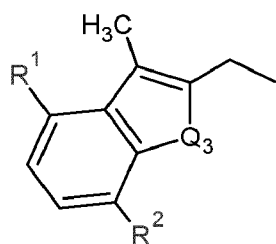
Compuestos de la invención

La presente invención proporciona compuestos, que exhiben actividad antibiótica favorable por medio de la inhibición de FabI. Los compuestos de la presente invención están representados por la siguiente fórmula general I

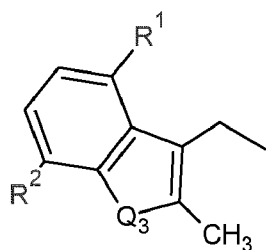


en donde

A₁ representa un resto seleccionado de los grupos A₁₁ y A₁₂ que tiene las siguientes estructuras



A₁₁ y

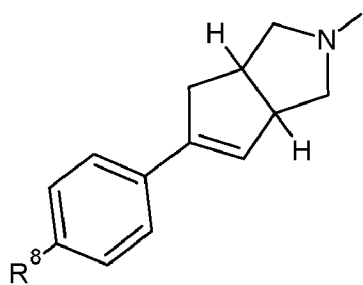


A₁₂;

5 en donde la línea conectada al grupo metileno exocíclico representa un enlace covalente simple formado con el átomo de nitrógeno de la fórmula I;

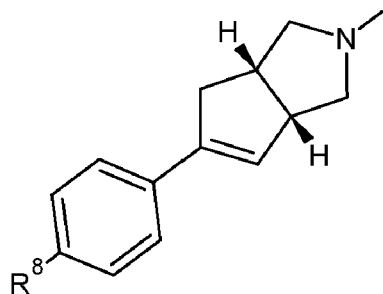
A₂ representa un grupo metilo;

10 o A₁ y A₂ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman el siguiente resto A₃:

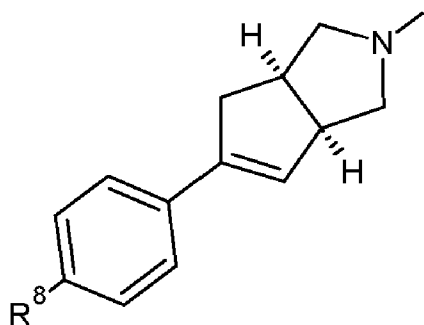


A₃;

en donde el residuo A₃ no está restringido en términos de su estequiometría. Puede ser un enantiómero:



15 o puede ser el otro enantiómero



o puede ser cualquier mezcla de los mismos, incluyendo especialmente la mezcla racémica de los dos enantiómeros previos. Cualquiera de estos restos se refiere como residuo A₃;

en donde en el resto A₃ la línea exocíclica conectada al átomo de nitrógeno del bicyclo representa el enlace covalente entre el nitrógeno y el grupo carbonilo en el lado izquierdo de la fórmula I;

Q₁ representa CH₂ o NH;

Q₂ representa CR⁴R⁵, o CR⁴R⁵-CR⁶R⁷, en donde el grupo CR⁴R⁵ se une a Q₁;

Q₃ representa O o S;

R¹ representa un grupo seleccionado de H, -NH₂;

R² representa un grupo seleccionado de H, -O-Ar¹, -O-Het¹, -NR⁹R¹⁰, -O-Alk¹, en donde Ar¹ representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄, -O-(CH₂)₁₋₄-NR⁹R¹⁰, o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que estos grupos sustituyentes adyacentes, que pueden por ejemplo ser seleccionados de grupos alquilenos y grupos alquilenos con uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N y O dentro de su esqueleto, cuyos grupos sustituyentes pueden unirse para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N y O donde el átomo de N puede tener un grupo seleccionado de H y metilo, donde Het¹ representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, o un heterociclo no aromático parcial o completamente saturado con 6 átomos de anillo que incluye 1 heteroátomo seleccionado de N y O, en donde dicho heterociclo aromático o no aromático puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -(CH₂)₀₋₄-OH, en donde R⁹ se selecciona de H y -alquilo C₁₋₄; donde R¹⁰ se selecciona de H, -alquilo C₁₋₄ y -C(=O)-CH₃; donde Alk¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo Alk¹ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de -OH, -O-alquilo;

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄, CN y alquilen C₁₋₄-F;

R⁵ representa un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, -OH, -OPO₃R^{3a}₂;

o R⁴ y R⁵ forman juntos un grupo cíclico teniendo un anillo de 4 a 6 miembros formado por grupos metileno y opcionalmente un átomo de oxígeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado de H, -OH, alquilo C₁₋₄, o -OPO₃R^{3a}₂;

R⁷ representa un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, alquilen C₁₋₄-F, -CN;

o R^6 y R^7 forman juntos un grupo cíclico que tiene de 4 a 6 miembros de anillo formado por grupos metileno y opcionalmente un átomo de oxígeno; el grupo cíclico puede llevar opcionalmente un sustituyente seleccionado de -OH, -O-alquilo;

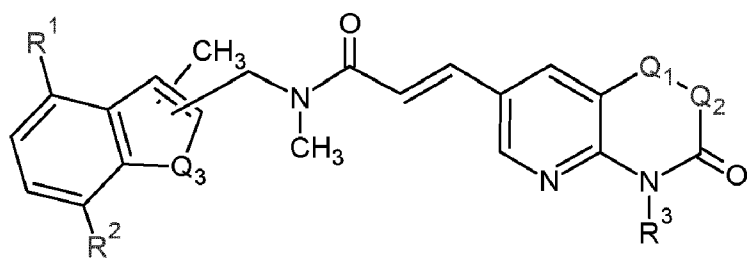
5 R^8 representa un grupo seleccionado de $-O-Ar^2$ y $-O-Het^2$;

en donde Ar^2 representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C_{1-4} o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar
10 unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, en donde dicho heterociclo puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, halógeno, -O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , y CN;

y

15 en donde Het^2 representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos individualmente seleccionados de -O-alquilo C_{1-4} , -CN, F, alquilo C_{1-4} .

20 En una realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula general II



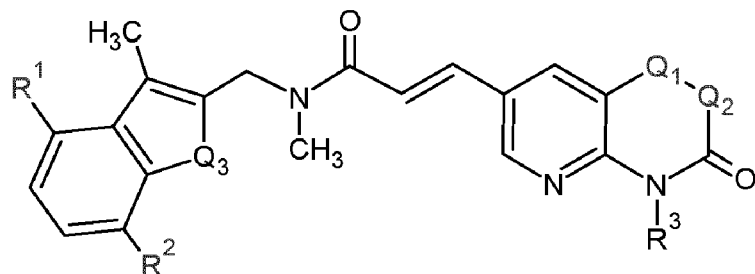
II

en donde

25 R^1 , R^2 , R^3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I;

y en donde el heterociclo de cinco miembros comprendiendo Q_3 está unido al resto metilen-amida en la posición 2 y al grupo metilo en la posición 3 o está unido al resto metilen-amida en la posición 3 y al grupo metilo en la posición 2.
30

Preferiblemente, los compuestos de esta realización están representados por la fórmula general III

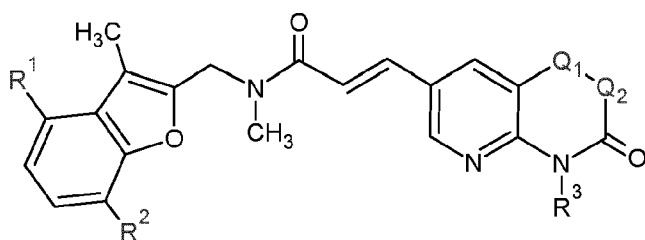


III

en donde

35 R^1 , R^2 , R^3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

40 En esta realización, el grupo variable Q_3 puede representar especialmente un átomo de oxígeno, de modo tal que el resto en el lado izquierdo de la molécula es un resto benzofurano. Tales compuestos están representados por la fórmula general IV

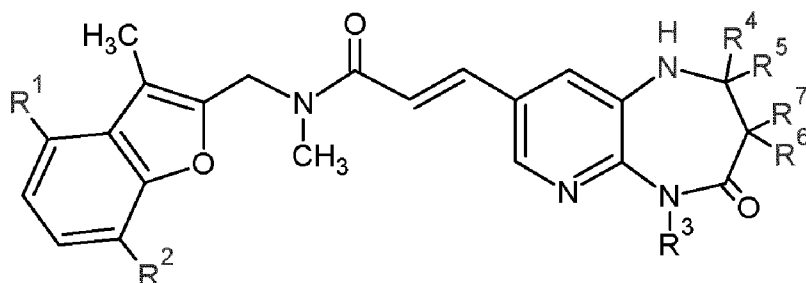


IV

en donde

- 5 R¹, R², R³, Q₁, Q₂ tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

Según otro aspecto preferido de esta realización, los grupos variables Q₁ y Q₂ representan NH o CH₂ para Q₁ y CR⁴R⁵ para Q₂, respectivamente. Los compuestos de este aspecto están representados por la fórmula general VI



VI

en donde

- 15 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

En este aspecto, los grupos variables pueden tener preferiblemente los siguientes significados:

R¹ representa H, NH₂;

20 R² representa H;

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R³ᵃ, -CH₂-OPO₃R³ᵃ₂ y -CH₂-O-C(=O)-R³ᵇ;

25 R³ᵃ representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R³ᵇ o -CHMe-O-C(=O)-R³ᵇ o -CMe₂-O-C(=O)-R³ᵇ o -CH₂-O-C(=O)-O-R³ᵇ o -CHMe-O-C(=O)-O-R³ᵇ o -CMe₂-O-C(=O)-O-R³ᵇ;

30 R³ᵇ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R³ᵇ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁-₆;

R⁴ representa H, alquilo C₁-₄; y

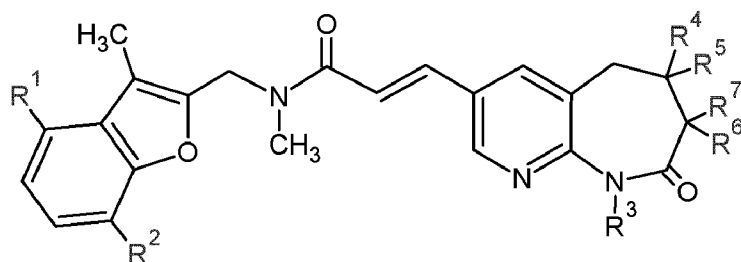
35 R⁵ representa H, alquilo C₁-₄, alquilen C₁-₄-OR³;

R⁶ representa H, alquilo C₁-₄, OH, -OPO₃R³ᵃ₂; y

40 R⁷ representa H, alquilo C₁-₄, alquilen C₁-₄-OH, alquilen C₁-₄-OR³, en donde R³ es como se especificó previamente, alquilen C₁-₄-F,

con la condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ no sea H.

45 Según aún otro aspecto de esta realización, el grupo variable Q₁ representa un grupo metilino mientras que Q₂ tiene el mismo significado que en el aspecto anterior, es decir, -CR⁴R⁵-CR⁶R⁷. Los compuestos de este aspecto están representados por la fórmula general VII



VII

en donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

En los compuestos de este aspecto, los grupos variables tienen preferiblemente los siguientes significados:

R¹ representa H, NH₂;

R² representa H;

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa H, alquilo C₁₋₄; y

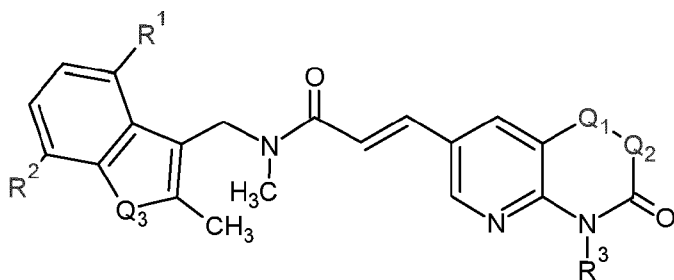
R⁵ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OR³;

R⁶ representa H, alquilo C₁₋₄, OH, -OPO₃R^{3a}₂; y

R⁷ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, en donde R³ es como se especificó previamente, alquilen C₁₋₄-F,

con la condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ no sea H.

En otra realización de la presente invención, el resto bicíclico en el lado izquierdo de la molécula está unido por medio de la posición 3 del heterociclo de cinco miembros. Los compuestos de esta realización están representados por la fórmula general VIII

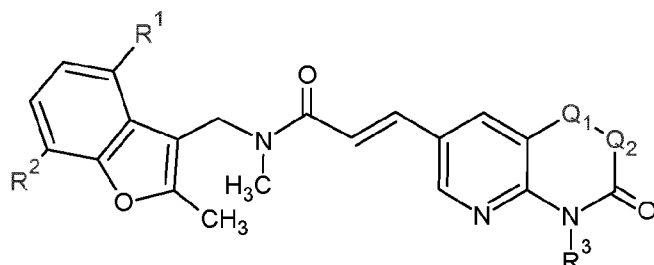


VIII

en donde

R¹, R², R³, Q₁, Q₂, Q₃ tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

En un aspecto específico de esta realización, el grupo variable Q₃ representa un átomo de oxígeno, de modo que el resto bicíclico en el lado izquierdo es un resto benzofurano. Los compuestos de este aspecto están representados por la fórmula general IX

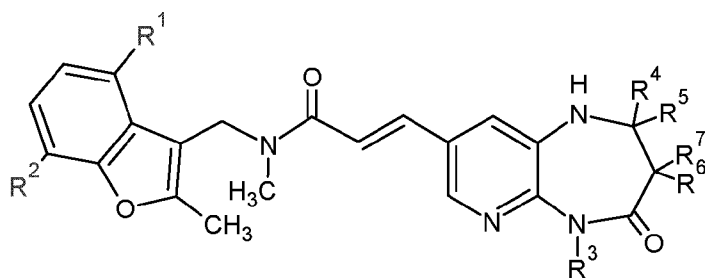


IX

en donde

R¹, R², R³, Q₁, Q₂ tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

Otro subgénero preferido de compuestos de este aspecto de la invención está representado por la fórmula general XI



XI

en donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

Para este subgénero, los significados de los grupos variables son preferiblemente los siguientes:

R¹ representa H;

R² representa un grupo seleccionado de H, -O-Ar¹, -O-Het¹, -NH₂, en donde Ar¹ representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄, o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N y O, donde Het¹ representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, o un heterociclo no aromático parcial o completamente saturado con 6 átomos de anillo que incluye 1 heteroátomo seleccionado de N, S y O, cuyo grupo Het¹ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CN;

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa H, alquilo C₁₋₄; y

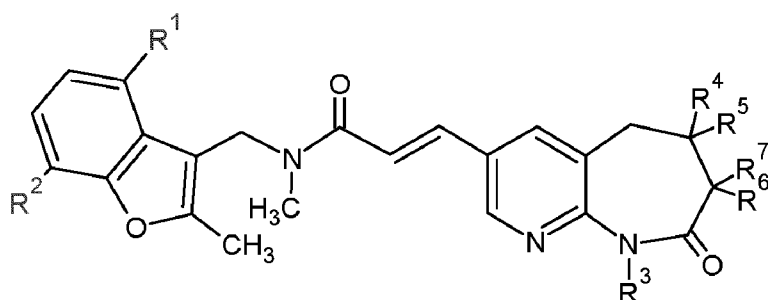
R⁵ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OR³;

R⁶ representa H, alquilo C₁₋₄, OH, -OPO₃R^{3a}₂; y

R⁷ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, en donde R³ es como se especificó previamente, alquilen C₁₋₄-F,

con la condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ no sea H.

Otro subgénero preferido de compuestos de este aspecto de la invención está representado por la fórmula general XII



XII

en donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

Los significados del grupo variable en este subgénero de compuestos son preferiblemente los siguientes:

R¹ representa H;

R² representa un grupo seleccionado de H, -O-Ar¹, -O-Het¹, -NH₂, en donde Ar¹ representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄, o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N y O, donde Het¹ representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, o un heterociclo no aromático parcial o completamente saturado con 6 átomos de anillo que incluye 1 heteroátomo seleccionado de N, S y O, cuyo grupo Het¹ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CN;

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa H, alquilo C₁₋₄; y

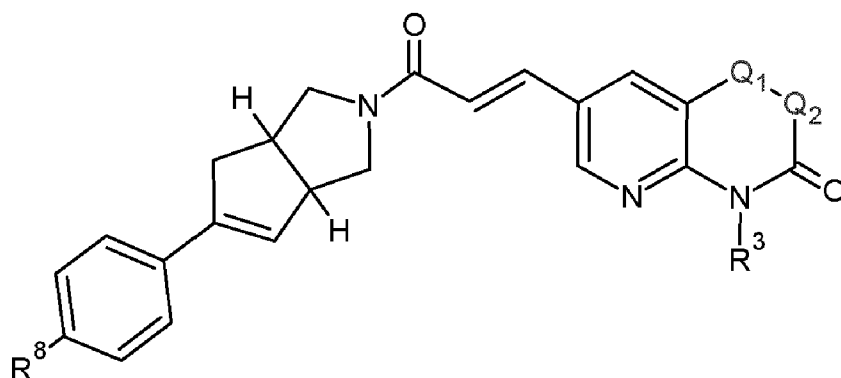
R⁵ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OR³;

R⁶ representa H, alquilo C₁₋₄, OH, -OPO₃R^{3a}₂; y

R⁷ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, en donde R³ es como se especificó previamente, alquilen C₁₋₄-F,

con la condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ no sea H.

Otra realización de la presente invención se relaciona con los compuestos representados por la fórmula general XIII

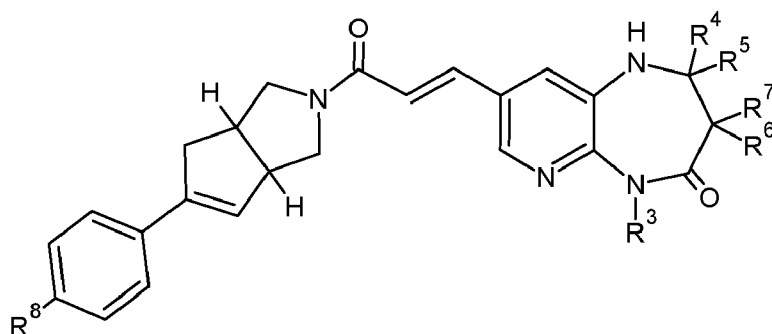


XIII

5 en donde

R^3 , R^8 , Q_1 , Q_2 tienen el mismo significado especificado para la fórmula general I previamente.

10 En otro aspecto preferido de esta realización, un grupo amino NH está presente en la posición de Q_1 y un grupo $-CR^4R^5-CR^6R^7$ está presente en la posición de Q_2 . Los compuestos están, de esta forma, representados por la fórmula general XV



XV

15 en donde

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 tienen el mismo significado especificado para la fórmula general I previamente.

Los significados de los sustituyentes preferidos para los compuestos de este aspecto son los siguientes:

20

R^3 representa un grupo seleccionado de H, $-PO_3R^{3a}_2$, $-CH_2-OPO_3R^{3a}_2$ y $-CH_2-O-C(=O)-R^{3b}$;

25

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o $-CH_2-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CHMe-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CMe_2-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CH_2-O-C(=O)-O-R^{3b}$ o $-CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b}$ o $-CMe_2-O-C(=O)-O-R^{3b}$;

30

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de $-OH$, y $-O$ -alquilo C_{1-6} ;

35

R^4 representa H, alquilo C_{1-4} ; y

R^5 representa H, alquilo C_{1-4} , alquilen $C_{1-4}-OR^3$;

40

R^6 representa H, alquilo C_{1-4} , OH , $-OPO_3R^{3a}_2$; y

R^7 representa H, alquilo C_{1-4} , alquilen $C_{1-4}-OH$, alquilen $C_{1-4}-OR^3$, en donde R^3 es como se especificó previamente, alquilen $C_{1-4}-F$;

con la condición de que al menos uno de R^6 y R^7 no sea H;

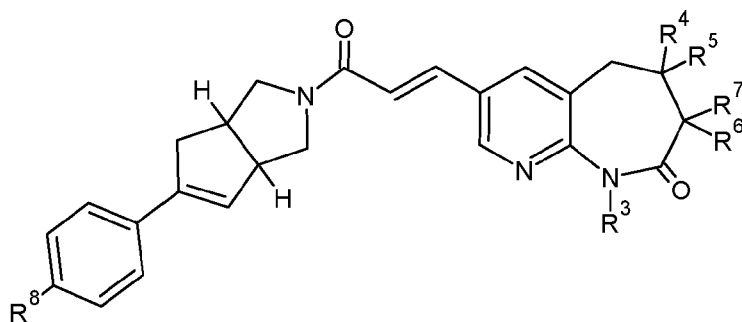
R^8 representa un grupo seleccionado de $-O-Ar^2$ y $-O-Het^2$,

en donde Ar^2 representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-4} o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, en donde dicho heterociclo puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, F, $-O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , CN

y

en donde Het^2 representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos individualmente seleccionados de $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-CN$, F, alquilo C_{1-4} .

En un aspecto relacionado, el grupo variable Q_1 representa un grupo metileno, de modo que los compuestos están representados por la fórmula general XVI



XVI

en donde

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 tienen el mismo significado especificado previamente para la fórmula general I.

Los significados de los grupos variable para este aspecto son los siguientes:

R^3 representa un grupo seleccionado de H, $-PO_3R^{3a}_2$, $-CH_2-OPO_3R^{3a}_2$ y $-CH_2-O-C(=O)-R^{3b}$;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o $-CH_2-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CHMe-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CMe_2-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CH_2-O-C(=O)-O-R^{3b}$ o $-CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b}$ o $-CMe_2-O-C(=O)-O-R^{3b}$;

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de $-OH$, y $-O$ -alquilo C_{1-6} ;

R^4 representa H, alquilo C_{1-4} ; y

R^5 representa H, alquilo C_{1-4} , alquilen $C_{1-4}-OR^3$;

R^6 representa H, alquilo C_{1-4} , OH, $-OPO_3R^{3a}_2$; y

R^7 representa H, alquilo C_{1-4} , alquilen $C_{1-4}-OH$, alquilen $C_{1-4}-OR^3$, en donde R^3 es como se especificó previamente, alquilen $C_{1-4}-F$;

con la condición de que al menos uno de R^6 y R^7 no sea H;

R^8 representa un grupo seleccionado de $-O-Ar^2$ y $-O-Het^2$,

en donde Ar^2 representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos

individualmente seleccionados de $-\text{CN}$, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, S y O, en donde dicho heterociclo puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados individualmente de oxo, F, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , CN

y

en donde Het^2 representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos individualmente seleccionados de $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{CN}$, F, alquilo C_{1-4} .

La presente divulgación contempla todos tales compuestos, incluyendo los isómeros cis y trans, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (d), isómeros (l), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, como dentro del alcance de la invención. Sin embargo, el doble enlace carbono-carbono entre el anillo piridina y el grupo amida en el centro de la molécula debe estar en configuración trans, como se muestra en las fórmulas previas. Puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales presente en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos esos isómeros, así como también las mezclas de los mismos, pretenden incluirse en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto divulgado en el presente documento, se puede preparar por medio de síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar separado para proporcionar los enantiómeros deseados puros. De forma alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino, o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por la resolución de los diastereómeros así formados por medio de cristalización fraccional o medios cromatográficos bien conocidos en el arte, y recuperación subsecuente del enantiómero puro.

Adicionalmente, los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materias primas disponibles comercialmente que contengan centros asimétricos o estereogénicos, o por medio de preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Estos métodos de resolución son ejemplificados por medio de (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros por medio de recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) la formación de sal utilizando un agente de resolución ópticamente activo, (3) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en las columnas de cromatografía de líquidos quiral o (4) la resolución cinética usando químicos estereoselectivos o reactivos enzimáticos. Las mezclas racémicas también pueden ser resueltas en sus componentes enantiómeros por medio de métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gas de fase quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. La síntesis estereoselectiva, una reacción química o enzimática en la que un único reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo centro estereogénico o durante la transformación de una preexistente, se conocen bien en la técnica. Las síntesis estereoselectivas comprenden transformaciones enantioselectivas y diastereoselectivas. Por ejemplo, ver Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en formas solvatadas, así como formas no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención comprenda tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. Los compuestos divulgados aquí pueden existir en formas cristalinas o polimorfos únicos o múltiples. En una realización, el compuesto es amorfo. En una realización, el compuesto es un polimorfo único. En otra realización, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otra realización, el compuesto está en una forma cristalina.

La invención también comprende compuestos de la invención marcados isotópicamente que son como se citan en el presente documento, a no ser que uno o más átomos se reemplacen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masas diferente a la masa atómica o número de masas normalmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener uno o más átomos de H reemplazados con deuterio.

Determinados compuestos divulgados marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución en el tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos debido a su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como el deuterio (es decir, ^2H) pueden producir determinadas ventajas terapéuticas resultando de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosis reducidos) y, por tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente generalmente pueden prepararse al seguir procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos, ejemplos aquí al sustituir un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado

isotópicamente.

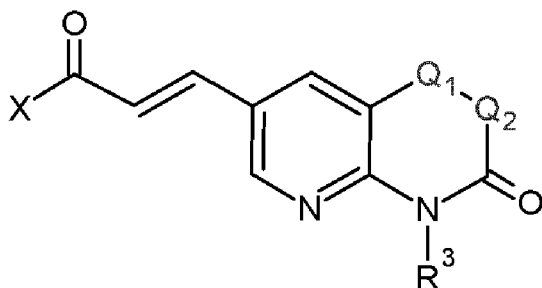
(Divulgación útil para comprender la invención) Los profármacos de la presente invención contienen al menos un resto de profármaco, es decir, un resto que se escinde en condiciones fisiológicas para de esta forma liberar las especies activas. Tales restos de profármacos pueden estar unidos a los compuestos de la presente invención en todas las posiciones representadas por el grupo variable R^3 . Un resto de profármaco adecuado es el residuo fosfato de metileno, como se describió en el documento WO 2013/190384 A1. Los restos de profármacos adicionales adecuados son fosfatos u otros residuos solubilizantes como se describió en "Prodrugs: design and clinical applications" (Rautio *et al.* Nature Reviews Drug Discovery, 2008, 7, 255). Una modificación de profármaco específica es la conversión de un grupo amina a un grupo N-óxido. Las fórmulas químicas previas ilustran posiciones adecuadas para modificaciones de profármaco por medio de resto fosfato de metileno y del resto fosfato. Se debe entender que estos restos de profármaco pueden ser reemplazados por otros residuos de profármacos. Según una realización preferida de la presente invención, los profármacos de la invención contienen exactamente un residuo de profármaco.

Métodos de fabricación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando métodos y procedimientos sintéticos orgánicos establecidos y/o información descrita a continuación. Las materias primas pueden adquirirse (si se encuentran disponibles comercialmente) o sintetizarse usando métodos y procedimientos de síntesis en química orgánica establecidos y/o información descrita a continuación.

Etapas finales de acoplamiento de amida

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse por medio del siguiente método, que comprende el paso de acoplar un compuesto precursor de fórmula XVII



XVII

en donde Q_1 y Q_2 tienen el mismo significado especificado previamente, en donde R_3 representa un átomo de hidrógeno, y donde X representa un grupo saliente,

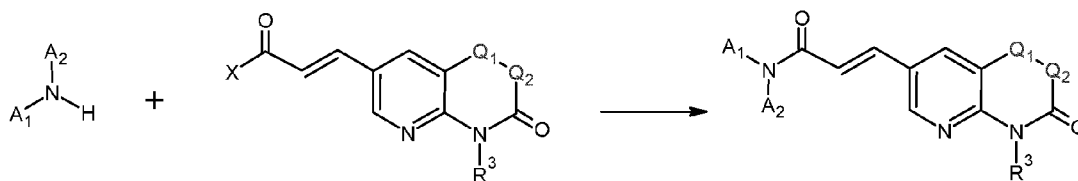
con un compuesto amina de fórmula $H-NA_1A_2$, a veces denominado en el presente documento fórmula XXIII, en donde A_1 y A_2 tienen los mismos significados especificados previamente para el compuesto de fórmula I.

El grupo saliente puede seleccionarse de un hidroxilo, grupo tosilato, grupo triflato, grupo mesilato, yoduro, bromuro y similares.

Especialmente si el grupo saliente es un grupo hidroxilo, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente y en presencia de un agente de acoplamiento y más preferiblemente en presencia de un disolvente, un grupo de acoplamiento y una base. El disolvente se selecciona preferiblemente de DMF, THF, DCM. El agente de acoplamiento se selecciona preferiblemente de HATU, HBTU, HCTU, TBTU, COMU, TOMB, COMBU y lo más preferiblemente HATU. La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base. La base se selecciona preferiblemente de DIPEA.

Esta secuencia de reacción se ilustra por el siguiente esquema 1.

Esquema 1:

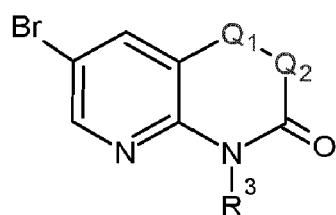


en donde A_1 y A_2 así como Q_1 y Q_2 tienen el mismo significado especificado previamente para el compuesto I, y en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

5

Fabricación del precursor del lado derecho

El compuesto precursor de fórmula XVII puede prepararse al hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVIII



XVIII

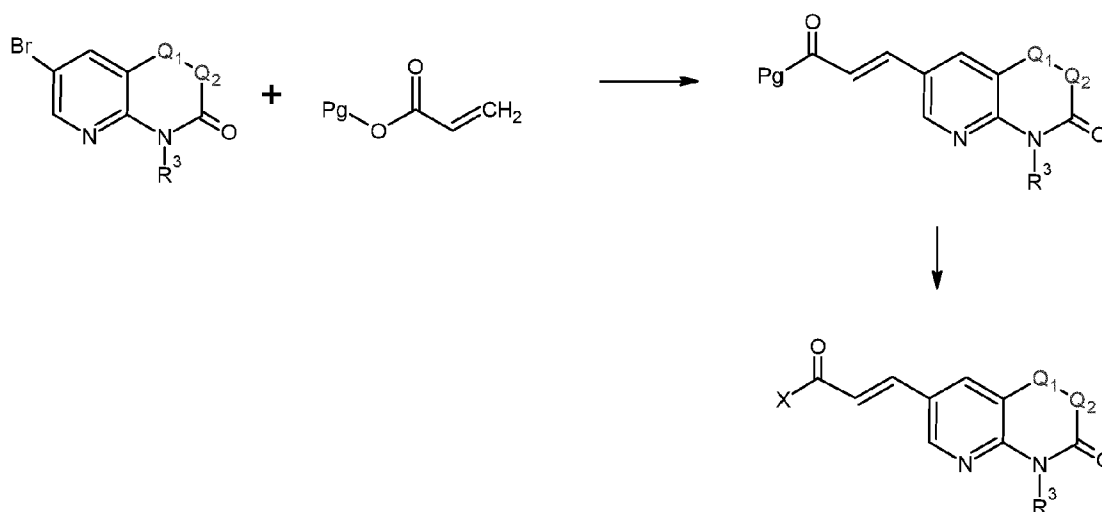
10

en donde Q_1 y Q_2 tienen el mismo significado especificado previamente para el compuesto I, y en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno,

15 con un ácido acrílico protegido con un carboxilo, tal como un éster de alquilo C_{1-6} (preferiblemente éster de terc-butilo) de ácido acrílico. Esta reacción de acoplamiento se lleva a cabo en condiciones de acoplamiento de Heck y preferiblemente en presencia de una sal de Pd(II) tal como $Pd(OAc)_2$ y un ligando fosfina tal como Xantphos, tri-(o-tolil)fosfina o 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf). La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente tal como DMF, propionitrilo o una combinación de los mismos y también en presencia de una base tal como DIPEA. La reacción de acoplamiento se sigue por una desprotección y opcionalmente la introducción de un grupo saliente distinto de hidroxilo. Esta secuencia de reacción se ilustra por el siguiente esquema 2.

20

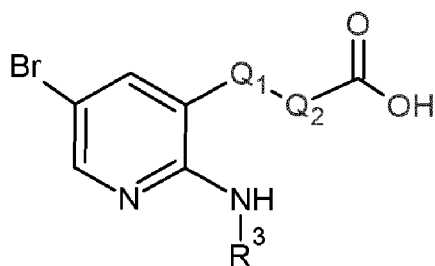
Esquema 2:



25

en donde Pg representa un grupo protector, Q_1 y Q_2 tienen el mismo significado especificado previamente para el compuesto I, y en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

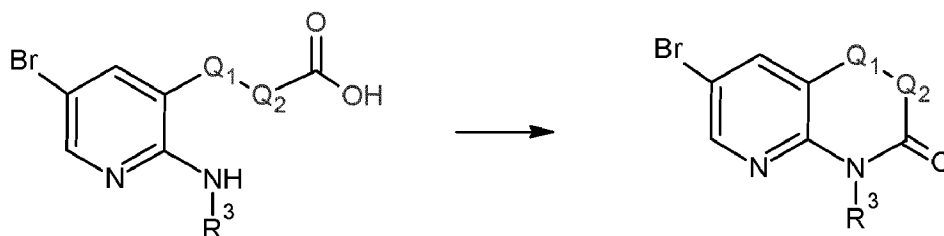
30 El compuesto precursor XX puede sintetizarse por medio de una reacción de ciclación partiendo de un compuesto de fórmula XXI:



XXI

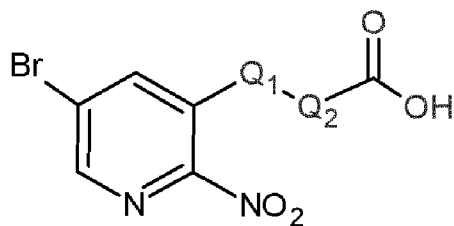
en donde Q_1 y Q_2 tienen el mismo significado especificado previamente para el compuesto I, y en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno. La ciclación se logra generalmente usando agentes de acoplamiento tal como HATU en presencia de una base como DIPEA y en un disolvente tal como DMF. Esta secuencia de reacción se ilustra por el siguiente esquema 3.

Esquema 3:



en donde Q_1 y Q_2 tienen los mismos significados especificados previamente, y en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

De forma alternativa, el compuesto precursor XX puede sintetizarse por medio de una reacción de ciclación partiendo de un compuesto de fórmula XXII:

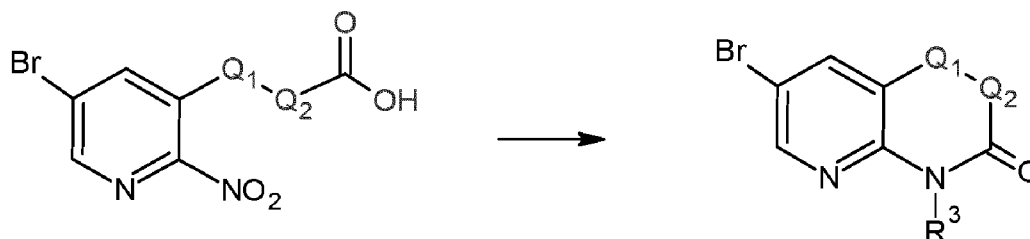


XXII

en donde Q_1 y Q_2 tienen el mismo significado especificado previamente para el compuesto I.

Esta variante de la reacción de ciclación se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente reductor tal como Fe en ácido acético o una mezcla de agua, etanol y cloruro de amonio. Esta etapa de la reacción se ilustra por el siguiente esquema de reacción 4.

Esquema 4:

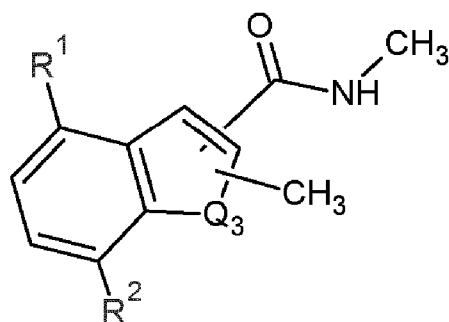


en donde Q_1 y Q_2 tienen el mismo significado especificado previamente para el compuesto I, y en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

Fabricación del precursor H-NA₁A₂

Si el grupo variable A_1 es un grupo seleccionado de los grupos A_{11} y A_{12} y A_2 es un grupo metilo, el compuesto precursor H-NA₁A₂ puede obtenerse por medio de los siguientes procedimientos.

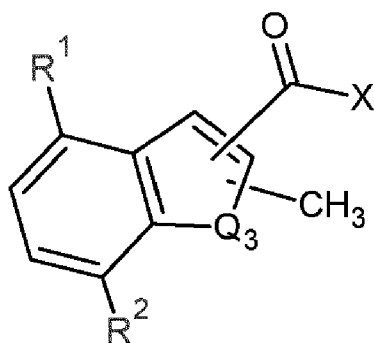
Una opción es formar un precursor de amina XXIV que es subsecuentemente reducido al compuesto amina XXIII. El precursor amida XXIV tiene la siguiente estructura (en donde la estructura XXIV permite al grupo amida unirse a la posición 2 y el grupo metilo unirse a la posición 3 o viceversa):



XXIV

en donde R^1 , R^2 y Q_3 tienen los mismos significados indicados previamente para el compuesto I o en donde R^1 y/o R^2 pueden representar un grupo funcional que puede convertirse al sustituyente deseado en un paso posterior la secuencia de reacción. Dicho grupo funcional debe, por su puesto, ser inerte bajo las condiciones de reacción especificadas para las conversiones descritas en el presente documento (es decir, del compuesto XXV al compuesto XXIII), pero ser susceptible a la conversión subsecuente bajo diferentes condiciones de reacción. Este puede ser, por ejemplo, un sustituyente Br.

El compuesto XXIV puede sintetizarse al hacer reaccionar un derivado de ácido carboxílico activado XXV



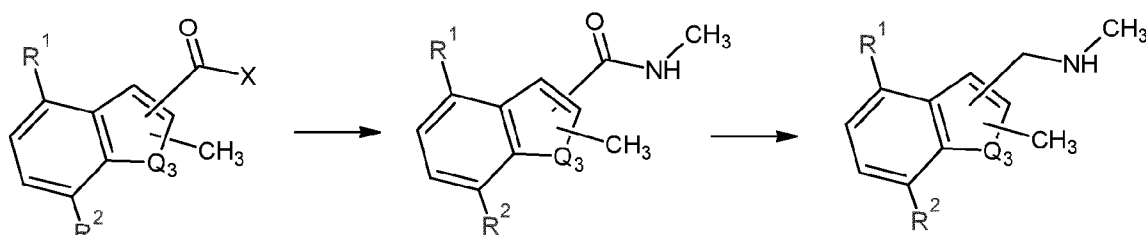
XXV

con metilamina. En la fórmula XXV el grupo variable X representa un grupo saliente que puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxilo, -OHet, tal como 1-hidroxibenzotriazol, carbamimidato, mientras R^1 , R^2 y Q_3 tienen los mismos significados indicados previamente para el compuesto I.

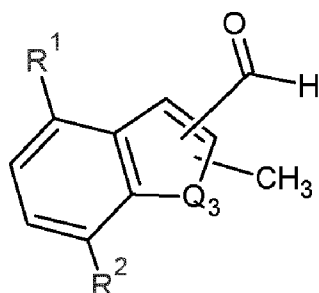
En un paso subsecuente, el grupo amida del compuesto XXIV se reduce para producir la amina XXIII. Esto puede ser realizado por medio de un agente reductor convencional adecuado para reducir grupos carbonilos, tal como BH_3 . Esta reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como THF.

La secuencia de los pasos de reacción descritas previamente se ilustra por el siguiente esquema de reacción 5.

Esquema 5:



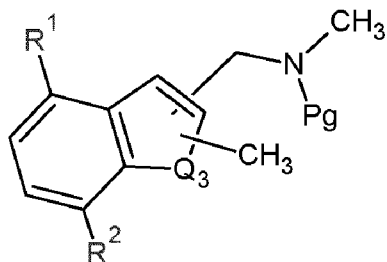
De forma alternativa, el compuesto amina XXIII puede prepararse partiendo del derivado formilo XXVI correspondiente.



XXVI

en donde R^1 , R^2 y Q_3 tienen los mismos significados indicados previamente para el compuesto I o en donde R^1 y/o R^2 pueden representar un grupo funcional que puede convertirse al sustituyente deseado en un paso posterior de la secuencia de reacción, como se describió previamente.

El compuesto formilo XXVI se hace reaccionar con la N-metil amina protegida en presencia de un compuesto borohidruro tal como $\text{Na}(\text{OAc})^3\text{bH}$ en presencia de un disolvente tal como etanol o 1,2-dicloroetano. Los grupos protectores adecuados son bencilo o p-metoxibencilo. Se obtiene el compuesto intermediario XXVII.



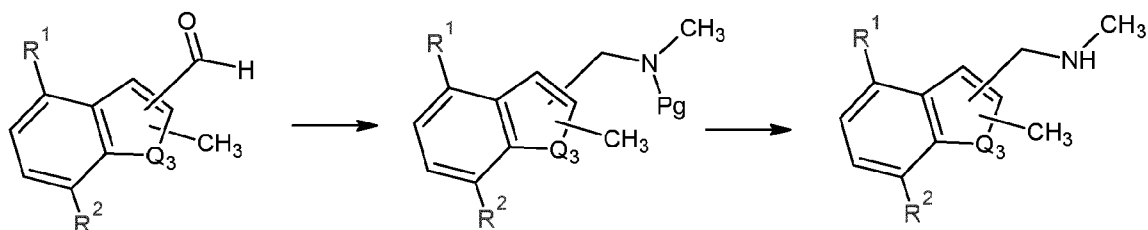
XXVII

En la fórmula XXVII Pg representa un grupo protector y R^1 , R^2 y Q_3 tienen los mismos significados indicados previamente para el compuesto I o R^1 y/o R^2 pueden representar un grupo funcional que puede convertirse al sustituyente deseado en un paso posterior de la secuencia de reacción, como se describió previamente.

Después de la reacción, el grupo protector se retira, generalmente por medio de hidrogenólisis, para producir el

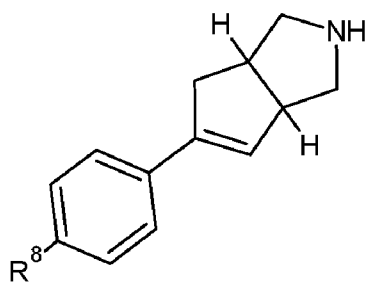
compuesto de amina XXIII. La secuencia de reacción se ilustra por el siguiente esquema 6.

Esquema 6:



5

Si los grupos variables A1 y A2 forman juntos un grupo A3, el compuesto precursor XXIII tiene la siguiente estructura XXIIIa:



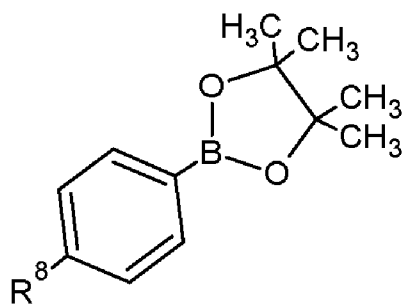
XXIIIa

10

en donde R⁸ tiene el mismo significado especificado previamente para el compuesto I.

El compuesto XXIIIa puede prepararse por acoplamiento del compuesto precursor XXIV

15

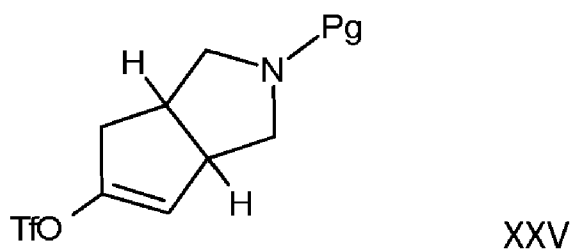


XXIV

en donde R⁸ tiene el mismo significado especificado previamente para el compuesto I,

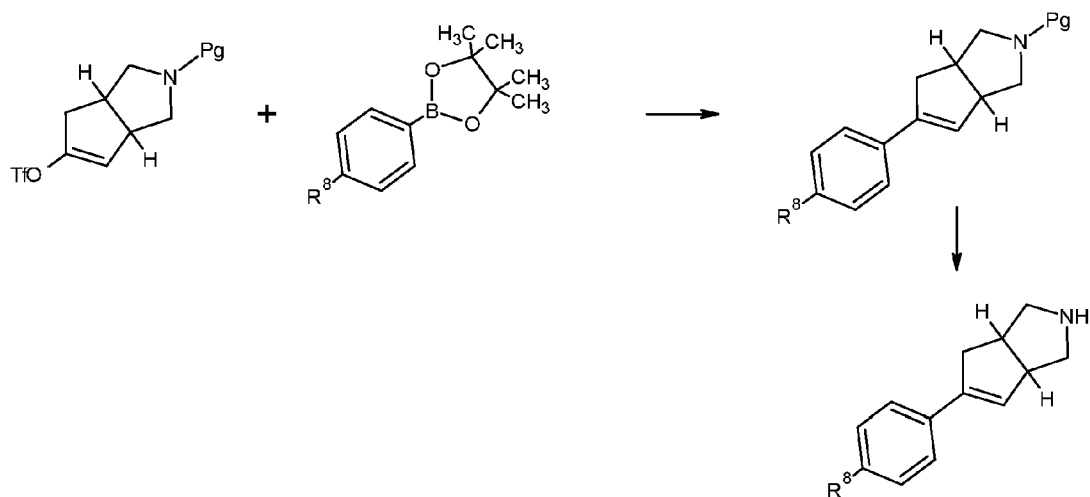
con el compuesto precursor XXV

20



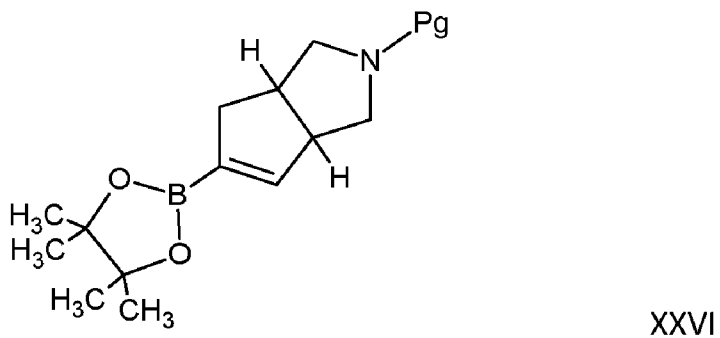
5 seguido por desprotección, según el siguiente esquema de reacción 7. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo generalmente en presencia de una sal carbonato, tal como Na_2CO_3 o K_2CO_3 y un complejo Pd que se selecciona apropiadamente de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Un disolvente de reacción adecuado es una mezcla de agua y 1,4-dioxano. El grupo protector preferido es un grupo BOC.

Esquema 7:

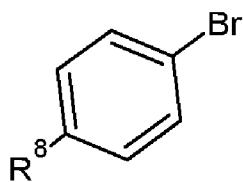


10 en donde Pg representa un grupo protector tal como Boc, y R^8 tiene el mismo significado especificado previamente para el compuesto I.

15 De forma alternativa, el compuesto objetivo XXIIIa puede obtenerse al acoplar el compuesto precursor XXVI



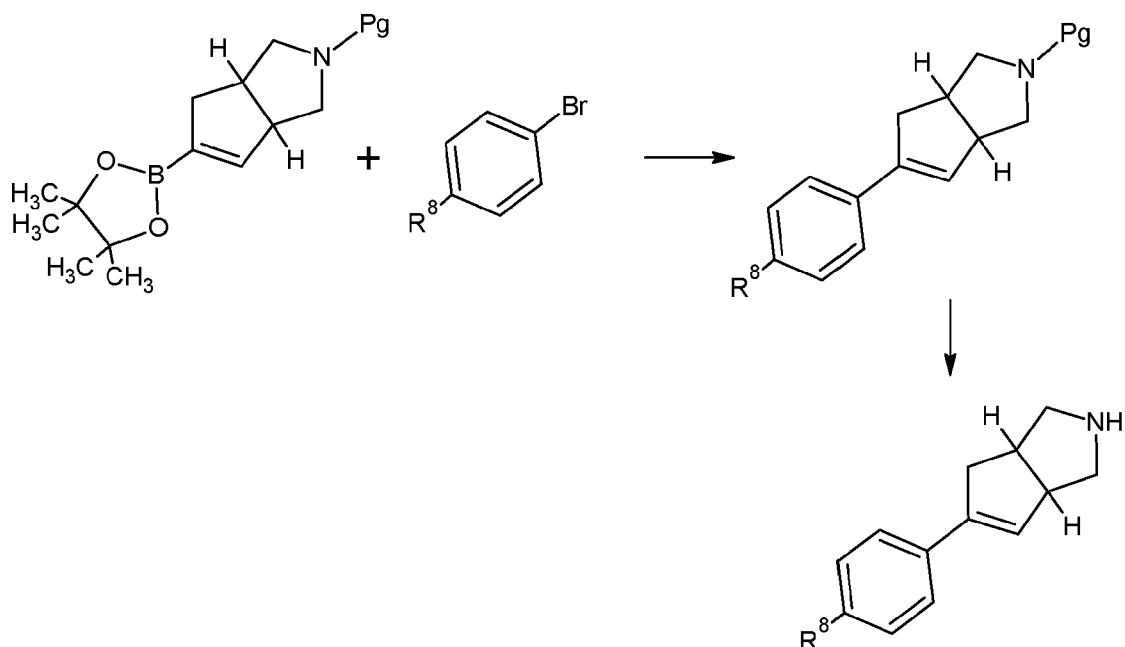
20 con el compuesto precursor XXVII



XXVII

5 seguido por la desprotección, según el siguiente esquema de reacción 8. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo generalmente en presencia de una sal carbonato tal como K_2CO_3 y un complejo Pd tal como $PdCl_2(dppf)$. Un disolvente de reacción adecuado es 1,4-dioxano o una mezcla de agua y 1,4-dioxano. El grupo protector preferido es un grupo BOC.

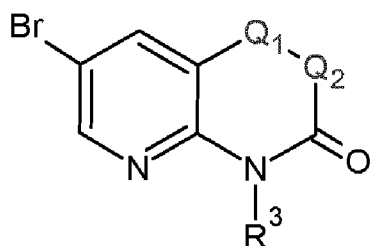
Esquema 8:



10 En el esquema de reacción previo, Pg representa un grupo protector y R8 es como se especificó previamente para el compuesto I.

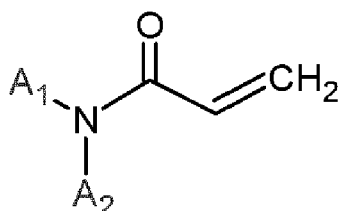
15 Etapas final del acoplamiento de Heck

Según una estrategia de síntesis alternativa, los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse por medio del siguiente método, que comprende el paso de acoplamiento del compuesto precursor de fórmula XVIII



XVIII

en donde Q₁ y Q₂ tienen los mismos significados especificados previamente para el compuesto I y en donde R³ representa un átomo de hidrógeno, con el compuesto precursor de fórmula XIX

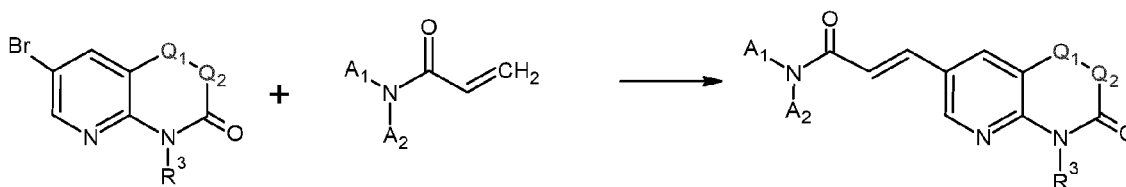


XIX

en donde A₁ y A₂ tienen los mismos significados especificados previamente.

- Esta reacción de acoplamiento se lleva a cabo en condiciones de acoplamiento de Heck. Generalmente, se lleva a cabo en presencia de un complejo de Pd(II) tal como Pd-162 (es decir [P(tBu)₃] Pd(crotil) Cl), tetrabutylcloruro de amonio, N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina y dioxano. También es posible usar una combinación de una sal de Pd(II) tal como Pd(OAc)₂ con un ligando fosfina tal como tri-o-tolilfosfano, una base como DIPEA y un disolvente tal como una mezcla de DMF y ACN. La reacción se ilustra por el siguiente esquema de reacción 9.

Esquema 9:



- En el esquema de reacción previo, Q₁, Q₂, A₁ y A₂ tienen los mismos significados especificados previamente para el compuesto I y R³ representa hidrógeno.

La preparación de profármacos de los compuestos de la invención se logra generalmente al convertir el compuesto de la invención respectivo con R³ siendo hidrogeno en un compuesto de la misma estructura excepto que R³ representa un resto profármaco que puede escindirse en condiciones fisiológicas, por ejemplo, un grupo que contiene fosfato, como se especificó previamente. El resto profármaco es preferiblemente un resto fosfato de metileno. Tal resto profármaco y las condiciones de reacción adecuadas para la preparación de profármacos de fosfato de metileno se describen en el documento WO 2013/190384 A1.

De forma alternativa, el resto profármaco también puede estar unido a otras partes de la molécula. En particular, se contempla unir el residuo profármaco al lado derecho de la molécula por medio de los grupos variables R⁵ o R⁷, en cuyo caso los grupos variables representan un grupo alquilen C₁₋₄-OR³. El método de preparación de tales profármacos es análogo al método descrito en el documento WO 2013/190384 A1, pero donde el átomo de nitrógeno llevando R³ debe, por supuesto, protegerse apropiadamente.

Composiciones farmacéuticas

Formas de administración, composiciones farmacéuticas y formulaciones

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse por diversos medios, dependiendo de su uso previsto, como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, si las composiciones de la divulgación son para administrarse por vía oral, estas pueden formularse como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes. De forma alternativa, las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden administrarse por vía parental como inyecciones (intravenosa, intramuscular o subcutánea), preparaciones para infusión por goteo o supositorios.
- 10 Para la aplicación por medio de la vía de la membrana mucosa oftálmica, las composiciones divulgadas en el presente documento pueden formularse como gotas oftálmicas o ungüentos oftálmicos. Estas formulaciones pueden prepararse por medios convencionales, y, si se desea, las composiciones pueden mezclarse con un aditivo convencional, tal como un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, un auxiliar de suspensión, un agente emulsificante o un agente de recubrimiento. Los excipientes divulgados pueden servir más de una función. Por ejemplo, las cargas o aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.

- En las formulaciones de la divulgación, agentes humectantes, emulsificantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presentes en los agentes formulados.

- Las composiciones objeto pueden ser adecuadas para el uso para administración oral, nasal (por ejemplo, por medio de inhalación usando una formulación de polvo seco o una formulación de nebulización), tópica (incluyendo bucal y sublingual), pulmonar (incluyendo administración por aerosol), rectal, vaginal, aerosol y/o parenteral (por ejemplo, por medio de inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, intramuscular, o subcutánea). Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosis unitaria y puede prepararse por medio de cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de un compuesto divulgado en el presente documento que puede combinarse con un material portador para producir una dosis única puede variar dependiendo de la identidad del compuesto, el individuo que se trata, y el modo particular de administración.

- Los métodos de preparación de estas formulaciones incluyen el paso de poner en asociación las composiciones de la divulgación con el portador y, opcionalmente, uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan al poner en asociación de manera uniforme e íntima los agentes con los portadores líquidos, o los portadores finamente divididos, o amos, y luego, si es necesario, darle forma al producto.

- Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, comprimidos para chupar (usando una base saborizada, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga), conteniendo cada una cantidad predeterminada de una composición objeto de la misma como principio activo. Las composiciones de la divulgación pueden administrarse como un bolo, electuario, o pasta.

- 45 En las formas de dosis sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de: (1) cargas o extensores, tal como almidones, dextrosa, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tal como, por ejemplo, celulosas (por ejemplo, celulosa microcristalina, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y carboximetilcelulosa), alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tal como glicerol; (4) agentes disgregantes, tal como croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio (glicolato sódico de almidón), polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), goma gellan, goma xantana, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico y alginato de sodio, determinados silicatos y especialmente silicato de calcio, y carbonato de sodio; (5) disolución de agentes retardantes, tal como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; (11) agentes complejantes tales como ciclodextrinas y ciclodextrinas modificadas incluyendo preferiblemente (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina y sulfobutil éter- β -ciclodextrina; (12) excipientes poliméricos formadores de matrices tales como polivinilpirrolidina (PVP), por ejemplo, PVP K30, polímeros y copolímeros acrílicos tales como los diferentes grados de Eudragit y preferiblemente Eudragit L100, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), otros copolímeros tales como copolímeros en base a polietilenglicol como Soluplus; y (13) portadores, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina blanda y duras rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Los excipientes divulgados pueden tener más de una

función. Por ejemplo, las cargas o aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares. Es posible, según la presente invención usar dos o más excipientes, en donde dichos dos o más excipientes pueden pertenecer a categorías iguales y/o diferentes. No hay restricciones en este respecto.

5

Formulaciones orales preferidas

Aglutinantes

10 Se usa ventajosamente un aglutinante para aumentar el tamaño de partícula del principio activo solo o con excipientes y mejorar sus propiedades de manipulación. No hay limitaciones particulares en el material aglutinante que pueda usarse en la presente invención.

15 Los materiales aglutinantes adecuados incluyen povidona (polivinilpirrolidona), copovidona (poli(1-vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo)), maltodextrina, Poloxamer (un copolímero de bloque con un primer bloque de poli(óxido de etileno), un segundo y central bloque de poli(óxido de propileno) y un tercer bloque de poli(óxido de etileno)), polietilenglicol, óxido de polietileno, aluminosilicato de magnesio, gelatina, goma arábica, ácido algínico, carbómero (por ejemplo, carbopol), dextrina, dextratos (una mezcla purificada de sacáridos desarrollada a partir de la hidrólisis enzimática controlada de almidón), goma guar, aceite vegetal hidrogenado, glucosa líquida, cera, almidón
20 (pregelatinizado y simple), alginato de sodio y mezclas de los mismos.

Se prefiere el uso de povidona y copovidona.

25 El aglutinante puede estar presente en una cantidad relativa de desde el 0,5 % en peso hasta el 15 % en peso, preferiblemente desde el 1 % en peso hasta el 12 % en peso y más preferiblemente del 4 % en peso al 10 % en peso.

Diluyentes

30 Los diluyentes se usan ventajosamente para el aumento del volumen de la composición farmacéutica y para facilitar el manejo de la composición. No hay limitaciones particulares en el material diluyente que puede emplearse en la presente invención.

35 Los materiales diluyentes adecuados incluyen manitol, isomalt, histidina, lactosa (incluyendo las formas anhidras o monohidrato), fosfato de calcio (incluyendo fosfato de calcio dibásico y tribásico), carbonato de calcio, sulfato de calcio, sacarosa, fructosa, maltosa, xilitol, sorbitol, maltitol, silicato de aluminio, dextrosa, almidón (pregelatinizado o simple), glucosa, dextratos (una mezcla purificada de sacáridos desarrollada a partir de la hidrólisis enzimática del almidón), carbonato de magnesio, y mezclas de los mismos.

40 Se prefiere el uso de manitol, xilitol, sorbitol, isomalt y/o histidina. Se prefiere particularmente manitol.

El diluyente puede estar presente en una cantidad relativa que no está particularmente restringida. Las cantidades adecuadas pueden oscilar desde el 2 % en peso hasta el 85 % en peso, preferiblemente desde el 8 % en peso hasta el 80 % en peso y más preferiblemente del 10 % en peso al 50 % en peso.

45

Tensioactivo

Un tensioactivo puede usarse ventajosamente para ayudar en la humectación del comprimido y del principio activo. El tensioactivo es un componente opcional, pero preferido. No hay una limitación particular en el material
50 tensioactivo que puede usarse en la presente invención

Los materiales tensioactivos adecuados incluyen lauril sulfato de sodio, Poloxamer, docusato de sodio, ésteres de sorbitano, óxido de polietileno, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 (sorbitano etoxilado esterificado con ácidos grasos donde el número indica el número de unidades repetidas de polietilenglicol), y
55 mezclas de los mismos.

Se prefiere el uso de lauril sulfato de sodio.

60 El tensioactivo puede estar presente en una cantidad relativa que no está particularmente restringida. Las cantidades adecuadas pueden oscilar desde el 0 % en peso o más, hasta el 7 % en peso, preferiblemente desde el 0,1 % en peso hasta el 6,5 % en peso y más preferiblemente del 1 % en peso al 6 % en peso.

Disgregante

65 Se usa un disgregante para acelerar la desintegración de la composición farmacéutica para, de esta forma, ayudar en la disolución y absorción del principio activo. No hay limitaciones particulares en el material disgregante que

puede usarse en la presente invención.

- 5 Los materiales disgregantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetil almidón de sodio (glicolato sódico de almidón), croscarmelosa de sodio, goma gellan, goma xantana, aluminosilicato de magnesio, alginato de sodio, almidón pregelatinizado, ácido algínico, goma guar, homopolímeros y copolímeros de ácido (met)acrílico y sales de los mismos, tal como polacrilin de potasio, y mezclas de los mismos.

Se prefiere el uso de crospovidona.

- 10 El disgregante puede estar presente en una cantidad relativa que no está particularmente restringida. Las cantidades adecuadas pueden oscilar desde el 0 % en peso o más, hasta el 20 % en peso, preferiblemente desde el 1 % en peso hasta el 15 % en peso y más preferiblemente del 2 % en peso al 10 % en peso.

Deslizante

- 15 Un deslizante se usa ventajosamente para mejorar la fluidez de la composición farmacéutica para, de esta forma, mejorar sus propiedades de manejo. El deslizante es un componente opcional, pero preferido. No hay una limitación particular en el material deslizante que puede usarse en la presente invención.

- 20 Los materiales deslizantes adecuados incluyen dióxido de sílice coloidal, óxido de magnesio, silicato de magnesio, fosfato de calcio tribásico, y mezclas de los mismos.

Se prefiere el uso de dióxido de sílice coloidal.

- 25 El deslizante puede estar presente en una cantidad relativa que no está particularmente restringida. Las cantidades adecuadas pueden oscilar desde el 0 % en peso o más hasta el 5 % en peso, preferiblemente desde el 0,1 % en peso hasta el 4 % en peso y más preferiblemente del 0,2 % en peso al 1 % en peso.

Lubricante

- 30 Los lubricantes se usan ventajosamente para facilitar la compresión, en particular al prevenir la adhesión de los comprimidos al punzón para comprimidos. El lubricante es un componente opcional, pero preferido. No hay limitación particular en el material lubricante que puede usarse en la presente invención.

- 35 Los materiales lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, talco, ácido esteárico, leucina, Poloxamer, polietilenglicol, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerina, lauril sulfato de magnesio, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, estearato de calcio, estearato de aluminio, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, benzoato de sodio, estearato de zinc, ácido palmítico, cera carnauba, lauril sulfato de sodio, monoestearatos de polioxietileno, silicato de calcio, y mezclas de los mismos.

- 40 Se prefiere el uso de un lubricante seleccionado de estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio, y combinaciones de los mismos.

- 45 El lubricante puede estar presente en una cantidad relativa que no está particularmente restringida. Las cantidades adecuadas pueden oscilar desde el 0 % en peso o más, hasta el 7 % en peso, preferiblemente desde el 0,1 % en peso hasta el 4 % en peso y más preferiblemente del 0,5 % en peso al 3,5 % en peso.

Polímeros y copolímeros formadores de matrices

- 50 Los polímeros y copolímeros formadores de matrices adecuados incluyen polivinilpirrolidina (PVP), polímeros y copolímeros acrílico tal como los diferentes grados de Eudragit, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), así como también otros copolímeros tal como copolímeros en base a polietilenglicol tal como Soluplus.

Los polímeros y copolímeros formadores de matrices preferidos con HPMC AS y Soluplus.

- 55 Los polímeros y copolímeros formadores de matrices pueden estar presentes en una cantidad relativa que no está particularmente restringida. Las cantidades adecuadas pueden oscilar desde 0,1 g hasta 10 g, preferiblemente desde 0,2 g hasta 5 g y más preferiblemente desde 0,3 g hasta 4 g.

Agentes complejantes

Los agentes complejantes adecuados incluyen ciclodextrinas y ciclodextrinas modificadas.

Los agentes complejantes preferidos incluyen (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina y sulfobutil éter-β-ciclodextrina.

- 65 Los agentes complejantes pueden estar presentes en una cantidad relativa que no está particularmente restringida.

Las cantidades adecuadas pueden oscilar desde 0,1 g a 24 g, preferiblemente desde 0,1 g hasta 10 g, y más preferiblemente desde 0,1 g hasta 5 g.

Otro tipo de excipientes

La composición de la presente invención puede contener excipientes adicionales que son comúnmente usados en la técnica.

Tales excipientes adicionales pueden incluir modificadores de la velocidad de liberación, plastificantes, agentes formadores de película, colorantes, agente antiadherente y/o pigmento para recubrimiento las composiciones de la presente invención. Los tipos adicionales de excipientes, que pueden estar presente, incluyen agentes saborizantes, edulcorantes, antioxidantes, aceleradores de absorción y/o agentes de carga. Las cantidades relativas de tales excipientes no se encuentran particularmente limitadas. Estas pueden ser determinadas por el experto en la técnica en base al conocimiento general y procedimientos de rutina.

Los agentes formadores de películas son ventajosamente usados para proporcionar los comprimidos de la invención con un recubrimiento coherente. Los agentes formadores de películas adecuados incluyen isomalt, alcohol polivinílico, polietilenglicol, maltodextrina, sacarosa, xilitol, maltitol, agentes de recubrimiento entérico tales como los materiales seleccionados del grupo que consiste en copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, goma laca, alginato de sodio y zeína. Se prefiere usar una combinación de los agentes formadores de películas que comprenden alcohol polivinílico y uno o más segundos agentes seleccionados de isomalt, maltodextrina, sacarosa, xilitol, y maltitol. Es particularmente preferido usar una combinación de agentes formadores de películas comprendiendo al menos alcohol polivinílico e isomalt.

Los plastificantes adecuados incluyen sorbitol, triacetina, Poloxamer, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, monometil éter de polietilenglicol, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, aceite de ricino, monoestearato de glicerilo, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, y citrato de tributilo.

Para cada una de las categorías previamente mencionadas de excipientes es posible usar solo una única sustancia o una combinación de dos o más sustancias perteneciendo a la misma categoría. Por supuesto, no es necesario que los miembros de cada categoría estén presentes.

Las formulaciones y composiciones de la invención pueden incluir los compuestos divulgados en el presente documento en forma de partículas de sustancias amorfas o en cualquier forma cristalina. El tamaño de partícula no se encuentra limitado particularmente. Por ejemplo, las formulaciones y composiciones pueden incluir cristales micronizados de los compuestos divulgados. La micronización puede realizarse en los cristales de los compuestos solos, o sobre una mezcla de cristales y una parte o todos los excipientes o portadores farmacéuticos. El tamaño promedio de partícula de los cristales micronizados puede ser por ejemplo alrededor de 5 a alrededor de 200 micrómetros, o alrededor de 10 a alrededor de 110 micrómetros. Los compuestos de la invención también pueden estar presentes en forma de una dispersión molecular dentro de una matriz polimérica. En aún otra realización, los compuestos de la invención pueden estar complejados con agentes complejantes adecuados tal como las ciclodextrinas.

Puede prepararse un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina, celulosa microcristalina, o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente surfactante o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse por moldeo en una máquina adecuada con una mezcla de la presente composición humectada con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos, y otras formas de dosis sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden marcarse o prepararse con recubrimientos y lacas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los excipientes divulgados pueden servir más de una función. Por ejemplo, las cargas o aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.

Se apreciará que una composición divulgada puede incluir compuestos divulgados en el presente documento liofilizados o secados por congelación. Por ejemplo, en el presente documento se divulgan composiciones que divulgaron compuestos en forma de polvo cristalinos y/o amorfos. Tales formas pueden reconstituirse para su uso como, por ejemplo, una composición acuosa.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objeto, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes, tales como, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol

tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de la composición objeto, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse al mezclar una composición objeto con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y el cual es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por tanto, se derretirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal también incluyen óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol conteniendo tales portadores que son conocidos en la técnica como apropiados.

Las formas de dosificación para administración transdérmica de una composición objeto incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, y parches. El componente activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón, o propelente que pueda ser necesario.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, de manera adicional a una composición objeto, excipientes, tales como, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, de manera adicional a una composición objeto, excipientes tales como, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propelentes habituales, tales como, clorofluorohidrocarbonos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Las composiciones y compuestos de la divulgación pueden administrarse de forma alternativa, por medio de un aerosol. Esto se logra al preparar un aerosol acuoso, preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Podría usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, propelente de fluorocarbono). Los nebulizadores sónicos pueden usarse porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que puede resultar en degradación de los compuestos contenidos en las composiciones de la invención.

Generalmente, un aerosol acuoso se elabora al formular una disolución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con portadores y estabilizadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores y estabilizadores varían con los requerimientos de la composición objeto particular, pero generalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic, o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina de suero, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina, aminoácidos, tales como, glicina, tamponantes, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de disoluciones isotónicas.

Debe indicarse que los excipientes dados como ejemplos pueden tener más de una función. Por ejemplo, cargas o aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.

Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación adecuadas para administración parenteral comprenden una composición objeto en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos que pueden reconstituirse en disoluciones o dispersiones estériles justo antes del uso, estériles, isotónicas acuosas o no acuosas que pueden contener antioxidantes, tamponantes, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes. Por ejemplo, se proporciona en el presente documento una composición acuosa que incluye un compuesto divulgado, y puede además incluir, por ejemplo, dextrosa (por ejemplo, alrededor del 1 a alrededor del 10 por ciento en peso dextrosa, o alrededor del 5 por ciento en peso de dextrosa en agua (D5W)).

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como, aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como, oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, por medio del uso de materiales de recubrimiento, tales como, lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de partícula requerida en el caso de dispersiones, y por el uso de tensioactivos.

Se apreciará que las formulaciones contempladas, tales como las formulaciones orales (por ejemplo, una píldora o comprimido), pueden formularse como formulaciones de liberación controlada, por ejemplo, una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación retardada, o una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, los compuestos objeto no pueden formularse como un comprimido, píldora, cápsula u otra formulación ingerible apropiada (conjuntamente a continuación en el presente documento, "comprimido"). En

determinadas realizaciones, puede proporcionarse una dosis terapéutica en 10 comprimidos o menos. En otro ejemplo, se proporciona una dosis terapéutica en 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5 ó 3 comprimidos.

En una determinada realización, un compuesto divulgado se formula para la administración oral como un comprimido, cápsula, o disolución o suspensión acuosa. En otra realización en forma de comprimido los comprimidos se formulan de modo tal que la cantidad resultante de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en 20 comprimidos, si se toman juntas (por ejemplo, en el tiempo) una vez administrado, proporcionaría una dosis terapéuticamente efectiva y/o una dosis de al menos la mediana de la dosis efectiva (DE50), por ejemplo, la dosis a la que al menos el 50 % de los individuos exhiben el efecto cuantitativo de la inhibición del crecimiento celular bacteriano o protección (por ejemplo, una reducción estadísticamente significativa en la infección). En una realización adicional, los comprimidos pueden formularse de modo tal que la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en la administración en 10, 5, 2 o 1 comprimidos proporcionaría una dosis terapéuticamente efectiva y/o al menos una dosis DE50 a un paciente (mamífero humano o no humano). En otras realizaciones, la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada, en la administración, en 20, 10, 5 o 2 comprimidos tomados en un periodo de tiempo de 24 horas proporcionaría un régimen de dosis que proporciona, en promedio, un nivel plasmático promedio del/de los agente(s) antibacteriano(s) de una dosis terapéuticamente efectiva y/o al menos la concentración de DE50 (la concentración para el 50 % del efecto máximo de, por ejemplo, inhibiendo el crecimiento celular bacteriano). En otras realizaciones, se proporciona menos de 100 veces, 10 veces, o 5 veces DE50. En otras realizaciones, una única dosis de comprimidos (1-20 comprimidos) proporciona alrededor de 40 mg a 3000 mg de compuesto(s). Estas cantidades de dosis unitarias especificadas también son aplicables para otras formas de dosis oral.

Asimismo, los compuestos divulgados en el presente documento pueden formularse para administración parenteral, como, por ejemplo, para inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, el agente antibacteriano puede proporcionarse en una disolución o suspensión estéril (conjuntamente a continuación en el presente documento "disolución inyectable"). La disolución inyectable puede, en algunas realizaciones, formularse de modo tal que la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada, por ejemplo, en alrededor de 0,1 a alrededor de 200 cc de bolo de inyección, o una dosis administrada intravenosamente, proporcionaría una dosis de al menos la mediana de la dosis efectiva o menos de 100 veces la DE50, o menos de 10 o 5 veces la DE50. La disolución inyectable puede formularse de modo tal que la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporciona (en la administración) en 100, 50, 25, 10, 5, 2,5, o 1 cc de inyecciones proporcionaría una cantidad terapéuticamente efectiva y/o una dosis DE50 a un paciente, o menos de 100 veces la DE50, o menos de 10 o 5 veces la DE50. En otras realizaciones, la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada, en la administración, en un volumen total de 100 cc, 50, 25, 5 o 2 cc que va a inyectarse al menos dos veces en un periodo de tiempo de 24 horas proporcionaría un régimen de dosis que proporciona, en promedio, un nivel plasmático promedio del/de los agente(s) antibacteriano(s) de una cantidad terapéuticamente efectiva y/o al menos la concentración DE50, o menos de 100 veces la DE50, o menos de 10 o 5 veces la DE50. En otras realizaciones, una inyección de dosis única proporciona alrededor de 40 mg a 3000 mg, o alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg de agente antibacteriano. En caso de administración i.m., se aplican en principio también las mismas indicaciones de cantidades. Sin embargo, el extremo superior del intervalo de dosis unitaria puede ser menor dependiendo de la solubilidad del compuesto de fármaco y la cantidad máxima tolerable para inyección.

Dosificaciones unitarias

Si el tratamiento del paciente con las composiciones farmacéuticas de la presente invención es por medio de la administración oral, una única dosis unitaria de la composición farmacéutica de la presente invención se administra generalmente una, dos o tres veces al día. La dosificación diaria la determina el medico según las guías previas tomando en consideración la gravedad de la infección, género, peso, edad y condición general del paciente. Las dosificaciones orales diarias preferidas oscilan desde 40 hasta 3000 mg, preferiblemente de 100 mg a 2000 mg. En consecuencia, las dosificaciones unitarias típicas pueden oscilar desde 40 hasta 2000 mg, dependiendo de la frecuencia de administración prevista.

En caso de administración parenteral (por ejemplo, en administración i.v. o i.m.), las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran generalmente dos, tres o más veces al día. Las dosis diarias preferidas se encuentran en el intervalo de desde 40 hasta 3000 mg, de modo que una dosis unitaria típica es desde 40 hasta 3000 mg y preferiblemente de 100 a 1000 mg. Los límites superiores de los intervalos especificados están sujetos a su viabilidad. Por ejemplo, en el caso de administración i.m., puede suceder que la dosis máxima que puede administrarse en una sola inyección esté restringida debido a la baja solubilidad y, en consecuencia, al aumento del volumen de la disolución del fármaco. En tal caso, las dosificaciones unitarias máximas están limitadas por la dosis tolerada máxima.

Combinaciones de fármacos

También se contemplan en el presente documento composiciones que incluyen uno o más de los compuestos divulgados con un segundo componente. Los segundos componentes en tales composiciones de la presente divulgación son normalmente un agente antibiótico distinto del compuesto divulgado. Componentes adicionales

también pueden estar presentes, incluyendo inhibidores de FabI u otros agentes antibióticos. Los métodos contemplados de tratamiento divulgados en el presente documento, en algunas realizaciones, pueden además comprender administrar otro agente tal como uno descrito a continuación. Por ejemplo, se proporciona un método de tratamiento de una infección bacteriana que comprende administrar un compuesto divulgado y además comprende administrar un agente antibiótico o agente antibacteriano descrito a continuación. El compuesto divulgado en el presente documento y el segundo componente pueden ser parte de la misma forma de dosificación o pueden estar formulados en dos formas de dosificación separadas. Si se formulan en dos formas de dosificación separada, la forma de dosificación con el segundo componente puede administrarse al mismo tiempo, antes o después de la forma de dosificación con el compuesto divulgado en el presente documento.

Los ejemplos no limitativos de agentes antibióticos que pueden usarse en las composiciones antibacterianas de la divulgación incluyen cefalosporinas, quinolonas y fluoroquinolonas, penicilinas, penicilinas e inhibidores de beta-lactamasa, carbapenems, monobactams, macrólidos y lincosaminas, glicopéptidos, rifampina, oxazolidononas, tetraciclinas, aminoglicósidos, estreptograminas, sulfonamidas, y otros. Cada familia comprende muchos miembros.

Las cefalosporinas pueden además categorizarse por generación. Los ejemplos no limitativos de cefalosporinas por generación incluyen los siguientes. Ejemplos de cefalosporinas: los compuestos de primera generación incluyen cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina, y cefradina. Los compuestos de segunda generación incluyen cefaclor, cefamandol, cefonicid, cefotetan, ceftioxitina, cefprozil, ceftmetazol, cefuroxima, cefuroxima axetil, y loracarbef. La tercera generación incluye cefdinir, ceftibuteno, cefditoren, cefetamet, cefpodoxima, cefprozilo, cefuroxima (axetil), cefuroxima (sodio), cefoperazona, cefixima, cefotaxima, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftizoxima, y ceftriaxona. Los compuestos de cuarta generación incluyen cefepima.

Los ejemplos no limitativos de quinolonas y fluoroquinolonas incluyen cinoxacino, ciprofloxacino, cnoxacino, gatifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, sparfloxacino, trovafloxacino, ácido oxolínico, gemifloxacino, y perfloxacino.

Los ejemplos no limitativos de penicilinas incluyen amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina indanilo, mezlocilina, piperacilina, y ticarcilina.

Los ejemplos no limitativos de penicilinas e inhibidores de beta-lactamasa incluyen amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, bencilpenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, oxacilina, penicilina G (benzatina, potasio, procaína), penicilina V, piperacilina + tazobactam, ticarcilina + ácido clavulánico, y nafcilina. Los ejemplos no limitativos de carbapenems incluyen imipenem-cilastatino y meropenem.

Un ejemplo no limitativo de un monobactam incluye aztreonam. Los ejemplos no limitativos de macrólidos y lincosaminas incluyen azitromicina, claritromicina, clindamicina, diritromicina, eritromicina, lincomicina, y troleandomicina. Los ejemplos no limitativos de glucopéptidos incluyen teicoplanina y vancomicina. Los ejemplos no limitativos de rifampinas incluyen rifabutina, rifampina, y rifapentina. Un ejemplo no limitativo de oxazolidononas incluye linezolid. Los ejemplos no limitativos de tetraciclinas incluyen demeclociclina, doxiciclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, y clortetraciclina.

Los ejemplos no limitativos de aminoglicósidos incluyen amikacina, arbakacina, gentamicina, kanamicina, sisomicina, arbekacina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, y paromomicina. Un ejemplo no limitativo de estreptograminas incluye quinopristin + dalfopristin.

Los ejemplos no limitativos de sulfonamidas incluyen mafenida, sulfadiazina de plata, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, y sulfametizol.

Los ejemplos no limitativos de otros agentes antibióticos incluyen bacitracina, cloramfenicol, colistimetato, fosfomicina, isoniazida, metenamina, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoina, nitrofurazona, novobiocina, polimixina B, espectinomina, tobramicina, tigeciclina, trimetoprim, colistina, cicloserina, capreomicina, pirazinamida, ácido para-aminosalicílico, y eritromicina etilsuccinato + sulfisoxazol.

Usos terapéuticos

Indicaciones médicas

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de infecciones bacterianas en un paciente. Estos son en particular adecuados para el uso en el tratamiento de infecciones por *N. gonorrhoeae*. Otras indicaciones terapéuticas para las cuales los compuestos de la presente invención pueden usarse son las siguientes:

Bacillus spp., en particular *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis*

Bartonella spp.

Brucella spp., en particular *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*.

5 *Campylobacter* spp., en particular *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*

Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*, *Legionella pneumophila*.

10 *Listeria* spp., en particular *Listeria monocytogenes*.

Proteus mirabilis, *Providencia stuartii*.

Rickettsia spp., en particular *Rickettsia rickettsii*.

15 *Burkholderia* spp., en particular *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia cenocepacia*.

Bordetella pertussis, *Bordetella parapertussis*, *Haemophilus influenza*, *Kingella kingae*, *Moraxella catarrhalis*.

Streptomyces spp.

20 *Nocardioiodes* spp.

Frankia spp.

25 *Propionibacterium acnes*.

Mycobacterium spp., en particular, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*.

30 Pacientes

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes que son pacientes humanos o animales no humanos.

35 Dosificaciones diarias

La dosificación de cualquier compuesto o composición divulgada variará dependiendo de los síntomas, edad y peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno que va a tratarse o prevenirse, la vía de administración, y la forma de la composición objeto. Puede administrarse cualquiera de las formulaciones de la presente en una

40 dosis única o en dosis divididas. Las dosificaciones para las composiciones pueden ser determinadas fácilmente por medio de técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica o como se enseña en el presente documento.

En determinadas realizaciones, la dosificación de los compuestos objeto estará generalmente en el intervalo de alrededor de 0,01 ng a alrededor de 10 g por kg de peso corporal, específicamente en el intervalo de alrededor de

45 1 ng a alrededor de 0,1 g por kg, y más específicamente en el intervalo de alrededor de 100 ng a alrededor de 10 mg por kg.

Es posible que sea necesario identificar una dosis o cantidad efectiva, y cualquier posible efecto sobre el momento de la administración de la formulación, para cualquier composición particular de la divulgación. Esto puede lograrse por medio de experimentación de rutina como se describe en el presente documento, usando uno o más grupos de

50 animales (preferiblemente al menos 5 animales por grupo), o en ensayos en humanos si es adecuado. La efectividad de cualquier composición de la invención y método de tratamiento o prevención pueden evaluarse al administrar la composición y evaluar el efecto de la administración al medir uno o más índices aplicables, y comparar los valores postratamiento de estos índices con los valores de los mismos índices antes del tratamiento.

El tiempo preciso de administración y la cantidad de cualquier composición objeto particular que producirá el tratamiento más efectivo en un paciente dado dependerá de la actividad, farmacocinética y biodisponibilidad de una

60 composición objeto, condición fisiológica del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, condición física general, capacidad de respuesta a una dosis determinada y tipo de medicamento), vía de administración, y similares. Las guías presentadas en el presente documento pueden usarse para optimizar el tratamiento, por ejemplo, determinar el tiempo y/o cantidad de administración óptimos, lo que requerirá no más que experimentación de rutina consistente en monitorizar al individuo y ajustar las dosis y/o tiempo.

Mientras el sujeto está siendo tratado, la salud del paciente puede monitorizarse al medir uno o más índices

65 relevantes en puntos de tiempo predeterminados durante el periodo de tratamiento. El tratamiento, incluyendo la composición, cantidades, tiempos de administración y formulación, puede optimizarse según los resultados de dicha

monitorización. El paciente puede reevaluarse periódicamente para determinar la extensión de la mejora al medir los mismos parámetros. Pueden realizarse ajustes a la(s) cantidad(s) de la composición de la invención administrada y posiblemente al tiempo de administración en base a estas reevaluaciones.

5 El tratamiento puede iniciarse con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación puede aumentarse en pequeños incrementos hasta que se logre el efecto terapéutico óptimo.

10 El uso de las composiciones objeto puede reducir la dosificación requerida para cualquier agente individual contenido en las composiciones, porque el inicio y duración del efecto de diferentes agentes puede ser complementario.

15 La toxicidad y eficacia terapéutica de las composiciones de la invención pueden determinarse por medio de procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL50 y la DE50.

20 Los datos obtenidos a partir de los ensayos en cultivos celulares y estudios animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en humanos. La dosificación de cualquier composición objeto se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o nada toxicidad y/o que da origen a una reducción estadísticamente significativa en la infección en al menos el 50 %, por ejemplo, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 100 %, de los individuos con poca o sin o toxicidad, donde poca toxicidad puede, por ejemplo, significar una toxicidad no grave y/o predecible y transitoria. Por ejemplo, la dosificación de la composición objeto puede seleccionarse de modo tal que se logre una relación beneficio/riesgo razonable por medio del tratamiento. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosis empleada y la vía de administración utilizada. Para composiciones de la divulgación, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de los ensayos en cultivos celulares.

Frecuencia de administración

30 Los compuestos y composiciones divulgados en el presente documento pueden administrarse una vez o múltiples veces al día, en particular una vez al día (qd), dos veces al día (bid), tres veces al día (tid) o cuatro veces al día (qid).

Duración del tratamiento

35 Los compuestos y composiciones divulgados en el presente documento pueden administrarse durante un periodo de tiempo ilimitado. Es ventajoso que se administren durante un periodo de tiempo para erradicar la infección bacteriana completamente o al menos hasta tal punto en que el sistema inmunitario del paciente pueda hacer frente a cualquier bacteria patológica remanente. Las duraciones de administración típicas son desde 1 día hasta 2 semanas, y especialmente desde 1 hasta 5 días. En caso de la administración i.m., las duraciones de administración típicas pueden oscilar desde 1 inyección hasta 4 inyecciones y preferiblemente 1 inyección. Pueden aplicarse múltiples inyecciones en el mismo día, en días consecutivos o en intervalos con días sin administración entre ellos.

Métodos de tratamiento

45 En otro aspecto, se divulgan en el presente documento métodos de tratamiento de una infección bacteriana, comprendiendo administrar a un paciente que lo necesita la composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado.

50 En determinadas realizaciones, se divulgan en el presente documento método de tratamiento de infección por *N. gonorrhoeae* en un paciente que lo necesita, comprendiendo administrar un compuesto de la invención como se divulga en el presente documento. Otros métodos contemplados incluyen el tratamiento de infecciones por una o más de las bacterias o microbios listados previamente en un paciente que lo necesita.

55 Por ejemplo, se divulga en el presente documento un método de tratamiento una infección por *N. gonorrhoeae* u otra infección bacteriana en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una composición que comprende un compuesto divulgado, método que además comprende administrar, en la misma forma de dosificación o formas de dosificación diferentes, un agente antibacteriano o antibiótico adicional como se divulga en el presente documento.

Abreviaturas

60 En la presente divulgación se usan las siguientes abreviaturas.

CC Cromatografía en columna

65 MCD Diclorometano

	N	Normal
	g	Gramo
5	pH	Potencial de hidrógeno
	mol	moles
	v/v	volumen/volumen
10	vol	volumen
	m/z	Razón masa/carga
15	°C	grado centígrado
	TEA	Trietilamina
	Et ₂ O	Dietil éter
20	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
25	h	hora
	ml	mililitro
	eq.	Equivalente
30	M	Masa
	Me	Metilo, CH ₃
35	MeOH	Metanol
	AcOH	Ácido acético
	THF	Tetrahidrofurano
40	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
45	EtOH	Etanol
	DCE	1,2-Dicloroetano
	AcOEt	Acetato de etilo
50	Et ₃ N	Trietilamina
	Ac.	Acuoso
55	RT, rt	Temperatura ambiente
	R ^t , t _{ret}	Tiempo de retención
	DMF	Dimetilformamida
60	ACN	Acetonitrilo
	NH ₄ OAc	Acetato de amonio
65	TFA	Ácido trifluoroacético

	HOBT/HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	CCF	Cromatografía en capa fina
5	H ₂ O	Agua
	sat.	Saturado
	disol.	Disolución
10	EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	RMN	Resonancia magnética nuclear
15	S	singlete
	D	doblete
	t	triplete
20	m	multiplete
	dd	doble de doblete
25	MHz	Megahercio
	ppm	partes por millón
	H	Protón
30	J	Constante de acoplamiento
	UPLC-EM tándem	Cromatografía de líquidos de ultra rendimiento-espectrometría de masas en
35	DMSO	Dimetilsulfóxido
	CDCl ₃	Cloroformo deuterado
40	ML	Licor madre
	SCX	Cromatografía de intercambio catiónico fuerte
	CL-EM	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
45	HATU triazolo[4,5-b]piridinio	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
50	HBTU hexafluorofosfato de benzotriazol tetrametiluronio	Hexafluorofosfato de (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio,
	HCTU	Hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio
55	TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	COMU morfolino-carbenio	Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-
60	TOMBU ilidenaminooxi](dimetilamino)metileno}-N-metilmetanoaminio	Hexafluorofosfato de N-[[1,3-dimetil-2,4,6-trioxotetrahidropirimidina-5(6H)-
	COMBU	Hexafluorofosfato de 4-[[1,3-dimetil-2,4,6-trioxotetrahidropirimidina-
65	5(6H)ilidenaminooxi](dimetilamino)metileno}morfolin-4-io	

Cy₂NCH₃ N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina

PMB p-Metoxibencilo

5 STAB Triacetoxiborohidruro de sodio

IM o i.m. Administración intramuscular

10 IV o i.v. Administración intravenosa

Los siguientes ejemplos se proporcionan sólo para ilustrar los compuestos de la invención y su preparación.

Ejemplos

15 Procedimientos generales

Todos los materiales y disolventes de partida se obtuvieron o bien de fuentes comerciales o bien se prepararon según con la cita de la bibliografía. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se agitaron. Las disoluciones orgánicas se secaron de forma rutinaria sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio.

20 Se realizó cromatografía en columna en cartuchos de sílice preenvasada (230-400 malla, 40-63 µm) usando el eluyente indicado. Se compró SCX de Silicycle y se trató con ácido clorhídrico 1 M antes del uso. A menos que se establezca lo contrario, la mezcla de reacción que iba a purificarse se diluyó en primer lugar con MeOH y se acidificó con unas pocas gotas de AcOH. Esta disolución se cargó directamente en el SCX y se lavó con MeOH. El material deseado se eluyó luego al lavar con NH₃ 0,7 M en MeOH.

Métodos analíticos

CL-EM analítica

30 La CL-EM analítica se llevó a cabo usando métodos ácidos o básicos de la siguiente forma:

Método 1a:

35 Columna Waters X-Select CSH C18, 2,5 µm, 4,6x30 mm que eluía con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El gradiente desde el 5-95 % de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN se produce entre 0,00-3,00 minutos a 2,5 ml/min con una descarga de 3,01-3,5 minutos a 4,5 ml/min. Un reequilibrio de columna con MeCN al 5 % es desde 3,60-4,00 minutos a 2,5 ml/min. El espectro UV de los picos eluidos se midieron usando un Agilent 1260 Infinity o Agilent 1200 VWD a 254nm. El espectro de masas se midió usando un Agilent 6120 o Agilent 1956 MSD ejecutando con conmutación positiva/negativa o un Agilent 6100 MSD ejecutando en modo positivo o negativo.

Método 1b:

45 Columna Waters X-Select BEH C18, 2,5 µm, 4,6x30 mm que eluía con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio 10 mM acuoso. El gradiente desde el 5-95 % de MeCN se produce entre 0,00-3,00 minutos a 2,5 ml/min con una descarga de 3,01-3,5 minutos a 4,5 ml/min. Un reequilibrio de columna a MeCN al 5 % es desde 3,60-4,00 minutos a 2,5 ml/min. El espectro UV de los picos eluidos se midió usando un Agilent 1260 Infinity o Agilent 1200 VWD a 254nm. Los espectros de masas se midieron usando un Agilent 6120 o Agilent 1956 MSD ejecutando con conmutación positiva/negativa o un Agilent 6100 MSD ejecutando en modo positivo o negativo.

Método 1c:

55 El producto se analizó por medio de UPLC (Acquity and SQD Waters system, agua (calidad para HPLC) UPLC® BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm, (HCOOH en agua al 0,1 %, HCOOH en acetonitrilo al 0,1 %) método de 3 min, el 5-95 % de MeCN/agua).

60 Todos los análisis de UPLC-EM se realizaron en un UPLC Acquity and SQD Waters system. Se usó el programa Masslynx para lanzar y analizar los experimentos usando OALogin e integraciones automáticas o manuales. Los detalles del método de uso se listan a continuación.

Sustancias químicas: Agua (calidad para HPLC)
Acetonitrilo ACN (calidad para HPLC)
Ácido fórmico al 98 % (para CL-EM)

Descripción de la fase móvil:

<i>Disolución A1:</i>	HCOOH en agua al 0,06 %
<i>Disolución B1:</i>	HCOOH en acetonitrilo al 0,06 %
<i>Disolución A2:</i>	Agua
<i>Disolución B2:</i>	Acetonitrilo
<i>Lavado débil</i>	Agua-ACN (7:3)
<i>Lavado fuerte</i>	Agua-ACN (1:9)
<i>Lavado de sello</i>	Agua-ACN (1:1)

Parámetros de UPLC:

<i>Columna:</i>		UPLC® BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm		
<i>Fase móvil:</i>		A1: HCOOH en agua al 0,06 % B1: HCOOH en acetonitrilo al 0,06 %		
<i>Gradiente:</i>	Tiempo [min]	Velocidad de flujo [ml/min]	A1 [%]	B1 [%]
	0,00	0,9	95	5
	0,10	0,9	95	5
	3,00	0,9	0	100
	3,10	0,9	95	5
<i>Temperatura de columna:</i>		40 °C		
<i>Detección UV:</i>		210-400nm		
<i>Volumen de inyección:</i>		1 a 10 µl (según demanda)		

- 5 Método de ESPECTROSCOPIA DE MASAS: Se realizó en base a los parámetros MS Tune: Rutine.ipr como se muestra a continuación.

AS+ Fuente	
<i>Voltajes</i>	
<i>Capilaridad (kV)</i>	3,50
<i>Cono (V)</i>	30
<i>Extractor (V)</i>	3
<i>Lente de RF (V)</i>	0,1
<i>Temperaturas</i>	
<i>Temp. de fuente (°C)</i>	150
<i>Temp. de desolvatación (°C)</i>	350

AS+ Fuente	
<i>Analizador</i>	
<i>Resolución de LM</i>	15,0
<i>Resolución de HM</i>	15,0
<i>Energía iónica</i>	0,6
<i>Ganancia</i>	1,00

- 10 El método se lleva a cabo en base a la información "MS Method: pos_neg_3mn_30v". Puntos por pico: 3,846. Tiempo total de ejecución: 3,0 min. EM de barrido, tiempo de 0,00 a 3,00, masa de 100,00 a 900,00 ES⁺.

Los espectros de masas de UPLC-EM se registraron en un detector SQ Acquity Waters (Waters Corporation, Waters Milford, 34 Maple St., Milford, USA) equipado con el programa Empower 2 pro en un modo de ionización positivo.

15 Condiciones de ionización: capilaridad 2,25 KV, cono 160 V, fuente 100 °C, desolvatación 150 °C; flujo de gas → desolvatación 500 l/h, cono 50 l/h.

UPLC/EM analítica

- 20 De forma alternativa se llevó a cabo UPLC/EM analítica usando métodos ácidos o básicos de la siguiente manera:

Método 2a: Columna Waters Acquity CSH C18, 1,7 µm, 2,1x30 mm que eluía con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El gradiente está estructurado con un punto de partida de MeCN

al 5 % sostenido por 0,0-0,11 minutos. El gradiente del 5-95 % se produce entre 0,11-2,15 minutos con una descarga de 2,15-2,56 minutos. Un reequilibrio de columna con MeCN al 5 % es de 2,56-2,83 minutos. El espectro UV de los picos eluidos se midió usando un Acquity PDA y espectro de masas se registraron usando un detector Acquity QDa con ESI con conmutación pos/neg.

Método 2b: Columna Waters Acquity BEH C18, 1,7 μm , 2,1x30 mm que eluía con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio 10 mM acuoso. El gradiente está estructurado con un punto de partida de MeCN al 5 % sostenido por 0,0-0,11 minutos. El gradiente desde el 5-95 % se produce entre 0,11-2,15 minutos con una descarga desde 2,15-2,56 minutos. Un reequilibrio de columna a MeCN al 5 % es desde 2,56-2,83 minutos. El espectro UV de los picos eluidos se midió usando un Acquity PDA y se registró un espectro de masas usando un detector Acquity QDa con ESI de conmutación pos/neg.

HPLC preparativa

Se llevó a cabo HPLC preparativa usando una columna Waters Xselect CSH C18, 5 μm , 19x50 mm usando, ya sea un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico acuoso al 0,1 % o un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM; o una columna Waters Xbridge BEH C18, 5 μm , 19x50 mm usando un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM. Las fracciones se recogieron luego de la detección con IV a una única longitud de onda medida con un detector de longitud de onda variable en un HPLC preparativa Gilson 215 preparativo HPLC o HPLC preparativa Varian PrepStar; por masa y UV a una única longitud de onda medida por medio de un espectrómetro de masas cuadrupolo único ZQ, con electroaerosol de iones positivos y negativos, y un detector de longitud de onda dual en un Waters FractionLynx CL-EM.

Cromatografía de líquidos de alta resolución quiral preparativa

Método 3a: Columna Chiralpak® IA (Daicel Ltd.) (2x 25 cm), velocidad de flujo 13,5 ml min^{-1} que eluía con una mezcla de (% de etanol) etanol en una mezcla 4:1 de heptano + TFA al 0,2 % y cloroformo, detección UV a 254 nm. Las muestras se cargaron en la columna por medio de una bomba de dilución en la columna, bombeando cloroformo (1,5 ml min^{-1}) por la duración de la ejecución, dando una velocidad de flujo combinada de 15 ml min^{-1} .

Método 3b: Columna Chiralpak® IC (Daicel Ltd.) (2x 25 cm), velocidad de flujo 13,5 ml min^{-1} que eluía con una mezcla de (% de etanol) etanol en heptano + dietilamina al 0,2 %, detección UV a 254 nm. Las muestras se cargaron en la columna por medio una bomba de dilución en la columna, bombeando cloroformo (1,5 ml min^{-1}) por la duración de la ejecución, proporcionando una velocidad de flujo combinada de 15 ml min^{-1} .

Cromatografía de líquidos de alta resolución quiral analítica

Método 4a: Columna Chiralpak® IA (Daicel Ltd.) (4,6 mm x 25 mm), velocidad de flujo 1 ml min^{-1} que eluía con una mezcla de (% de etanol) etanol en una mezcla 4:1 de isohexano + TFA al 0,2 % y cloroformo, detección UV a 254 nm.

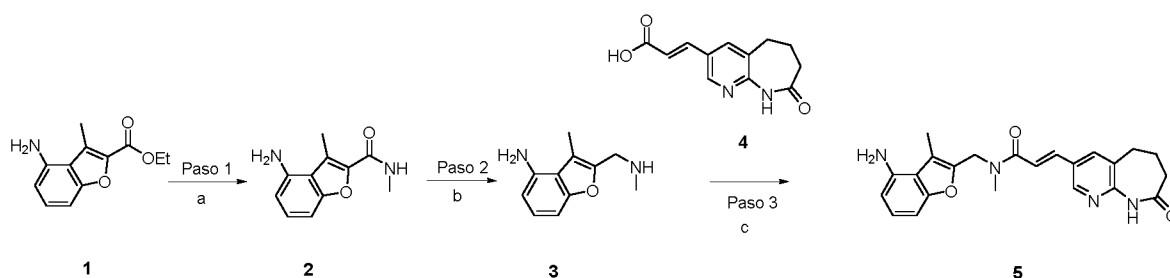
Método 4b: Columna Chiralpak® IC (Daicel Ltd.) (4,6 mm x 25 mm), velocidad de flujo 1 ml min^{-1} que eluía con una mezcla de (% de etanol) etanol en isohexano + dietilamina al 0,2 %, detección UV a 254 nm.

Espectroscopía de ^1H -RMN

Se obtuvo el espectro de ^1H RMN en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz usando un disolvente no deuterado residual como referencia.

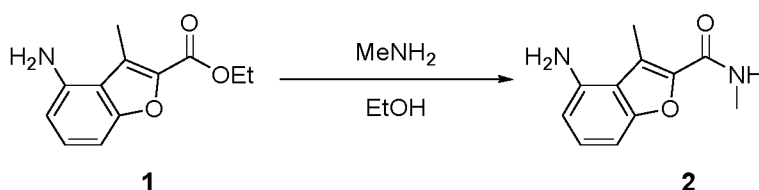
Ejemplo 1. Síntesis de (E)-N-((4-amino-3-metilbenzofuran-2-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]jaze-pin-3-il)acrilamida (compuesto 5).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) MeNH₂, EtOH; b) BH₃ THF, reflujo; c) HATU, DIPEA, DMF

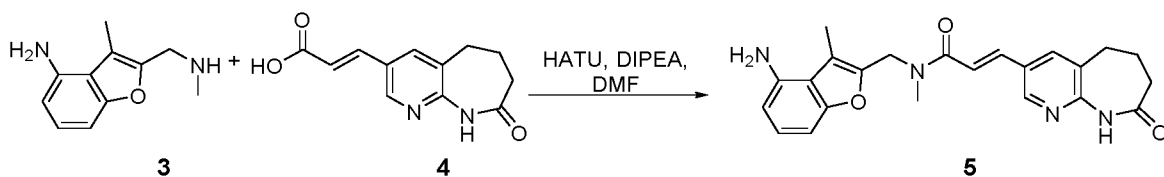
La síntesis de ácido (E)-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilico (compuesto 4) se notificó previamente por AFFINIUM PHARMECEUTICALS, INC: WO2007/67416, 2007, A2.



Paso 1. 4-Amino-N,3-dimetilbenzofuran-2-carboxamida (compuesto 2). Se disolvió 4-amino-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo 1 (0,1 g, 0,46 mmol) en metanamina (10 ml, 80 mmol, 33 % en EtOH) y la reacción se agitó a RT durante ~ 36 h. Se eliminó el disolvente a vacío para generar el producto deseado 2 como un sólido cristalino marrón pálido (0,097 g, cuantitativo). R^t 1,25 min (método 1a); m/z 205 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 8,24 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,74 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,72 (s, 3H).



Paso 2. 3-Metil-2-((metilamino)metil)benzofuran-4-amina (compuesto 3). A una suspensión de compuesto 2 (300 mg, 1,47 mmol) en THF seco (30 ml) a 0 °C se le añadió complejo de tetrahidrofuran borano (7,34 ml, 7,34 mmol, 1 M en THF). Luego de calentar hasta RT. la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla se inactivó con metanol (20 ml) mientras aún estaba en reflujo, luego se añadió ácido clorhídrico 1 N (2 ml) y se continuó calentando la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta RT evaporando luego hasta sequedad. El residuo se recogió en metanol (50 ml) y se aplicó a una columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml) y el producto se eluyó con amonio metanólico al 10 %. Se eliminó el disolvente a vacío para producir el producto deseado 3 como un aceite amarillo (0,20 g, 68 %). R^t 0,17 min (método 1a); m/z 160 [M - NHCH₃]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 6,88 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,1 Hz, 0,8 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 7,8 Hz, 0,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

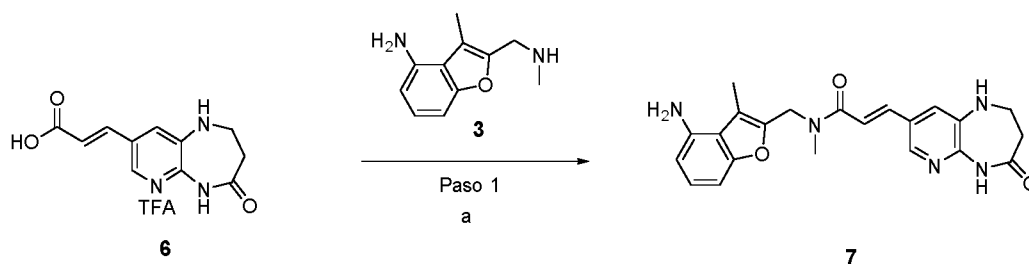


Paso 3. (E)-N-((4-Amino-3-metilbenzofuran-2-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 5). Se agitó una disolución de 3-metil-2-((metilamino)metil)benzofuran-4-amina 3 (0,07 g, 0,35 mmol), ácido (E)-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilico 4 (0,07 g, 0,29 mmol) y DIPEA (0,26 ml, 1,47 mmol) en DMF (2 ml) durante 10 minutos. Luego se añadió HATU (0,17 g, 0,44 mmol) en una porción, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua (10 ml) y se secó sobre papel filtro antes de disolverse en la mínima

cantidad posible de DMSO y se precipitó por medio de la adición de agua. El sólido se recogió, luego el material bruto se purificó adicionalmente por medio de cromatografía (MeOH al 0-10 % en DCM) para producir el compuesto 5 como un sólido bronceado (0,04 g, 29 %). R^t 1,54 min (método 1a); m/z 405 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 363 K): δ , ppm 9,56 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,2$ Hz, 0,9 Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 7,8$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,15 (p, $J = 7,7$, 7,3 Hz, 2H).

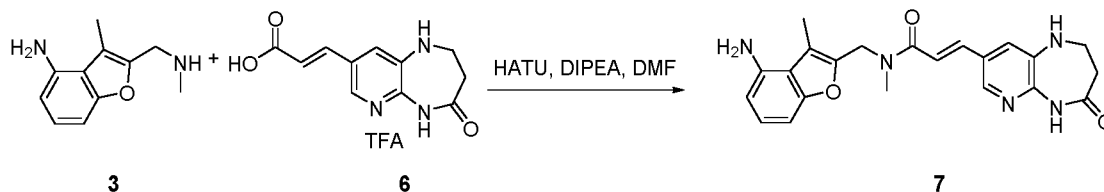
Ejemplo 2. Síntesis de (E)-N-((4-amino-3-metilbenzofuran-2-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 7).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de Reacción: (a) HATU, DIPEA, DMF

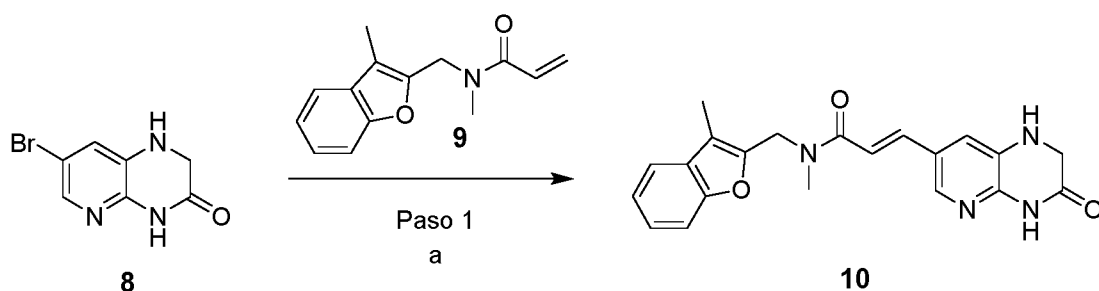
La síntesis de clorhidrato del ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico (compuesto 6) se notificó previamente por AFFINIUM PHARMECEUTICALS, INC: WO2007/67416, 2007, A2; AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED: WO2013/80222, 2013, A1; Ramnauth Jailall y colegas, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19, págs. 5359-5362.



Paso 1. (E)-N-((4-Amino-3-metilbenzofuran-2-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 7). Se agitó una disolución de 3-metil-2-((metilamino)metil)benzofuran-4-amina 3 (0,05 g, 0,26 mmol), sal de TFA de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (0,05 g, 0,22 mmol) y DIPEA (0,38 ml, 2,19 mmol) en DMF (2 ml) durante 10 minutos. Luego se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,13 g, 0,33 mmol) en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y el precipitado resultante se recogió por medio de filtración. El sólido se lavó con agua (10 ml) y se secó sobre papel de filtro antes de disolverse en la cantidad mínima posible de DMSO y precipitado por medio de la adición de agua. El sólido se recogió, luego el material bruto se purificó adicionalmente por medio de cromatografía (MeOH en DCM al 0-10 %) para generar el producto deseado 7 como un sólido amarillo (0,05 g, 53 %). R^t 1,43 min (método 1a); m/z 406 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 363 K): δ , ppm 9,14 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,2$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 7,8$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 3. Síntesis de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)acrilamida (compuesto 10) – ejemplo de referencia.

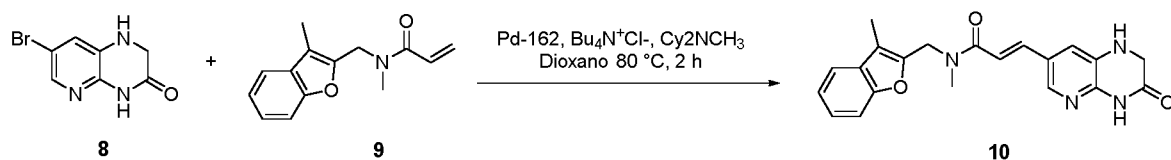
Esquema de síntesis general.



Condiciones de Reacción: a) Pd-162, Bu₄N⁺Cl⁻, Cy₂NCH₃ Dioxano 80 °C, 2 h

La síntesis de 7-bromo-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (compuesto 8) se notificó previamente por CEPHALON, INC - WO2007/130468, 2007, A2.

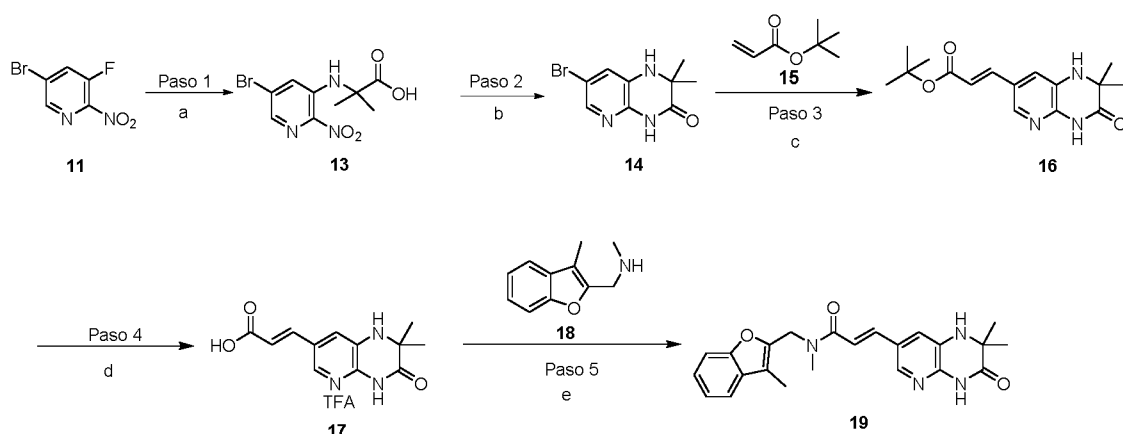
Se preparó N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 9) como se describió en las patentes de AFFINIUM PHARMACEUTICALS, INC. - WO2007/67416, 2007, A2 y VITAS PHARMA RESEARCH PRIVATE LIMITED, WO2013/42035, 2013, A1.



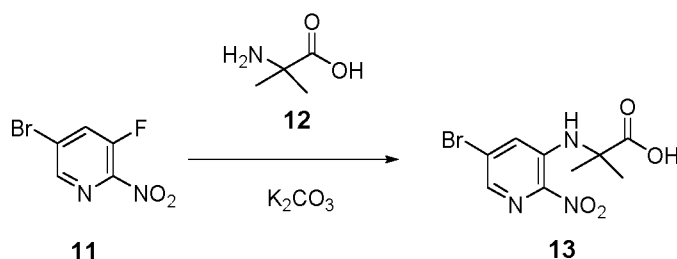
Paso 1. (E)-N-Metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)acrilamida (compuesto 10). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (23,12 mg, 0,101 mmol), 7-bromo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona 8 (23 mg, 0,10 mmol), cloruro de tetrabutilamonio hidratado (2,98 mg, 10,09 µmol), [P(tBu)₃]Pd(crotil)Cl (Pd-162) (4,03 mg, 10,09 µmol). El vial se lavó con nitrógeno (5 minutos). Se añadió 1,4-dioxano (3 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (43,2 µl, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno (5 minutos). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 h y se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM (5 ml) y se añadió NaHCO₃ saturado (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 × 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 10 como un sólido amarillo (6,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 16 %). R_t 1,20 min (método 2a); 377,0 [M + H]⁺ (ES⁺). Se adquirió el ¹H RMN a 360K (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 10,49 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,07 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,85 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 4. Síntesis de (E)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 19) - referencia.

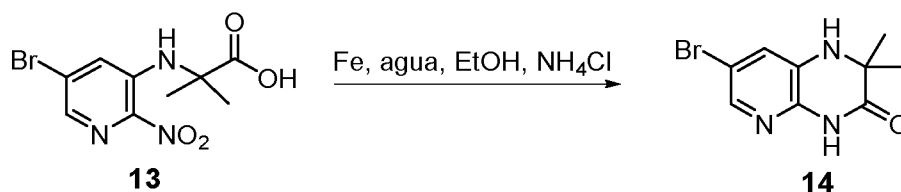
Esquema de síntesis general.



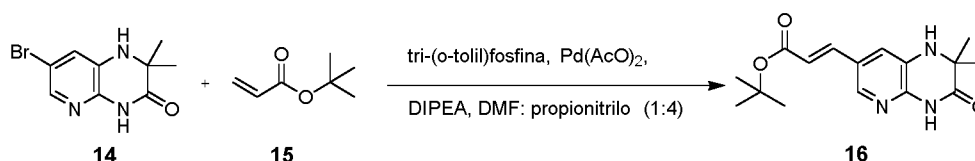
Condiciones de Reacción: a) ácido 2-Amino-2-metilpropanoico 12, Reflujo con K₂CO₃/THF, durante la noche; b) Fe, agua, EtOH, NH₄Cl; c) tri-(o-tolil)fosfina, Pd(AcO)₂, DIPEA, DMF: propionitrilo (1:4 v/v); d) TFA/DCM; e) T₃P, DIPEA, DMF



- 5 Paso 1. Ácido 2-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-metilpropanoico (compuesto 13). Se calentó una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (30,0 g, 135,7 mmol), K₂CO₃ (38,96 g, 282,31 mmol) y ácido 2-amino-2-metilpropanoico 12 (20,9 g, 203,6 mmol) en THF (500 ml) a 90 °C durante 16 horas. Se monitorizó el avance de la reacción por medio de CCF. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta RT y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en agua (500 ml) y se lavó con acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se acidificó con una disolución de HCl 1 N a pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2 × 250 ml). La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró, y se concentró a vacío para producir el compuesto bruto. Se le añadieron 50 ml de dietil éter al compuesto bruto y se agitó durante 30 min, se filtró la masa sólida y se secó a vacío para producir el compuesto del título 13 como un sólido amarillo (26,0 g, rendimiento del 63 %). m/z 304/306 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 13,48 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 1,60 (s, 6H).



- 20 Paso 2. 7-Bromo-2,2-dimetil-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (compuesto 14). A una disolución con agitación de ácido 2-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-metilpropanoico 13 (26,0 g, 85,4 mmol) en EtOH:agua (1:1, 520 ml) y se le añadió NH₄Cl (10,42 g, 194 mmol) seguido por polvo de hierro (10,31 g, 184,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El avance de la reacción se monitorizó con CCF. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta RT y diluyo con acetato de etilo (500 ml), se filtró a través de Celite® y se lavó con THF (200 ml), MeOH (200 ml). El filtrado se concentró a vacío para producir el compuesto bruto. Al compuesto bruto se le añadieron 50 ml de dietil éter y se agitó durante 30 min, se filtró la masa sólida y se secó a vacío para producir el compuesto del título 14 como un sólido blanquecino (12,5 g, rendimiento del 57 %). m/z 256/258 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 10,83 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 1,25 (s, 6H).

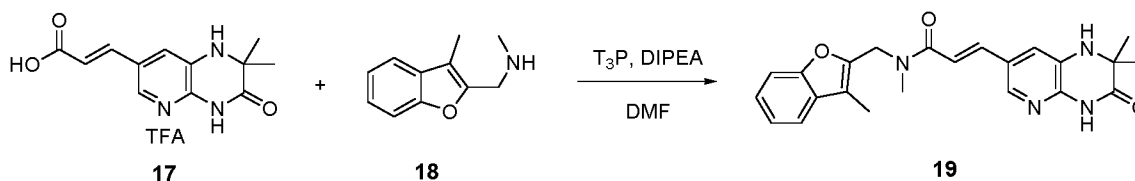


Paso 3. (E)-3-(2,2-Dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)acrilato de terc-butilo (compuesto 16). En un tubo sellado, una disolución de 7-bromo-2,2-dimetil-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona 14 (5,0 g, 19,5 mmol) y DIPEA (14,3g, 78,12 mmol) en DMF:propionitrilo (1:4, 75 ml) con agitación se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Luego, se añadió acrilato de terc-butilo 15 (7,5 g, 58,5 mmol), tri-(o-tolil)fosfina (1,18 g, 3,9 mmol) y acetato de paladio (II) (4,37 g, 1,95 mmol) a la mezcla de reacción y se purgó nuevamente con gas nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 18 h. El avance de la reacción se monitorizó con CCF y CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se diluyó con MeOH al 10 % en DCM (50 ml), se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH al 10 % en DCM (50 ml) y el filtrado se concentró a vacío para producir el material bruto, que se trituró con dietil éter (20 ml) y n-pentano (20 ml), se filtró y se secó a vacío para producir el compuesto del título 16. Nota: La reacción se realizó en uno o más lotes (cada uno de 5 g, total 10,0 g) para producir un total de 6,5 g, 55 % como un sólido amarillo. m/z 304,41 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 10,88 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45-7,41 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,32-6,27 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (s, 6H).



Paso 4. Trifluoroacetato de ácido ((E)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)acrilico (compuesto 17). Se añadió ácido trifluoroacético (30,0 ml) a una suspensión fría de (E)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)acrilato de terc-butilo 16 (6,0 g, 19,8 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h. El avance de la reacción se monitorizó con CCF y CL-EM, luego se concentró a vacío. El residuo se trituró con dietil éter (2 × 50 ml) y el sólido se recogió por filtración para producir el compuesto del título 17 como un sólido amarillo (4,5 g, rendimiento del 92 %). m/z 248,05 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 12,33 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,46 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,32-6,28 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,26 (s, 6H).

La síntesis de N-metil-1-(3-metilbenzofuran-2-il)metanamina (compuesto 18) se describió previamente por AFFINIUM PHARMACEUTICALS, INC. - WO2008/98374, 2008, A1 y/o VITAS PHARMA RESEARCH PRIVATE LIMITED, WO2013/42035, 2013, A1.

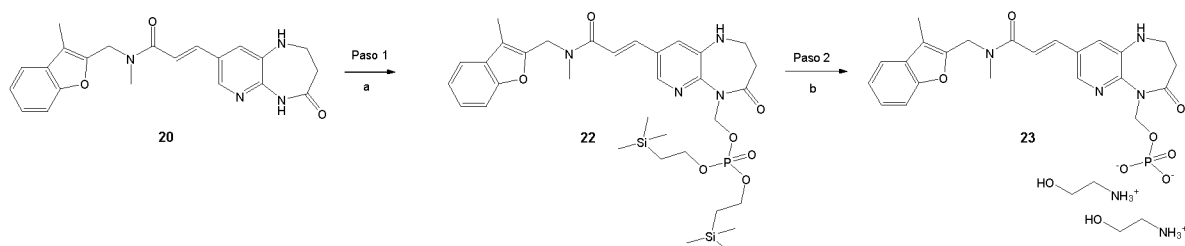


Paso 5. (E)-3-(2,2-Dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 19). Se añadió DIPEA (16,7,0 ml, 91,0 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de trifluoroacetato de ácido N-metil-1-(3-metilbenzofuran-2-il)metanamina 18 (3,8 g, 18,21 mmol) y (E)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)acrilico 17 (4,5 g, 13,04 mmol) en DMF (25 ml) y THF (25 ml). Se agitó la reacción durante 5 min, luego se añadió T3P en acetato de etilo al 50 % (34,7 ml, 54,6 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción durante 4 h adicionales a rt. Se monitorizó el avance de la reacción por medio de CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (500 ml) y se recogió el sólido, se lavó con agua (2 × 50 ml) y se secó a vacío. El compuesto bruto se disolvió en dietil éter (50 ml), y se agitó durante 15 min a rt. Se filtró la masa sólida y se lavó con dietil éter (25 ml), se secó a vacío para dar (E)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 19 como un sólido amarillo claro (3,55 g, rendimiento del 67,5 %). Se concentró el filtrado para dar 3,5 g de mezcla. m/z 405,21 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 10,84 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,03-6,99 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,35-6,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,94-4,78 (d, J = 64,8 Hz, 2H), 3,16-2,94 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 5. Síntesis de 2-hidroxietan-1-aminio (e)-(8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-

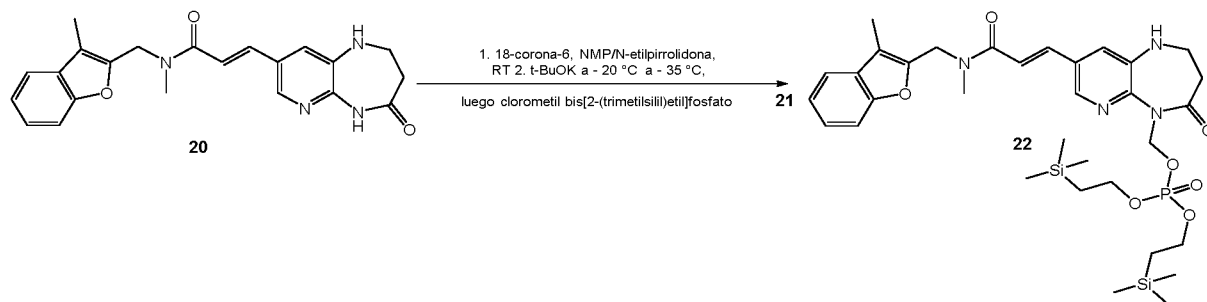
il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5h-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metil fosfato (compuesto 23) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

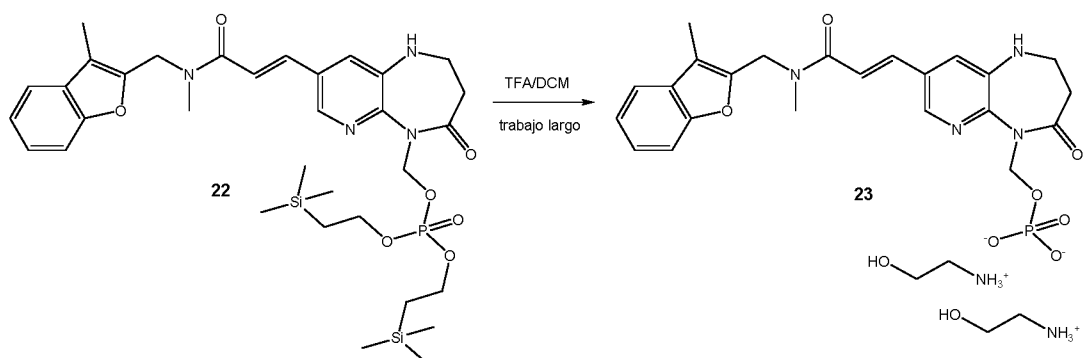


Condiciones de Reacción: a) 1. 18-corona-6, NMP/N-etilpirrolidona, RT 2. t-BuOK a -20 °C a -35 °C, luego clorometil bis[2-(trimetilsilil)etil] fosfato **21**; b) TFA/DCM, trabajo largo

La síntesis completa de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 20) se describió previamente en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19(18), 5359-5362 y el documento WO 2007067416.



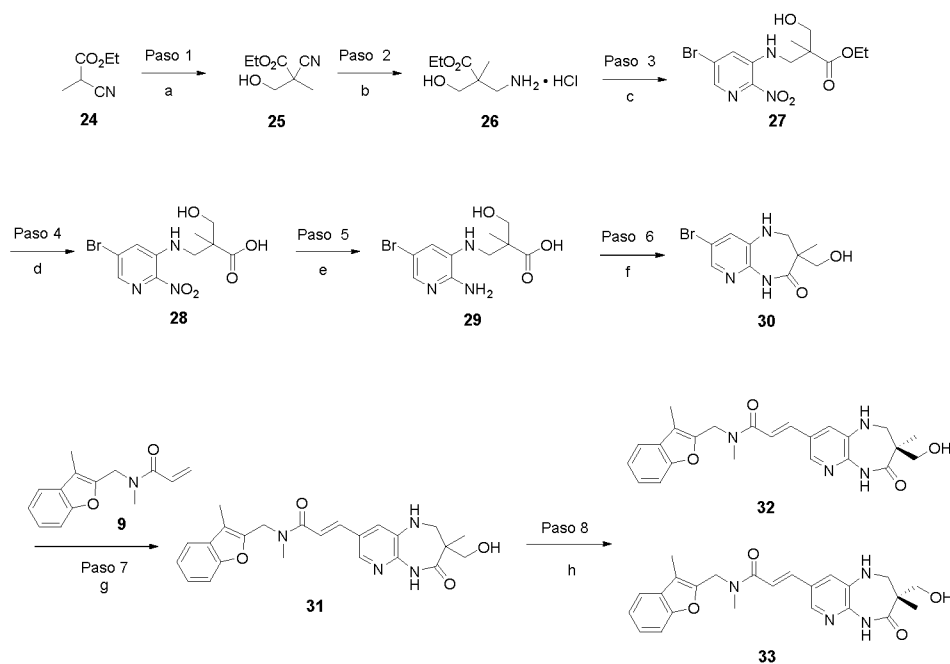
Paso 1. Bis(2-(trimetilsilil)etil) fosfato de (E)-(8-(3-(Metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metilo (compuesto 22). A un vial de 10 ml sellado bajo nitrógeno que contenía (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida **20** (250 mg; 1 eq; previamente molido bajo agitación seca durante 10 minutos) y 18-corona-6 (208 mg; 1,24 eq) se le añadió N-metil-2-pirrolidona (1,0 ml; 4 vol) y N-etilpirrolidona (0,275 ml; 1,10 vol). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos, y se sometió a ciclos de desgasificación (5 ciclos; vacío/nitrógeno). Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C (no medido; temperatura de baño a -30 °C) y se añadió terc-butóxido de potasio (82 mg; 1,1 eq) en porciones durante 2 minutos. La mezcla de reacción se sometió nuevamente a ciclos de desgasificación (3 ciclos; vacío/nitrógeno) y luego se agitó a -20 °C (temperatura de baño: -30 °C) durante 1 h 30 min hasta una solubilización casi completa (mezcla verde oscuro). La mezcla de reacción se enfrió hasta -35 °C (no medido; temperatura del baño a -45 °C) y se añadió una disolución desgasificada (5 ciclos; vacío/nitrógeno) de bis[2-(trimetilsilil)etil]fosfato de clorometilo **21** (Carbogen Amcis) (1,058 g; 1,4 eq; 29,1 % p/p en heptano) durante 4 minutos manteniendo la temperatura a -35 °C (no medido; temperatura del baño a -45 °C). Se agitó la mezcla de reacción (bifásica) a -35 °C durante 16 h hasta casi finalización como se indicó con UPLC/EM: (material de partida: R_t = 1,62 min; 34,5 % (AUC); ES^+ : 391,5. Producto: R_t = 2,50 min; 34,25 % (AUC); ES^+ : 701,79). Se añadió N-metil-2-pirrolidona (0,64 ml), metil ciclohexano (1,25 ml), tolueno (0,35 ml) y agua (0,37 ml) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura a -20 °C (no medido; temperatura del baño a -30 °C). Luego, después de agitación y separación de fases, la fase inferior se extrajo con MTBE (3 × 2 ml) manteniendo la temperatura a -20 °C. Todas las fases superiores luego se combinaron y se lavaron con una disolución de cloruro de sodio medio saturada (2 × 6 ml). Todos los lavados se realizaron manteniendo una temperatura de -10 °C (no medido; temperatura del baño a -20 °C). Luego, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se enjuagó con MTBE (2 × 3 ml) a 25 °C. La concentración hasta sequedad se realizó manteniendo un baño a una temperatura de menos de 25 °C para dar el compuesto bruto como una espuma naranja (m = 150,73 mg; pureza: 88,36 % (AUC)). Se almacenó durante la noche bajo nitrógeno a -25 °C. El compuesto bruto se purificó por medio de cromatografía de fase normal (SiO_2 ; 40-63 μm). El acondicionamiento se realizó con n-heptano, luego el compuesto bruto se solubilizó en una mezcla de n-heptano/MTBE/DIPEA: 2/1/0,75 % (3 ml) y MTBE (2 ml) y se inyectó. La elución se realizó con eluyentes fríos (almacenados pocas horas en un congelador). El primer eluyente (n-heptano/MTBE/DIPEA: 2/1/0,75 %), segundo eluyente (MTBE/DIPEA: 100/0,2 %), tercer eluyente (acetato de metilo /DIPEA: 100/0,2 %). El producto se eluyó finalmente con el tercer eluyente. Las fracciones se combinaron y se concentraron hasta sequedad (temperatura del baño: 25 °C) para dar el compuesto del título **22** como un aceite amarillo (m = 122,5 mg; pureza: 96 % (AUC); ES^+ : 701,7; rendimiento: 26,5 %). Almacenado a -25 °C hasta el siguiente paso.



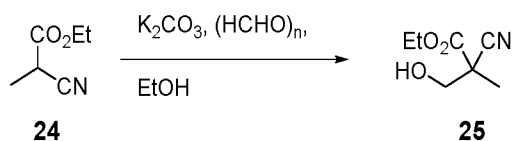
Paso 2. (E)-(8-(3-(Metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metilfosfato de 2-hidroxietan-1-amino (compuesto 23). En un vial sellado de 2,5 ml bajo nitrógeno se preparó una disolución de TFA (0,369 ml; 19,3 eq) en diclorometano anhidro (0,32 ml; 2,6 vol) a -20°C , esta disolución se denominó disolución n.º 1. En un vial sellado de 2,5 ml bajo nitrógeno se preparó una disolución de bis(2-(trimetilsilil)etil)fosfato de (E)-(8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metilo 22 (123 mg; 1eq) en tolueno anhidro (0,408 ml; 3,33 vol) a -10°C , esta disolución se denominó disolución n.º 2. Luego, se añadió la disolución n.º 2 a la disolución n.º 1 bajo agitación durante 10 minutos manteniendo la temperatura a -20°C (no medido; temperatura del baño a -30°C). Luego, el vial que contenía la disolución n.º 2 se enjuagó con diclorometano anhidro (0,404 ml; 3,3 vol) que luego se añadió a la disolución n.º 1. La mezcla de reacción luego se agitó durante 25 minutos bajo nitrógeno manteniendo la temperatura a -20°C (no medido; la temperatura se ajustó manteniendo la mezcla de reacción amarillenta al límite de congelamiento (TFA): leve problema). La finalización de la hidrólisis se confirmó por UPLC/EM (producto: $R_t = 1,34$ min; ES^- : 499,3. Material de partida: $R_t = 2,49$ min; 0 % (AUC)). En un vial sellado de 20 ml bajo nitrógeno se preparó disolución de etanolamina (274 mg; 26,5eq) en una mezcla de acetona (1,814 ml; 14,8 vol) y agua (0,050 ml; 0,41 vol) a 0°C (no medido; temperatura del baño: -5°C), esta disolución se denominó disolución n.º 3. Luego, la mezcla de reacción previa se enfrió hasta -20°C (no medido; levemente sobre el punto de congelamiento) y se añadió a través de una cánula a la disolución n.º 3 bajo agitación moderada (100 rpm; puede aumentarse para tener una disolución homogénea (bifásica)) durante 10 minutos manteniendo la temperatura a 0°C (temperatura del baño a -5°C). Luego, el vial con la mezcla de reacción se enjuagó con diclorometano (0,208 ml; 1,7 vol), la cual se añadió luego a la disolución n.º 3. Después, la mezcla de reacción final se agitó a 200 rpm a 0°C (medidos internamente) durante 30 minutos y se almacenó a 4°C durante 14 h en el refrigerador hasta que se observó precipitación. Se permitió que la mezcla de reacción se entibiara a 25°C y se filtró a través de un filtro de vidrio. La torta resultante se lavó con etanol (2×2 ml), pero se observó completa disolución. El filtrado se concentró hasta sequedad (temperatura del baño a 25°C) y el aceite resultante se disolvió en una mezcla de acetona (1,5 ml), tolueno (1,5 ml) y MTBE (3 ml). La disolución resultante se almacenó a -25°C durante 1 h 30 min hasta precipitación completa. La suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio, y el sólido resultante se lavó con una mezcla de 1-butanol (2 ml) y MTBE (4 ml), luego con MTBE (2×2 ml) y finalmente con 2-butanona (1×3 ml y 1×2 ml). Sin embargo, después del secado, el análisis de RMN en el sólido aislado mostró sólo una sal de etanolamina de TFA. El filtrado se almacenó a -25°C durante 16 h hasta que se observó precipitación. La suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio y el sólido amarillo resultante se lavó varias veces con 2-butanona (2 ml) hasta que una cantidad aceptable de sal de TFA de etanolamina se midió por RMN. Finalmente, después de secar a 25°C a vacío, el compuesto del título 23 se obtuvo como polvo amarillo ($m = 42,41$ mg; pureza: 100 % (AUC); ES^- : 499,3; 2 eq de etanolamina con RMN; 2,4 % p/p de sal de etanolamina de TFA; rendimiento: 40,6 %). ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ , ppm 8,13 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,8$ Hz, 6,6 Hz, 1H), 7,43-7,08 (m, 5H), 6,87 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,72 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,05 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,05 (s, 1,8H), 2,92 (s, 1,2H), 2,53-2,42 (m, 2H, m), 2,09 (s, 1,8H), 2,08 (s, 1,2H) (rotámeros).

Ejemplo 6. Síntesis de (E)-3-(3-(hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 31) así como dos enantiómeros (S,E)-3-(3-(hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 32) y (R,E)-3-(3-(hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 33).

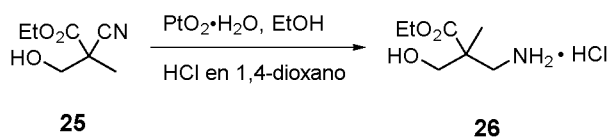
Esquema de síntesis general.



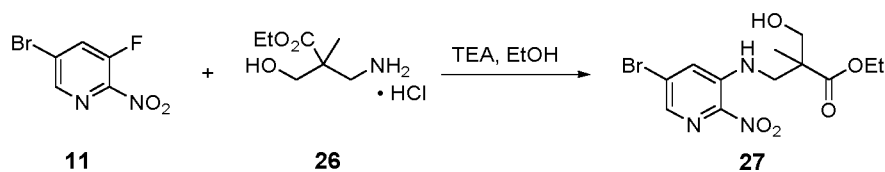
Condiciones de Reacción: a) K_2CO_3 , $(HCHO)_n$, EtOH; b) HCl en 1,4-dioxano, $PtO_2 \cdot H_2O$, EtOH; c) 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina **11**, TEA, EtOH, Δ ; d) LiOH, agua/THF; e) Fe, NH_4Cl , EtOH, H_2O , 90 °C; f) HATU, DIPEA, DMF; g) Pd-162, Cy2NMe, NBu_4Cl , 1,4-dioxano, 80 °C; h) separación quiral



- 5 Paso 1. 2-Viano-3-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (compuesto 25). Se agitó una mezcla de paraformaldehído (3,54 g, 118 mmol), etil 2-cianopropanoato 24 (TCI – Tokyo Chemical Industry) (10 g, 79 mmol) y carbonato de potasio (32,6 g, 236 mmol) en etanol (500 ml) durante 18 horas. El sólido se retiró por medio de filtración a través de un tapón de Celite® y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 25 como un aceite incoloro transparente (6,01 g, 48 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ , ppm 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,98-3,83 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

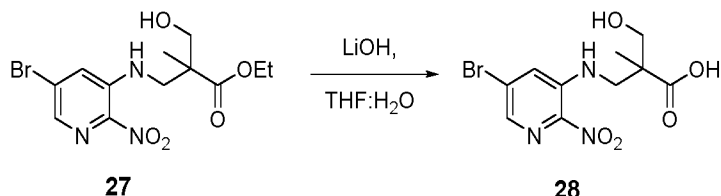


- 15 Paso 2. Clorhidrato de 3-amino-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de etilo (compuesto 26). Se agitó una mezcla de óxido de platino(IV) (0,14 g, 0,64 mmol), etil 2-ciano-3-hidroxi-2-metilpropanoato 25 (1,00 g, 6,36 mmol) y HCl (4M en 1,4-dioxano, 3,18 ml, 12,73 mmol) en un disolvente de etanol (12 ml) bajo una atmosfera de hidrógeno a 5 bar durante 18 horas. Se retiró el catalizador por medio de filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título 26 como una goma incolora (1,38 g, rendimiento cuantitativo). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,11 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 3,64 - 3,44 (m, 2H), 3,09 - 2,91 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13 (s, 3H).

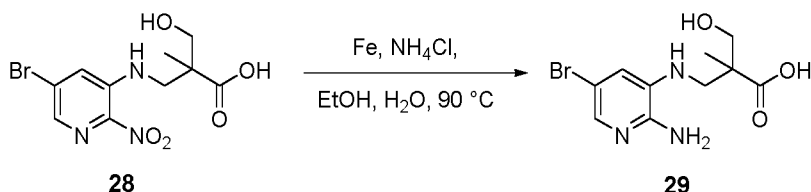


- 25 Paso 3. 3-((5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de etilo (compuesto 27). Se calentó

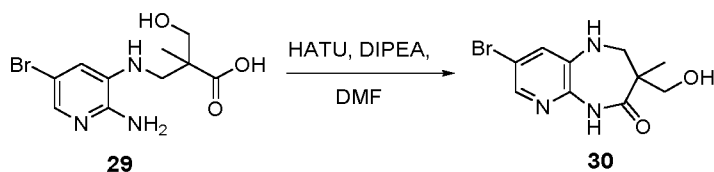
una mezcla de 3-amino-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato clorhidrato de etilo 26 (322 mg, 1,63 mmol), trietilamina (757 μ l, 5,43 mmol) y 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (300 mg, 1,36 mmol) en un disolvente de etanol (20 ml) y con agitación bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (EtOAc/isohexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 27 como una goma amarilla (485 mg, 94 %). R^t 1,17 min (método 2b) m/z 362/364 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (DMSO- d_6): δ , ppm 8,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,08 (qd, J = 7,1 Hz, 2,2 Hz, 2H), 3,66-3,60 (m, 3H), 3,54 (dd, J = 10,6 Hz, 5,0 Hz, 1H), 1,19-1,16 (m, 3H).



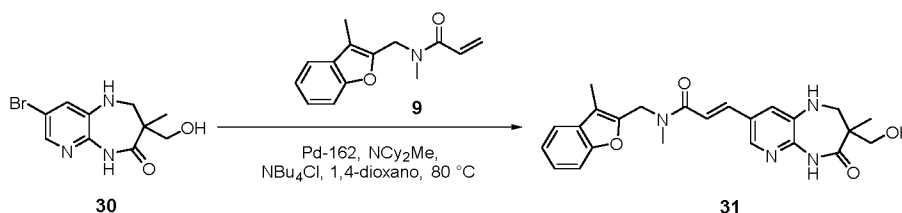
Paso 4. Ácido 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (compuesto 28). Se agitó una mezcla de 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de etilo 27 (480 mg, 1,38 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (49,5 mg, 2,07 mmol) en una mezcla disolvente de THF (20 ml) y agua (5 ml) durante 1 hora a RT. La mezcla se acidificó a pH ~3 por medio de la adición de una disolución acuosa de HCl 1 M y la mezcla se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título 28 (501 mg, rendimiento cuantitativo), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 0,59 min (método 2b) 332/334 $[M - H]^-$ (ES^-).



Paso 5. Ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (compuesto 29). Se calentó una mezcla de ácido 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico 28 (460 mg, 1,38 mmol), polvo de hierro (615 mg, 11,01 mmol) y cloruro de amonio (147 mg, 2,75 mmol) en una mezcla de disolvente de etanol (30 ml) y agua (8 ml) y se agitó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo se trituró con agua hielo (10 ml), el sólido se recogió y se secó a vacío para dar el compuesto del título 29 como un sólido gris (180 mg, rendimiento del 41 %). R^t 0,71 min (método 1b) m/z 304/306 $[M + H]^+$ (ES^+); 302/304 $[M - H]^-$ (ES^-). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 7,32 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,79 (d, J = 59,7 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 10,6 Hz, 2H), 3,25-3,12 (m, 2H), 1,13 (s, 3H).

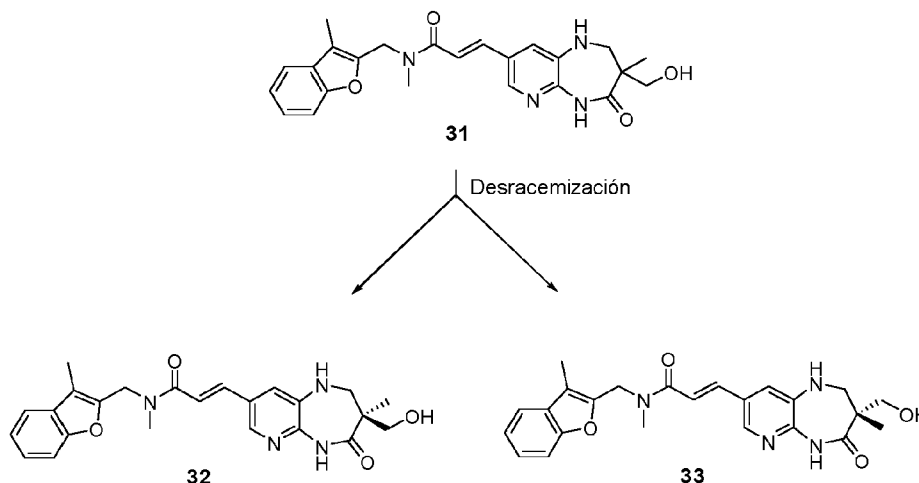


Paso 6. 8-Bromo-3-((hidroximetil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 30). A una disolución de ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico 29 (165 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (284 μ l, 1,63 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (309 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (EtOAc/isohexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 30 como un sólido bronceado (31 mg, rendimiento del 20 %). R^t 1,33 min (método 1b) m/z 286/288 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 9,51 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,79 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 10,5 Hz, 5,7 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,6 Hz, 5,3 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 13,8 Hz, 3,7 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 13,8 Hz, 5,3 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H).



Paso 7. (E)-3-(3-(Hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 31). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (61,7 mg, 0,27 mmol), 8-bromo-3-(hidroximetil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 30 (70 mg, 0,25 mmol), cloruro de tetrabutilamonio hidratado (7,24 mg, 0,02 mmol), [P(tBu)₃]Pd(crotil)Cl (Pd-162) (Johnson Matthey) (9,77 mg, 0,02 mmol). El vial de reacción se enjuagó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (0,11 ml, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros 5 minutos adicionales. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 31 como un sólido amarillo (71,2 mg, rendimiento del 66 %). R^t 1,85 min (método 1b) m/z 435 [M + H]⁺ (ES)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 8,88 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,17-7,04 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,67 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,15-3,07 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Paso 8. Separación quiral del compuesto 31.



Método de separación quiral: Aparato: Isolera (Biotage). Columna de vidrio Chiralpak® IA (Daicel Ltd.) (20 µm; 250 mm × 25 mm), velocidad de flujo 40 ml min⁻¹ que eluía con una mezcla de acetonitrilo/etanol (8/2 v/v). Detección UV a 254 nm. Temperatura: 30 °C. Tiempo de ejecución: 25 min. Las muestras se cargaron después de la filtración a través de un filtro PTFE de 0,2 µm directamente en la columna. Cantidad inyectada: 46,4 mg de 31 en 10 ml de eluyente (filtración de pulido a través de un filtro PTFE de 0,2 µm).

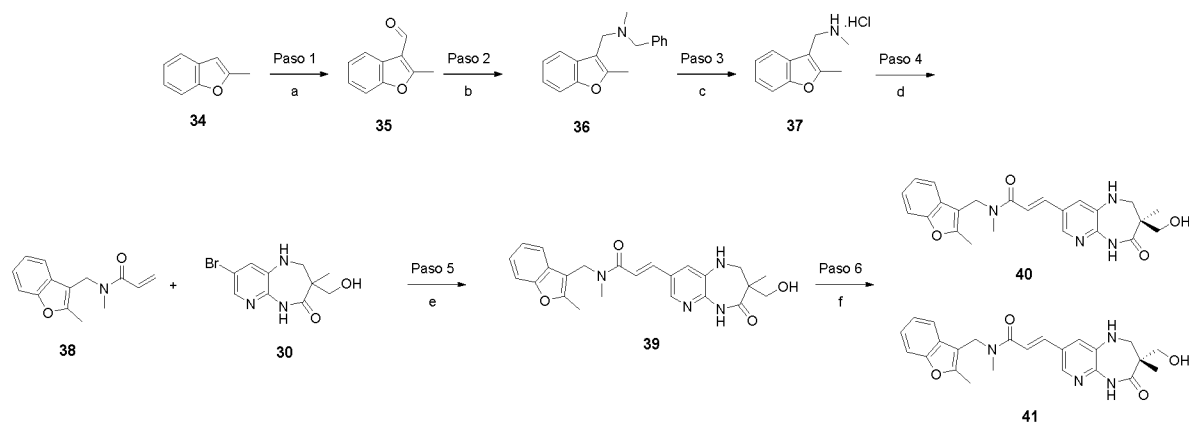
(S,E)-3-(3-(Hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 32). Se recogieron y se concentraron fracciones puras del primer enantiómero. El primer enantiómero se obtuvo como un sólido amarillo (m = 12,95 mg; pureza quiral: 99,66 %). R^t 1,53 min (método 1c) m/z 435,5 [M + H]⁺ (ES)⁺. La estereoquímica del enantiómero obtenido se asignó aleatoriamente.

(R,E)-3-(3-(Hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 33). Se recogieron y se concentraron las fracciones puras del segundo enantiómero. El segundo enantiómero se obtuvo como un sólido amarillo (m = 8,97 mg; pureza quiral: 98,20 %). R^t 1,53 min (método 1c) m/z 435,5 [M + H]⁺ (ES)⁺. La estereoquímica de los enantiómeros obtenidos se asignó aleatoriamente.

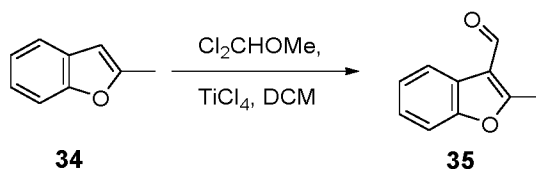
Ejemplo 7. Síntesis de (E)-3-(3-(hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 39) así como dos enantiómeros (S,E)-3-(3-(hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 40) y (R,E)-3-(3-(hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-

b)[1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 41).

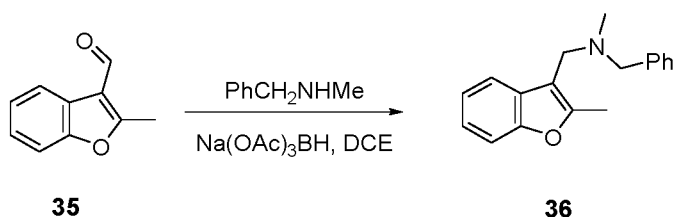
Esquema de síntesis general.



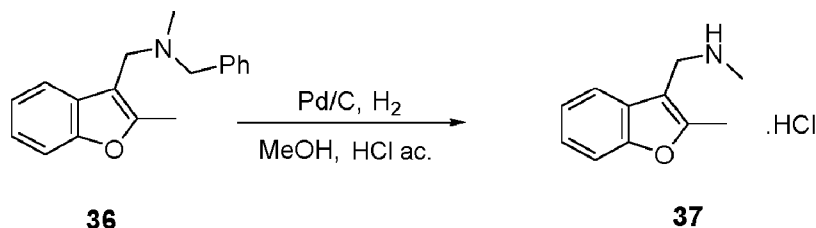
Condiciones de reacción: a) Cl_2CHOMe , TiCl_4 , DCM; b) PhCH_2NHMe , $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, DCE; c) Pd/C , H_2 , MeOH, Aq. HCl; d) Cloruro de acrililo, TEA, THF; e) Pd-162, NCy_2Me , NBu_4Cl , 1,4-dioxano, 80 °C; f) separación quiral



Paso 1. 2-Metilbenzofuran-3-carbaldehído (compuesto 35). A una disolución de dicloro(metoxi)metano (5,1 ml, 56,7 mmol) y 2-metilbenzofurano 34 (5,0 g, 37,8 mmol) en DCM (100 ml) con agitación a 0 °C se le añadió, gota a gota, cloruro de estaño (IV) (1 M en DCM) (60,5 ml, 60,5 mmol) durante 30 minutos. Al completar la adición de la mezcla, se permitió que se calentara hasta RT durante 30 minutos, luego, se vertió sobre una disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada helada (500 ml). La mezcla se extrajo en DCM (2 × 100 ml) y las fases orgánicas separadas y secadas. La filtración y evaporación dieron el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía con sílice (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 35 como un sólido amarillo (5,30 g, 86 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ , ppm 10,16 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).



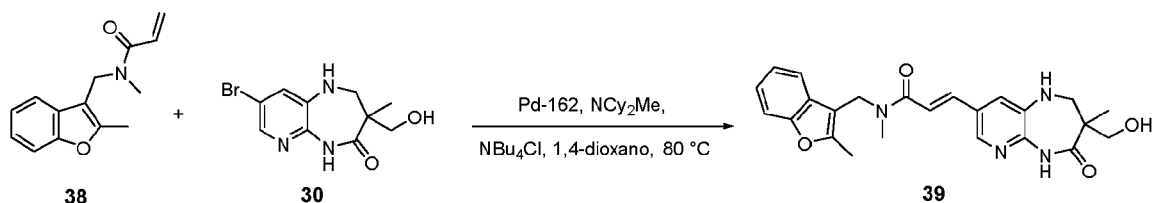
Paso 2. N-Bencil-N-metil-1-(2-metilbenzofuran-3-il)metanamina (compuesto 36). A una disolución de 2-metilbenzofuran-3-carbaldehído 35 (1,00 g, 6,24 mmol) y N-metil-1-fenilmetanamina (0,98 ml, 7,49 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,99 g, 9,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación produjeron el compuesto del título 36 como un aceite amarillo pálido (1,60 g, rendimiento 94 %) que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ , ppm 7,63-7,58 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 4,8$ Hz, 4H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).



Paso 3. Clorhidrato de N-metil-1-(2-metilbenzofuran-3-il)metanamina (compuesto 37). Se hidrogenó una mezcla de N-bencil-N-metil-1-(2-metilbenzofuran-3-il)metanamina 36 (1,60 g, 6,03 mmol) y Pd-C 87L al 5 % sobre carbono (0,64 g, 6,03 mmol) en metanol (20 ml) acidificada a pH 1 con ácido clorhídrico, a 5 bar y se dejó en agitación a RT durante 18 horas. Se retiró el catalizador por medio de filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad para dar el compuesto del título 37 como un sólido blanco (737 mg, 56 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,24 (s, 2H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

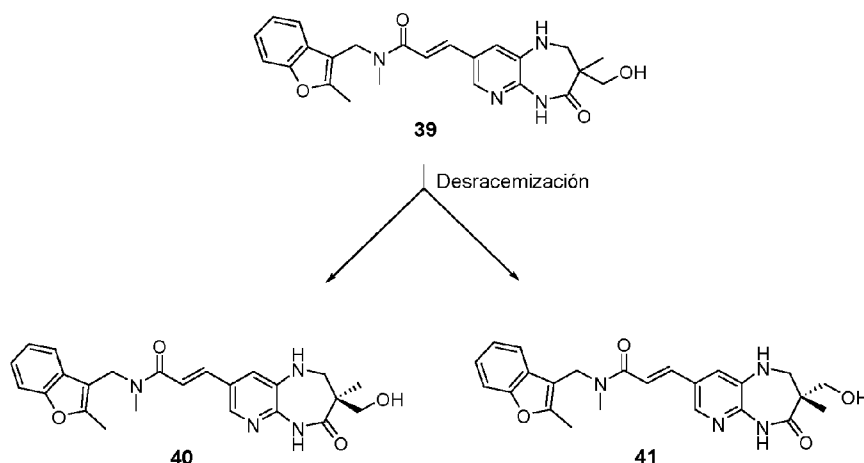


Paso 4. N-Metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 38). A una suspensión de clorhidrato N-metil-1-(2-metilbenzofuran-3-il)metanamina 37 (300 mg, 1,42 mmol) y trietilamina (600 µl, 4,25 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió clorhidrato de acrililo (154 mg, 1,70 mmol) gota a gota a RT durante 15 minutos. La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y luego se vertió sobre agua (30 ml). El disolvente orgánico se retiró por medio de evaporación rotatoria para dar un sólido. Este sólido se recogió por filtración, lavado con agua (10 ml) y secado para dar el compuesto del título 38 (316 mg, 95 %) como un sólido incoloro. R_t 1,94 min (método 1b) m/z 230 [M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 5. (E)-3-(3-(Hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 39). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida 38 (72,0 mg, 0,32 mmol), 8-bromo-3-(hidroximetil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 30 (90,0 mg, 0,32 mmol), cloruro de tetrabutilamonio hidratado (9,3 mg, 0,031 mmol), [P(tBu)₃]Pd(crotil)Cl (Pd-162) (12,6 mg, 0,03 mmol). El vial de reacción se lavó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (0,14 ml, 0,63 mmol) y se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 minutos adicionales. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (0-10 % MeOH/DCM) para producir el compuesto del título 39 como un sólido amarillo (94,3 mg, rendimiento del 68 %). R_t 1,21 min (método 2a) m/z 435 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 8,88 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,36 (m, 4H), 7,28-7,04 (m, 3H), 5,88 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 10,6 Hz, 5,7 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 13,9 Hz, 3,9 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 13,9 Hz, 5,3 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,14 (s, 3H). Nota: grupo metilo en el benzofurano debajo del pico del disolvente.

Paso 6. Separación quiral del compuesto 39.



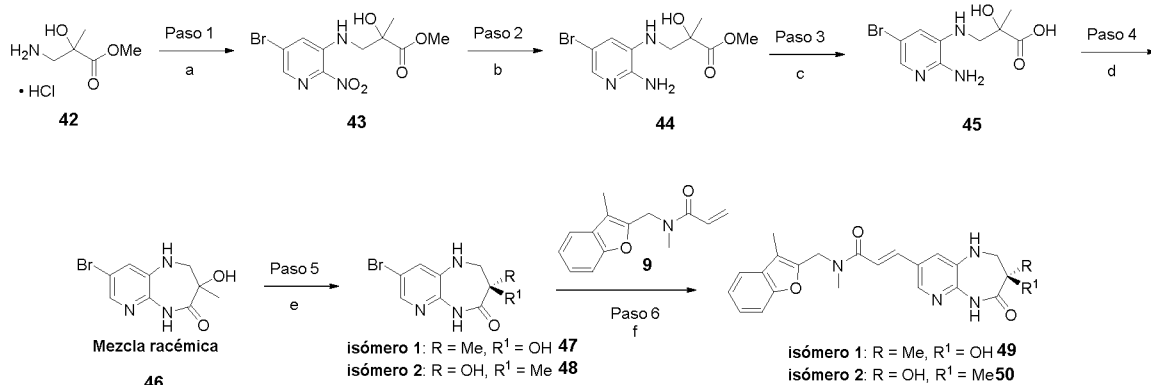
Separación por método quiral: Aparato: Isolera (Biotage). Columna de vidrio Chiralpak® IA (Daicel Ltd.) (20 μ m; 250 mm $\times$ 25 mm), velocidad de flujo 40 ml min⁻¹ que eluía con una mezcla de acetonitrilo/etanol (8/2 V/V). Detección UV a 254 nm. Temperatura: 30 °C. Tiempo de ejecución: 25 min. Las muestras se cargaron después de la filtración a través de un filtro PTFE de 0,2 μ m directamente sobre la columna. Cantidad inyectada: 56,1 mg de 39 en 10 ml de eluyente (filtración de pulido a través de un filtro PTFE de 0,2 μ m).

(S,E)-3-(3-(Hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 40). Se recogieron y se concentraron las fracciones puras del primer enantiómero. El primer enantiómero se obtuvo como un sólido amarillo (m = 21,11 mg; pureza quiral: 98,82 %). R^t 1,50 min (estándar) m/z 435,5 $[M + H]^+$ (ES^+). La estereoquímica del enantiómero obtenido se asignó aleatoriamente.

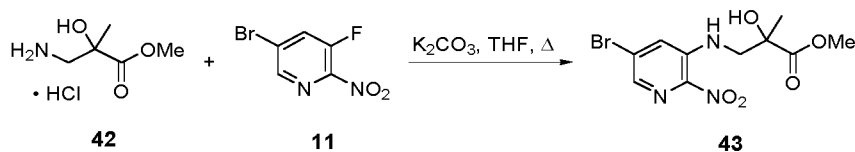
(R,E)-3-(3-(Hidroximetil)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 41). Las fracciones puras del segundo enantiómero se recogieron y se concentraron. El segundo enantiómero se obtuvo como un sólido amarillo (m = 18,22 mg; pureza quiral: 99,49 %). R^t 1,50 min (estándar) m/z 435,5 $[M + H]^+$ (ES^+). La estereoquímica del enantiómero obtenido se asignó aleatoriamente.

Ejemplo 8. Síntesis de (R,E)-3-(3-Hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 49) y (S,E)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 50).

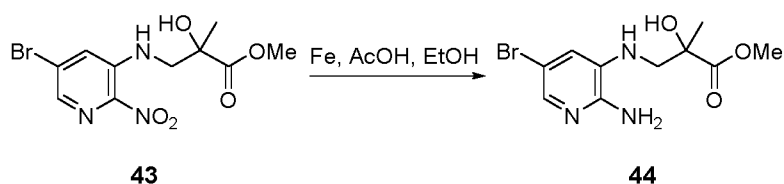
Esquema de síntesis general.



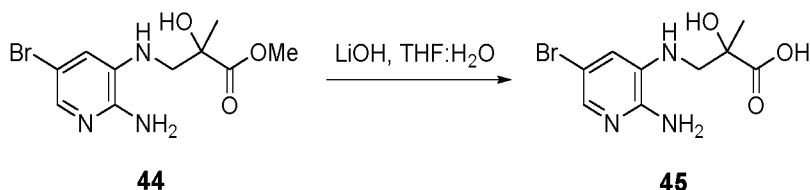
Condiciones de reacción: a) 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina **11**, K_2CO_3 , reflujo; b) Fe, AcOH, 90 °C; c) LiOH, THF:H₂O, RT; d) HATU, base de Hunig, DMF, RT; e) chiralpak IA, EtOH/heptano/ $CHCl_3$; f) Pd-162, Bu_4NCl , Cy_2NMe , 80 °C



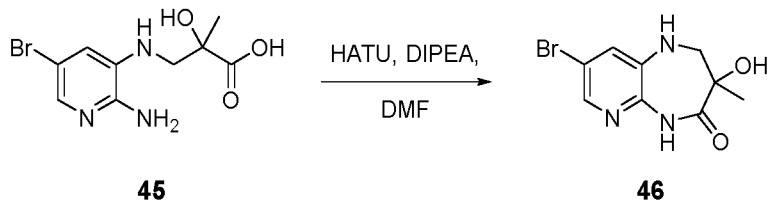
Paso 1. 3-((5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (compuesto 43). A una disolución con agitación de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (0,33 g, 1,47 mmol) en THF (5 ml) se le añadió clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo 42 (Enamine) (0,25 g, 1,47 mmol) seguido por carbonato de potasio (0,41 g, 2,95 mmol). La masa de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío para producir el compuesto del título 43 como un aceite amarillo (0,48 g, rendimiento del 94 %). R^t 1,03 min (método 2a) m/z 334/336 $[M + H]^+$ (ES^+).



Paso 2. 3-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanoato (compuesto 44). A una disolución con agitación de metil 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanoato 43 (0,48 g, 1,44 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió ácido acético (1,64 ml, 28,7 mmol) seguido por polvo de hierro (0,80 g, 14,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó a pH 8 con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla de reacción resultante se diluyó con H_2O (10 ml) y EtOAc (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (10 ml), se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba, y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título 44 (0,43 g, 50 %). R^t 0,58 min (método 2a) m/z 304/306 $[M + H]^+$ (ES^+).

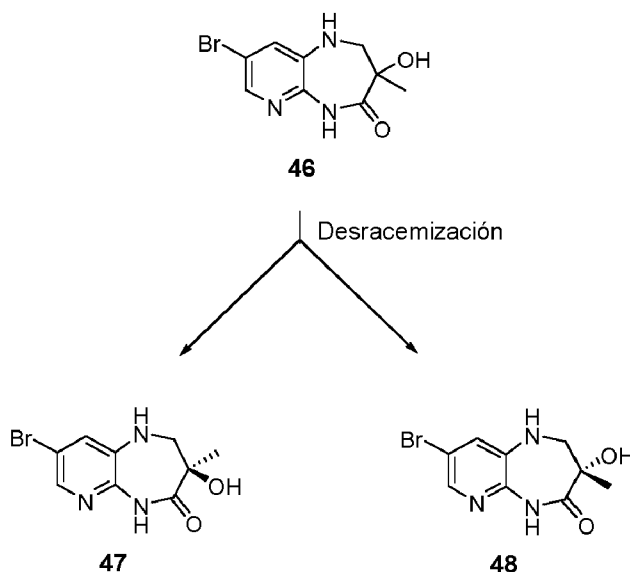


Paso 3. Ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanoico (compuesto 45). A una disolución con agitación de 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo 44 (0,35 g, 1,15 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió una disolución de LiOH (0,14 g, 5,8 mmol) en H_2O (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título 45 como un sólido incoloro (320 mg, rendimiento del 34 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 0,73 min (método 2a) m/z 290/292 $[M + H]^+$ (ES^+).



Paso 4. 8-Bromo-3-hidroxi-3-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 46). A una disolución con agitación de ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanoico 45 (0,32 g, 1,1 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) seguido por HATU (0,63 g, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añadió agua (4 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 5 ml), se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba, y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título 46 como un sólido incoloro (41 mg, rendimiento del 14 %). R^t 0,83 min (método 2a) m/z 272/274 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 9,92 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,28-3,05 (m, 2H), 1,22 (s, 3H).

Paso 5. Separación quiral del racemato 46.

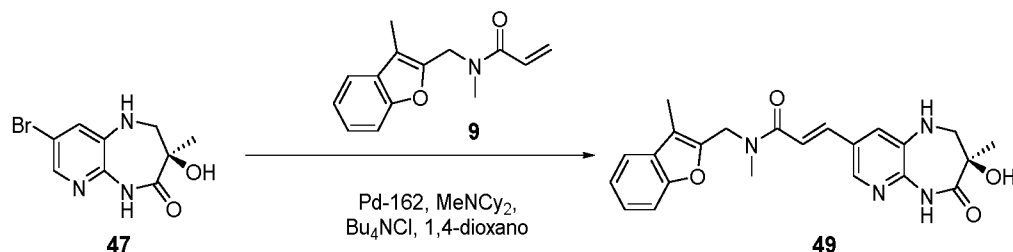


Los enantiómeros se separaron por HPLC prep quiral usando un método 3a. La quiralidad se asignó arbitrariamente.

5 (R)-8-Bromo-3-hidroxi-3-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 47). Isómero que eluye primero: R^t 6,4 min (método 4a); R^t 0,83 min (método 2a) m/z 272/274 $[M + H]^+$ (ES^+).

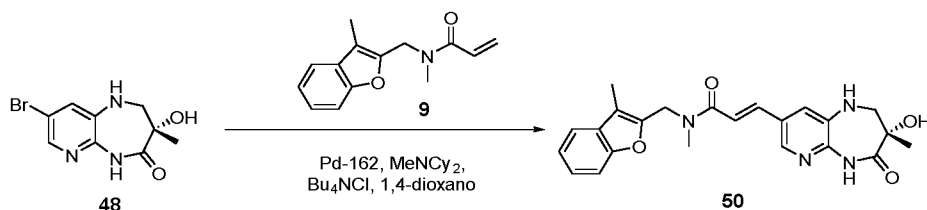
(S)-8-Bromo-3-hidroxi-3-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 48). Enantiómero que eluye segundo: R^t 11,7 min (método 4a); R^t 0,83 min (método 2a) m/z 272/274 $[M + H]^+$ (ES^+).

10



Paso 6a. (R,E)-3-(3-Hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 49). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (22 mg, 0,1 mmol), (R)-8-bromo-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 47 (27 mg, 0,1 mmol), cloruro de tetrabutilamonio hidratado (3 mg, 0,01 mmol), [P(tBu)₃]Pd(crotil)Cl (Pd-162) (4 mg, 0,01 mmol). El vial se lavó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió 1,4-dioxano (2 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (42 µl, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min adicionales. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 3 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 49 como un sólido amarillo (20 mg, 48 %). R^t 19 min (método 4a). R^t 1,23 min (método 2a) m/z 421 $[M + H]^+$ (ES^+). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,37 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 6,7 Hz, 4,7 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

25

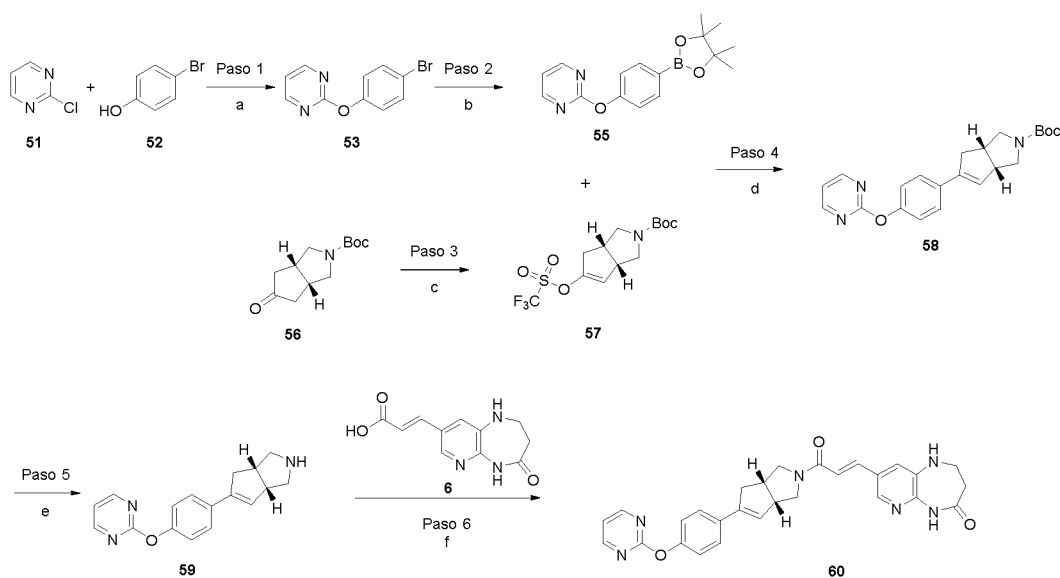


Paso 6b. (S,E)-3-(3-Hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-

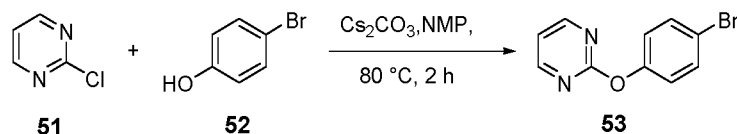
metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 50). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (23 mg, 0,1 mmol), (S)-8-bromo-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 48 (27 mg, 0,1 mmol), cloruro de tetrabutilamonio hidratado (3 mg, 0,01 mmol), [P(tBu)₃]Pd(crotil)Cl (Pd-162) (4 mg, 0,01 mmol). El vial se lavó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió 1,4-dioxano (2 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (43 µl, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 3 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 50 como un sólido amarillo (34 mg, rendimiento del 80 %). R^t 33 min (método 4a). R^t 1,23 min (método 2a) m/z 421 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,37 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 6,7, 4,7 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 9. Síntesis de 8-((E)-3-oxo-3-((3aS,6aR)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 60) – ejemplo de referencia.

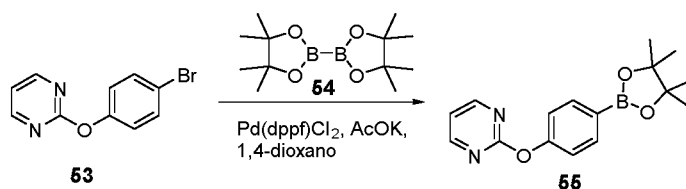
Esquema de síntesis general.



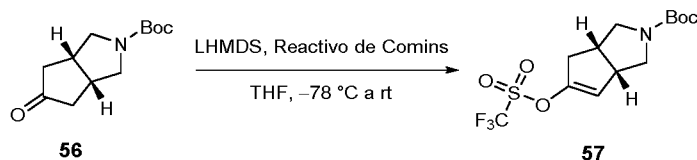
Condiciones de Reacción: a) Cs₂CO₃, NMP, 80 °C, 2 h; b) Bis(pinacolato)diboron 54, Pd(dppf)Cl₂, AcOK, 1,4-dioxano; c) LHMDS, reactivo de Comins, THF, -78 °C a rt; d) Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, H₂O, 1,4-dioxano, 90 °C; e) TFA, DCM; f) DIPEA, HATU, DMF



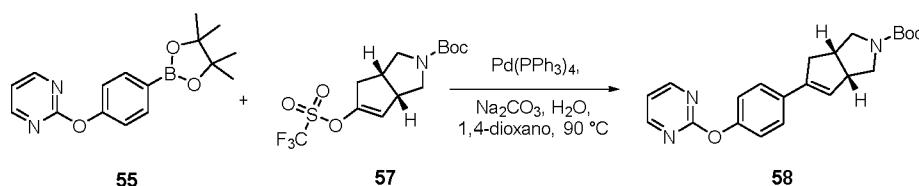
Paso 1. 2-(4-Bromofenoxi)pirimidina (compuesto 53). Se calentó una mezcla de 2-cloropirimidina 51 (Alfa Aesar) (2 g, 17 mmol), 4-bromofenol 52 (Sigma-Aldrich) (3,6 g, 21 mmol) y Cs₂CO₃ (17 g, 52 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (50 ml) hasta 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y vertió en agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 × 100 ml), se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba, y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/isohehexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 53 como un sólido cristalino incoloro (3,95 g, rendimiento del 90 %). R^t 1,86 min (método 1a) m/z 251/253 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ, ppm 8,59 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,08 (t, J = 4,8 Hz, 1H).



Paso 2. 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidina. Paso 2 (compuesto 55). Se agitó una mezcla de 2-(4-bromofenoxi)pirimidina 53 (0,5 g, 2,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 54 (Fluorochem) (0,7 g, 2,8 mmol), acetato de potasio (0,6 g, 6,0 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,07 g, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, y se concentró a vacío. El residuo bruto se dividió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y evaporadas hasta sequedad para dar el producto bruto 55 como un sólido marrón oscuro (0,6 g, 2,0 mmol, rendimiento cuantitativo). R^t 2,23 min (método 1a) m/z 299 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+).



Paso 3. Preparación de (3aS,6aS)-5-((trifluorometil)sulfonyl)oxi-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 57). A una disolución con agitación de 5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo 56 (Ark Pharm) (3 g, 13,3 mmol) en THF (60 ml) se le añadió lentamente una disolución de LHMDS (1 M en THF) (17 ml, 17,3 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se le añadió lentamente una disolución de N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-((trifluorometil)sulfonyl)metansulfonamida (7,3 g, 18,6 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h adicional a -78 °C, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 57 como un aceite amarillo pálido (4,4 g, rendimiento del 91 %). R^t 1,29 min (método 1a) m/z 302 $[\text{M} + \text{H}^+\text{Bu}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ , ppm 5,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 11,4$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 11,8$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 3,40 (ddt, $J = 8,6$ Hz, 6,0 Hz, 2,7 Hz, 2H), 3,16 (dd, $J = 11,4$, 6,5 Hz, 1H), 3,04-2,80 (m, 2H), 2,51-2,33 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

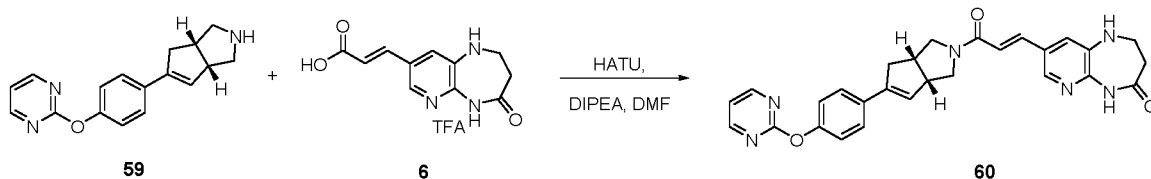


Paso 4. (3aS,6aR)-5-(4-(Pirimidin-2-iloxi)fenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 58). A una suspensión con agitación de 5-((trifluorometil)sulfonyl)oxi-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-terc-butilo 57 (0,28 g, 0,77 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidina 55 (0,30 g, 1,00 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,09 g, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió una disolución de Na_2CO_3 (0,5 g, 5,0 mmol) en H_2O (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. La masa de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo bruto con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/isohexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 58 como un aceite incoloro transparente (0,18 g, rendimiento del 60 %). R^t 2,44 min (método 1a) m/z 324 $[\text{M} + \text{H}^+\text{Bu}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ , ppm 8,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,72 (dd, $J = 10,7$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,61-3,47 (m, 3H), 3,14-2,93 (m, 3H), 2,62 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).



Paso 5. (3aS,6aR)-5-(4-(Pirimidin-2-iloxi)fenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol (compuesto 59). A una disolución con agitación de 5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo 58 (0,18 g, 0,47 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío. El aceite resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y se aplicó una columna SCX. La columna se lavó con metanol (5 ml) y el producto eluido con amonio metanólico al

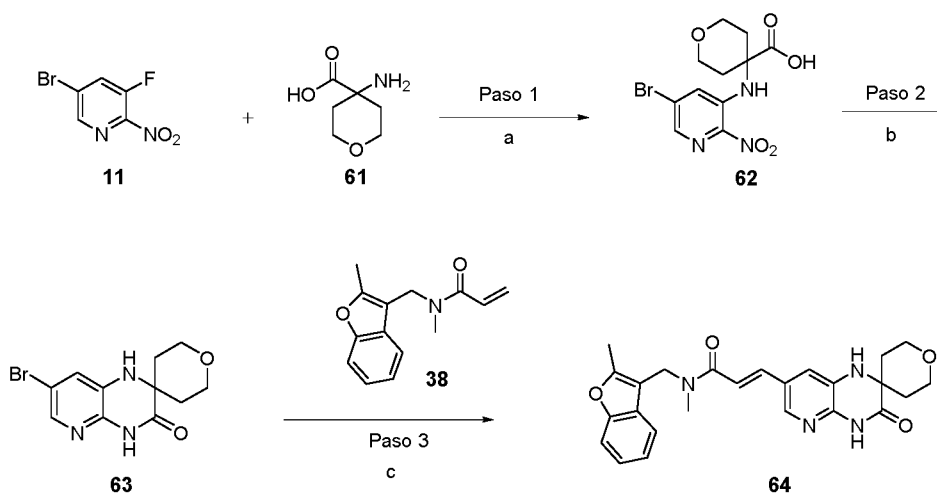
10 % (5 ml) para producir el compuesto del título 59 como un sólido cristalino incoloro (0,09 g, 69 %). R^t 0,92 min (método 1a) m/z 280 $[M + H]^+$ (ES^+).



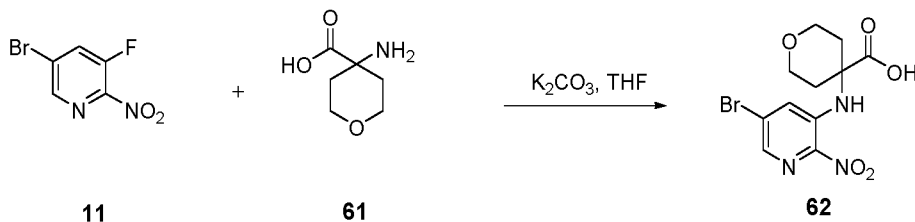
Paso 6. 8-((E)-3-Oxo-3-((3aS,6aR)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 60). A una disolución con agitación de (3aS,6aR)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol 59 (0,09 g, 0,31 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (79 mg, 0,34 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,27 ml, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 min y se le añadió HATU (0,14 g, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se le añadió H_2O (1 ml) y la mezcla de reacción se sonicó. El sólido se filtró y se lavó con H_2O (2×2 ml). El filtrado se descartó. El sólido bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 60 como un sólido amarillo (0,13 g, rendimiento del 79 %). R^t 1,65 min (método 1a) m/z 495 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 9,74 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,5 Hz, 2H), 7,98 (dd, $J = 9,3$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,27 (td, $J = 4,8$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 15,5$ Hz, 9,4 Hz, 1H), 6,22-6,15 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,06-3,77 (m, 2H), 3,72-3,50 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,24-2,84 (m, 3H), 2,69-2,55 (m, 3H).

Ejemplo 10. Preparación de (E)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3'-oxo-2,3,3',4',5,6-hexahidro-1'H-spiro[piran-4,2'-pirido[2,3-b]pirazin]-7'-il)acrilamida (compuesto 64) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

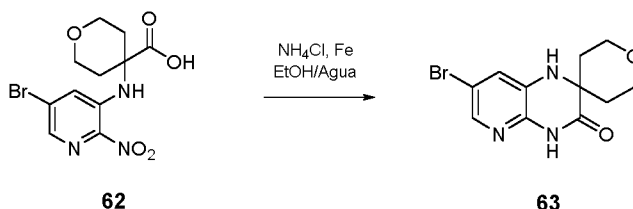


Condiciones de reacción: a) K_2CO_3 , THF; b) NH_4Cl , Fe, EtOH/Agua; c) $Pd(OAc)_2$, Tri-o-tolilfosfano, DIPEA en DMF/ACN

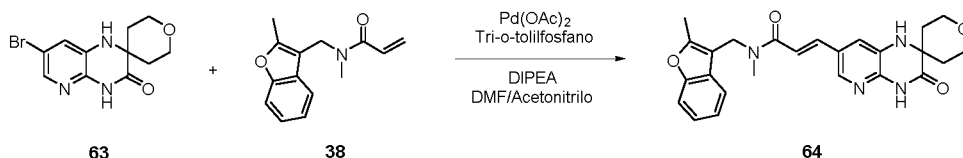


Paso 1. Ácido 4-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (compuesto 62). Se disolvió 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (800 mg, 3,62 mmol, 1,0 eq) y ácido 4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxílico 61 (Combi-Blocks) (735 mg, 5,06 mmol, 1,4 eq) en THF (10 ml), luego se le añadió K_2CO_3 (1 g). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 90 °C durante la noche en un tubo sellado. El análisis de UPLC mostró una conversión

casi completa de la SM con la formación del producto esperado ($R_t = 1,11$ min; $ES^+ = 348,1$). Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de agua/EtOAc. Se acidificó una fase acuosa con HCl acuoso 1 M a pH 1 y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El sólido amarillo resultante se diluyó con EtOAc. El precipitado, formado de esta forma, se filtró para producir el producto 62 como un sólido amarillo con una pureza del 99 % (535 mg, rendimiento del 42 %). El filtrado se concentró hasta sequedad para producir un producto 62 menos puro como un sólido marrón con una pureza del 93 % (550 mg, rendimiento del 43,8 %). Ambos lotes se usaron en el siguiente paso sin purificación adicional. R_t 1,09 min (método 1c) m/z 346,1/348,1 [$M + H$] $^+$ (ES^+) (efecto isótopo)



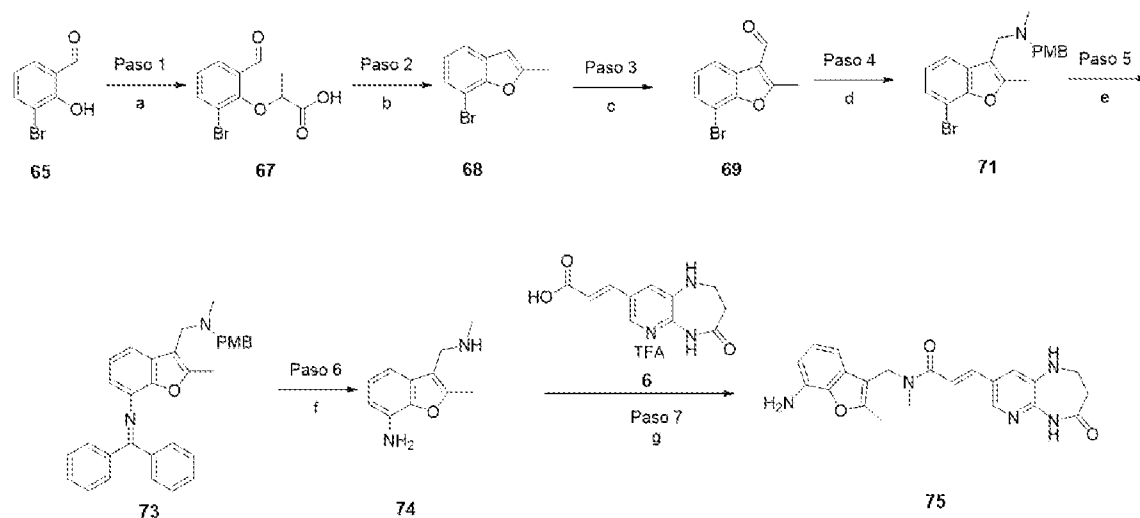
Paso 2. 7'-Bromo-1',2,3,4',5,6-hexahidro-3'H-spiro[piran-4,2'-pírido[2,3-b]pirazin]-3'-ona (compuesto 63). Se suspendió una disolución con agitación de ácido 4-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico 62 (535 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq), NH_4Cl (165 mg, 3,1 mmol, 2,0 eq) y hierro (170 mg, 3,1 mmol, 2,0 eq) en una mezcla de EtOH/agua (1:1 v/v , 10 ml). La suspensión resultante se calentó hasta 80 °C durante 1,5 h. El análisis de UPLC mostró formación del producto ($R_t = 1,09$ min; $ES^+ = 300,1$) con una conversión completa del material de partida. La masa de reacción se diluyó con EtOAc (y una pequeña cantidad de MeOH), se filtró a través de un filtro de 0,22 μm y se lavó con acetonitrilo. La disolución se concentró hasta sequedad y se diluyó con AcOEt y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó sobre sílice gel usando un cartucho SNAP Ultra de 25 g y DCM/MeOH 99:1 a 95:5 v/v como un eluyente. Las fracciones con el producto se combinaron para producir el 7'-bromo-1',2,3,4',5,6-hexahidro-3'H-spiro[piran-4,2'-pírido[2,3-b]pirazin]-3'-ona 63 como un polvo gris verdoso con una pureza del 99 % (220 mg, rendimiento del 48 %). UPLC-EM m/z: 300,1 [$M + H$] $^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 10,94 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,75-3,70 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H).



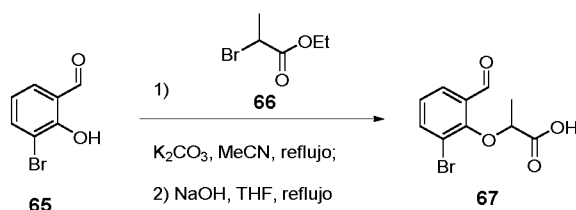
Paso 3. (E)-N-Metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3'-oxo-2,3,3',4',5,6-hexahidro-1'H-spiro[piran-4,2'-pírido[2,3-b]pirazin]-7'-il)acrilamida (compuesto 64). Se cargo un vial secado en un horno con 7'-bromo-1',2,3,4',5,6-hexahidro-3'H-spiro[piran-4,2'-pírido[2,3-b]pirazin]-3'-ona 63 (50 mg, 0,16 mmol), se añadió DMF anhidro (0,9 ml) y acetonitrilo (0,1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Luego, se añadió N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida 38 (58 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (109 μl) y la mezcla se desgasificó por segunda vez durante 10 min. Finalmente, se añadió $Pd(OAc)_2$ (0,4 mg) y tri-o-tolilfosfano (1,0 mg) en una porción y el nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante 1 min y la disolución se calentó hasta 100 °C durante la noche. Se dejó enfriar la reacción hasta RT y se filtró sobre una cama de Celite®. La torta se enjuagó con una mezcla de MeOH/AcOEt y el filtrado se concentró a alto vacío para dar el sólido marrón bruto (250 mg) que se purificó con Isolera (DCM al 100 % a DCM/AcOEt al 0/100 %). Todas las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar la molécula del título 64 como un sólido blanco con una pureza del 97 % (46 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 64 %). R_t 1,55 min (método 1c). UPLC-EM m/z: 447,1 [$M + H$] $^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 10,97 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,79-3,66 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 14,3$ Hz, 2H), 1,24 (s, 3H) (rotámeros).

Ejemplo 11. Síntesis de (E)-N-((7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 75) – ejemplo de referencia.

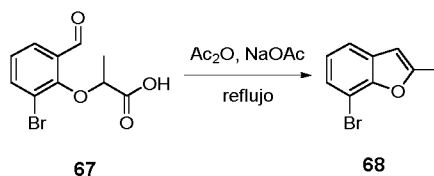
Esquema de síntesis general.



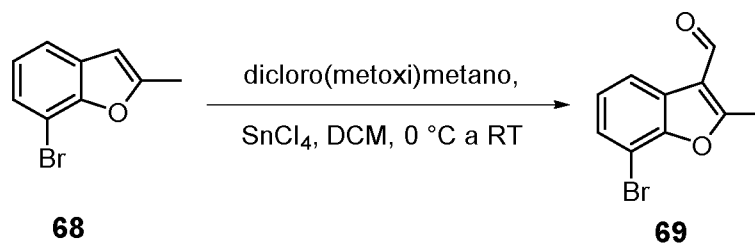
Condiciones de reacción: a) 2-Bromopropanoato de etilo **66**, K_2CO_3 , MeCN, reflujo, luego NaOH acuoso, THF, reflujo; b) NaOAc, Ac_2O , reflujo; c) dicloro(metoxi)metano, $SnCl_4$ 1M en DCM, DCM, 0 °C a RT; d) 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina **70**, $Na(OAc)_3BH$, DCE; e) $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, Imina de benzofenona **72**, Cs_2CO_3 , $PhCH_3$, 100 °C; f) cloroformiato de 1-cloroetilo, DCM, 0 °C - rt; g) HATU, DIPEA, DMF, rt.



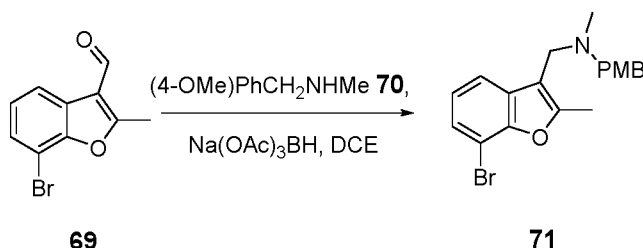
- 5 Paso 1. Ácido 2-(2-bromo-6-formilfenoxi)propanoico (compuesto 67). Se le añadió K_2CO_3 (13,8 g, 99 mmol), en una porción, a una disolución con agitación de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído **65** (10 g, 49,7 mmol) y 2-bromopropanoato de etilo **66** (5,9 ml, 45,2 mmol) en MeCN (80 ml) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, se filtró para eliminar el K_2CO_3 y luego se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (50 ml) y se le añadió una disolución de NaOH (2 M en H_2O , 57 ml, 113 mmol).
- 10 La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h, luego se enfrió hasta RT y se concentró a vacío. El material acuoso resultante se acidificó a pH 1 por medio de la adición gota a gota de HCl concentrado y el producto precipitó. El producto se recogió por medio de filtración y se secó con MeCN (2 × 50 ml) para generar el producto deseado **67** como un aceite naranja que cristalizó en reposo para dar un sólido blanquecino (13,5 g, rendimiento 99 %). R^t 1,19 min (método 2a) m/z 273/275 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 13,23 (s, 1H), 10,41 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (td, $J = 7,8$ Hz, 0,9 Hz, 1H), 4,93 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).
- 15



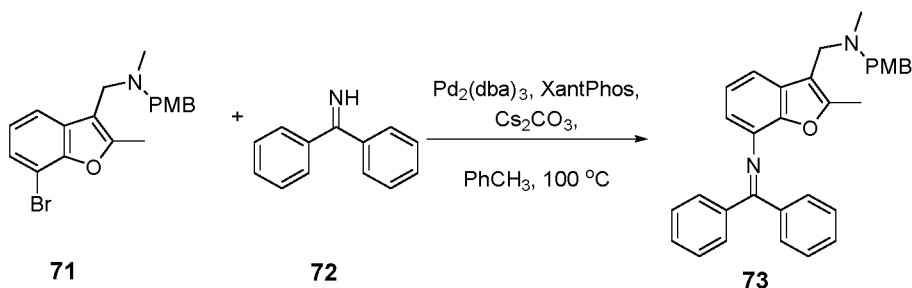
- 20 Paso 2. 7-Bromo-2-metilbenzofurano (compuesto 68). Se calentó hasta reflujo una mezcla de ácido 2-(2-bromo-6-formilfenoxi)propanoico **67** (13 g, 48 mmol) y acetato de sodio (39 g, 48 mmol) en anhídrido acético (70 ml) durante 2 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta RT, luego se vertió en agua hielo (800 ml). La mezcla se extrajo luego con DCM (3 × 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (2 M acuoso, 2 × 200 ml) luego salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó al pasarla a través de un separador de fase, luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano al 5-10 %) para generar el producto deseado **68** como un aceite incoloro (6,72 g, rendimiento del 66 %). R^t 1,67 min (método 2a) no se observó m/z . 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 7,53 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,71 (q, $J = 1,1$ Hz, 1H), 2,48 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H).
- 25



Paso 3. 7-Bromo-2-metilbenzofuran-3-carbaldehído (compuesto 69). Se le añadió gota a gota cloruro de estaño (IV) (38 ml, 38 mmol, 1 M en DCM) durante ~30 min a una disolución con agitación de dicloro(metoxi)metano (3,2 ml, 35 mmol) y 7-bromo-2-metilbenzofuran 68 (6,7 g, 32 mmol) en DCM (120 ml) a 0 °C. Se dejó que la reacción regresara a RT durante ~90 minutos, luego se vertió en disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada helada (500 ml). El material orgánico se separó y la fase acuosa se extrajo nuevamente con DCM (3 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), luego se secaron al hacerlas pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por medio de recristalización desde EtOAc/hexano (1:1) para producir el producto deseado 69 como un sólido amarillo pálido (4,5 g, rendimiento 59 %). R^t 1,48 min (método 2a) m/z 239/241 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 10,20 (s, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,84 (s, 3H).

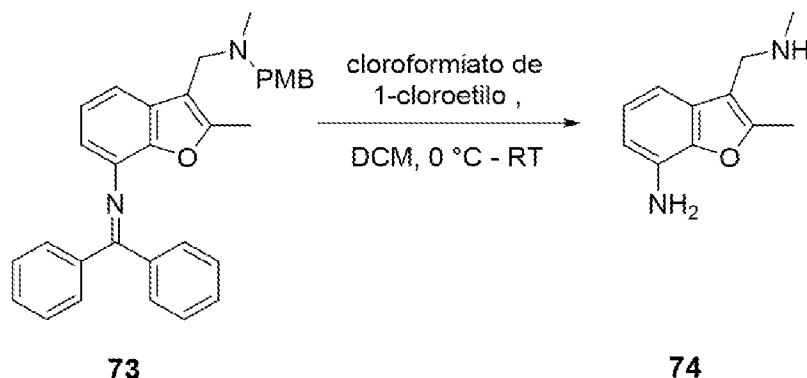


Paso 4. 1-(7-Bromo-2-metilbenzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina (compuesto 71). Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,4 g, 21 mmol) en una porción a una disolución con agitación de 7-bromo-2-metilbenzofuran-3-carbaldehído 69 (2 g, 8,37 mmol) y 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina 70 (1,3 ml, 8,37 mmol) en DCE (40 ml) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante ~16h, luego el disolvente se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en NaHCO_3 (100 ml, saturado acuoso). El material acuoso se extrajo con DCM (3 × 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) antes de secarse al pasarlas a través de un cartucho de separación de fase. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para generar el producto deseado 71 como un aceite incoloro (3,11 g, 92 %). R^t 0,98 min (método 2a) m/z 374/376 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 7,59 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

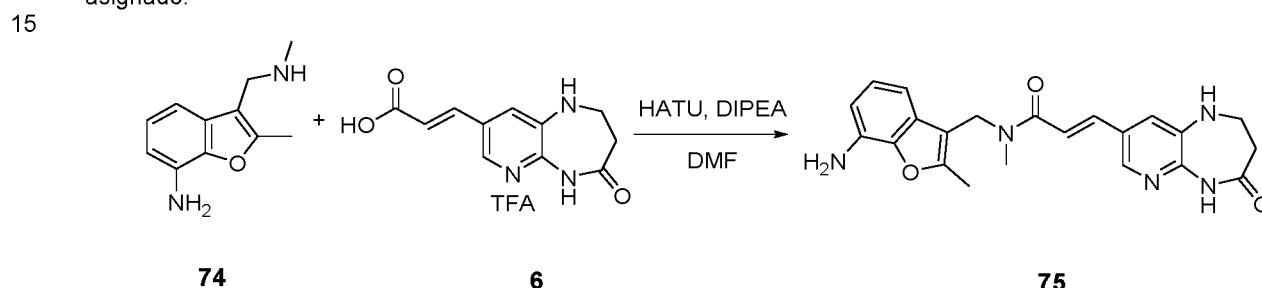


Paso 5. N-(Difenilmetilen)-3-(((4-metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-amina (compuesto 73). Se evacuó un vial de 20 ml y se rellenó con N_2 tres veces, luego se añadió 1-(7-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina 71 (0,3 g, 0,80 mmol), tris(dibenzilidenacetona)dipaladio (0) (75 mg, 0,08 mmol), carbonato de cesio (0,52 g, 1,60 mmol) y Xantphos (70 mg, 0,12 mmol) y el vial se evacuó y se rellenó nuevamente con N_2 tres veces. Se añadió tolueno (5 ml) e imina de benzofenona 72 (0,14 ml, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante ~16 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta rt, se filtró a través de Celite® y la torta se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano al 0-50 %) para generar el producto deseado 73 como un aceite amarillo (0,36 g, rendimiento 70 %). R^t 1,97 min (método 1a); m/z 475 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 7,74-7,69 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,48 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,38 (s,

2H), 2,32 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).



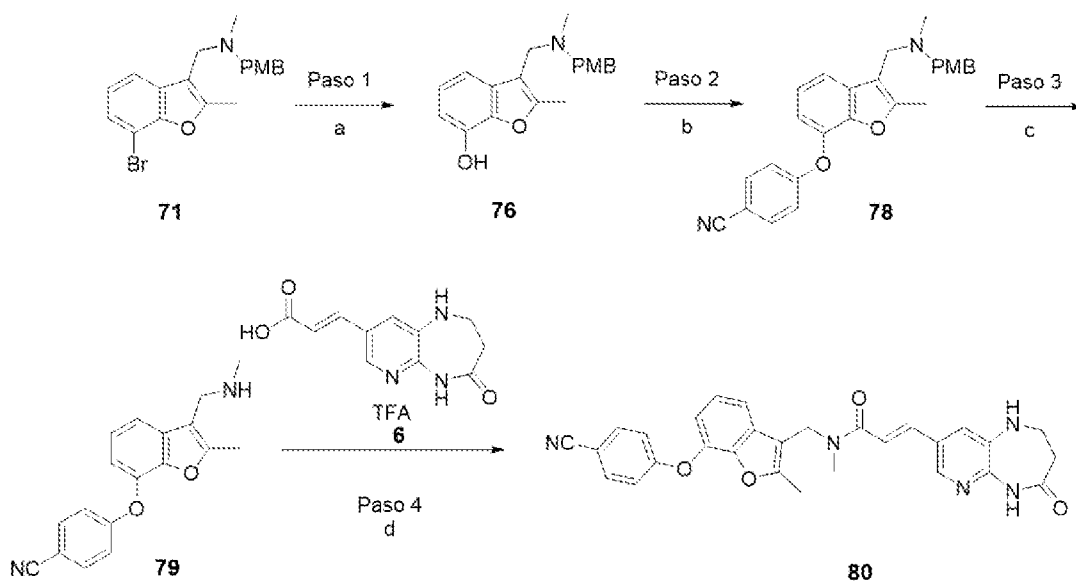
5 Paso 6. 2-Metil-3-((metilamino)metil)benzofuran-7-amina (compuesto 74). Se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,12 ml, 1,14 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de *N*-(difenilmetileno)-3-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-metilbenzofuran-7-amina 73 (0,36 g, 0,76 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C bajo N₂. Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante ~16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, luego se recogió en MeOH (15 ml) y calentada a reflujo por 1h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta
10 RT, luego se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna (MeOH (NH₃)/DCM 0,7 M al 0-10 %) para generar el producto deseado 74 como un aceite amarillo (78 mg, rendimiento del 46 %). R^t 0,77 min (método 1b); m/z 191 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 6,86-6,83 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,7 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). Protón de la amina no asignado.



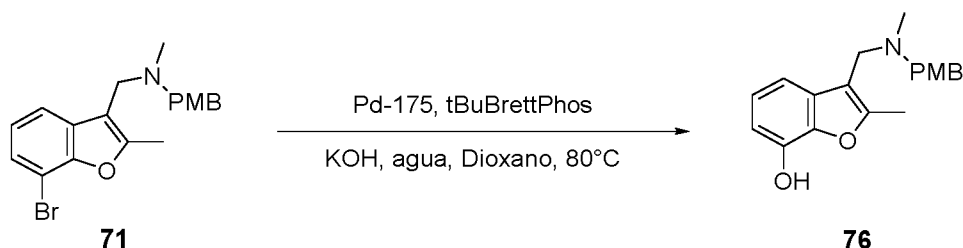
20 Paso 7. (E)-N-((7-Amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 75). Se le añadió DIPEA (0,2 ml, 1,15 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de 2-metil-3-((metilamino)metil)benzofuran-7-amina 74 (78 mg, 0,41 mmol) y trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) a rt. La reacción se agitó durante 10 minutos, luego se le añadió HATU (70 mg, 0,18 mmol) y la reacción se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-4 %) para generar el producto deseado 75 como un sólido
25 amarillo pálido (18 mg, rendimiento del 31 %). R^t 1,30 min (método 1a); m/z 406 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363K): δ, ppm 9,13 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

30 Ejemplo 12. Síntesis de (E)-N-((7-(4-cianofenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 80) – ejemplo de referencia.

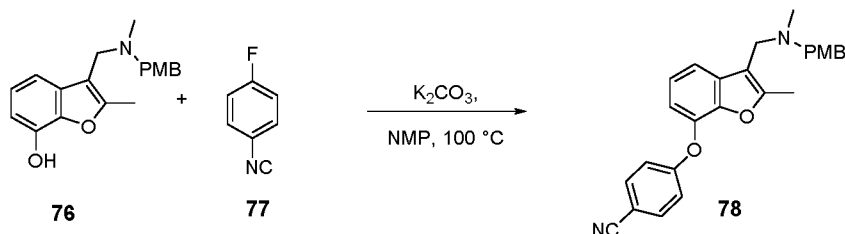
Esquema de síntesis general



Condiciones de reacción: a) Pd-175, tBuBrettPhos, KOH, H₂O, dioxano, 80 °C; b) 4-Fluorobenzonitrilo 77, K₂CO₃, NMP, 100 °C; c) cloroformiato de 1-cloroetilo, DCM, 0 °C a RT; d) HATU, DiPEA, DMF



- 5 Paso 1. 3-((4-Metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-ol (compuesto 76). Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 1-(7-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina 71 (2,7 g, 7,21 mmol), Pd-175 (Johnson Matthey) (0,11 g, 0,14 mmol), tBuBrettPhos (0,07 g, 0,14 mmol) e hidróxido de potasio (1,21 g, 21,6 mmol). Luego se evacuó y se relleno con nitrógeno tres veces y subsecuentemente se le añadió 1,4-dioxano (15 ml) desgasificado y agua desgasificada (2,6 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2h. La mezcla se enfrió hasta rt y se diluyó con EtOAc (20 ml), luego se acidificó con HCl 1 M (20 ml) y se agitó durante 5 min hasta que todo el sólido se disolvió. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ (25 ml, saturado acuoso) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-5 %) para producir el compuesto del título 76 como un sólido beige (1,80 g, 80 %). R_t 1,12 min (método 1a) m/z 312 [M + H]⁺ (ES⁺).
- 10
- 15

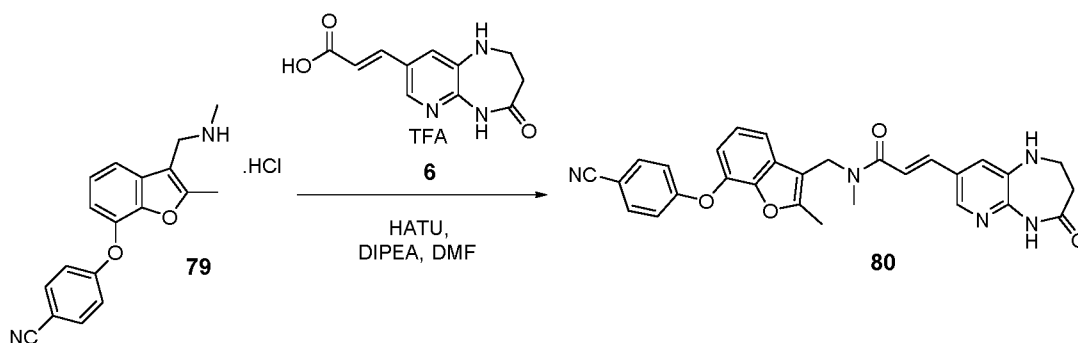


- 20 Paso 2. 4-((3-((4-Metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-il)oxi)benzonitrilo (compuesto 78). Se calentó una mezcla de 3-((4-metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-ol 76 (150 mg, 0,48 mmol), 4-fluorobenzonitrilo 77 (70 mg, 0,58 mmol) y carbonato de potasio (133 mg, 0,96 mmol) en un disolvente de N-metil-2-pirrolidona (6 ml) a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y la mezcla se vertió sobre agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 1 %) para producir el compuesto del título 78 como un aceite incoloro (170 mg, 86 %).
- 25

R^t 1,65 min (método 1a) m/z 413 [M + H]⁺ (ES⁺).



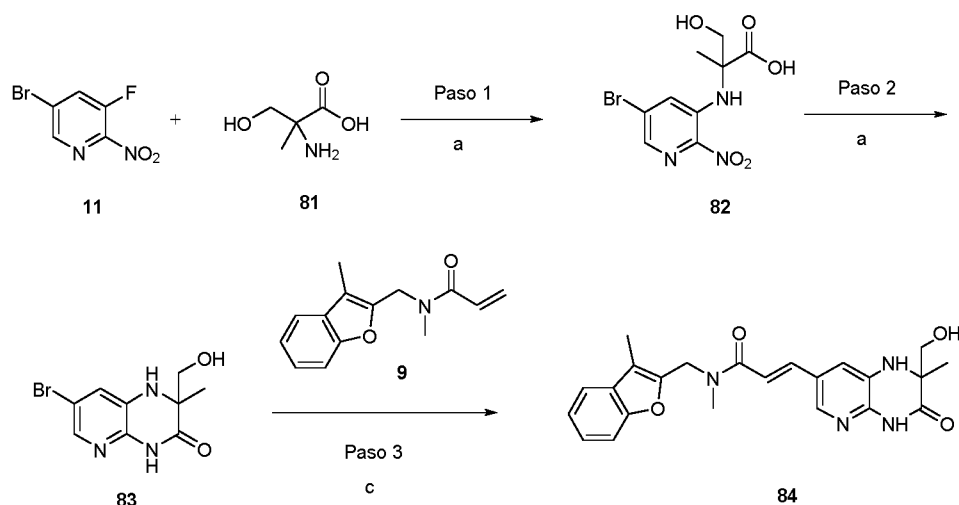
- 5 Paso 3. Clorhidrato de 4-((2-metil-3-((metilamino)methyl)benzofuran-7-il)oxi)benzonitrilo (compuesto 79). A una
disolución helada de 4-((3-(((4-metoxibencil)(metil)amino)methyl)-2-metilbenzofuran-7-il)oxi)benzonitrilo 78 (185 mg,
0,45 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (0,10 ml, 0,90 mmol) a 0 °C. La mezcla de
reacción se entibió a RT y se agitó durante 1h, y luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol (5 ml)
y se calentó bajo reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se trituró con TBME
10 (10 ml) para producir el compuesto del título 79 como un sólido amarillo (185 mg, 47 %). R^t 1,31 min (método 1a)
m/z 293 [M + H]⁺ (ES⁺).



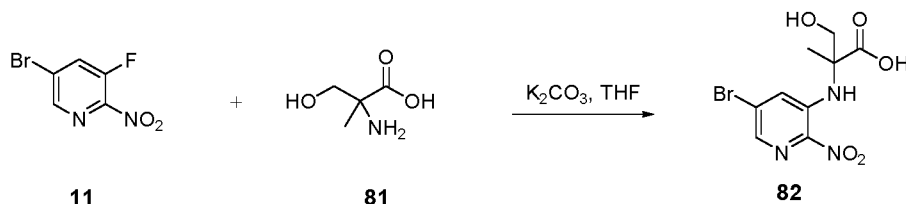
- 15 Paso 4. (E)-N-((7-(4-Cianofenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-
b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 80). Se trató una disolución de clorhidrato de 4-((2-metil-3-((metilamino)-
metil)benzofuran-7-il)oxi)benzonitrilo 79 (69 mg, 0,20 mmol) en DMF (4 ml) con trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-
oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (80 mg, 0,23 mmol), base de Hunig (180 µl,
1,05 mmol) y HATU (96 mg, 0,25 mmol) y, luego se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió con
20 agua (10 ml) y el sólido se recogió por medio de filtración y secado. El producto bruto se purificó con cromatografía
en columna (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 80 como un sólido amarillo pálido (23 mg,
rendimiento del 21 %). R^t 2,01 min (método 1a) m/z 508 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ,
ppm 9,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J =
7,9 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,69-
25 2,62 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 13. Síntesis de (E)-3-(2-(hidroximetil)-2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 84) – ejemplo de referencia.

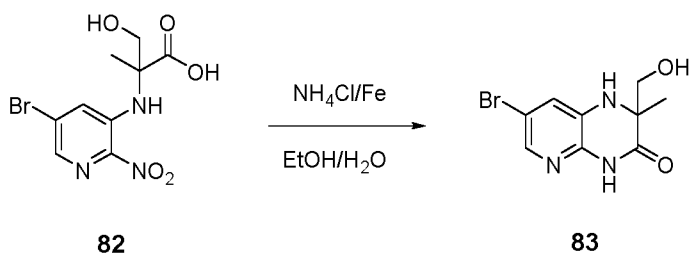
- 30 Esquema de síntesis general.



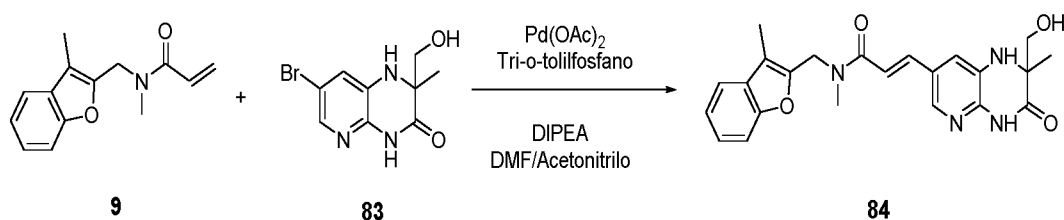
Condiciones de reacción: a) K_2CO_3 , THF; b) NH_4Cl , Fe, EtOH/Agua; c) $Pd(OAc)_2$, Tri-o-tolilfosfano, DIPEA en DMF/ACN



- 5 Paso 1. Ácido 2-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico (compuesto 82). Se disolvió 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (800 mg, 3,62 mmol, 1,0 eq) y ácido 2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico 81 (Sigma-Aldrich) (736 mg, 5,07 mmol, 1,4 eq) en THF (16,0 ml), luego se le añadió K_2CO_3 (999 mg). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 90 °C durante la noche en un tubo sellado. El análisis de UPLC-EM mostró una conversión casi completa del SM con formación de un buen producto ($R_t = 0,94$ min; $ES^+ = 322,0$). Se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de agua y EtOAc. Se acidificó una fase acuosa con HCl 1 M a pH 1-2. Las fases se separaron y la fase acuosa volvió a extraerse con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El producto bruto (800 mg) se purificó con un sistema Isolera usando AcOEt/MeOH (100 % a 80/20 V/V) para producir el compuesto del título 82 como un sólido naranja con una pureza del 60 % (320 mg, rendimiento del 17 %). El segundo lote con una pureza del 80 % también se aisló (40 mg, rendimiento del 3,45 %). R^t 0,94 min (método 1c). UPLC-EM m/z : 322,0 $[M + H]^+$ (ES^+).



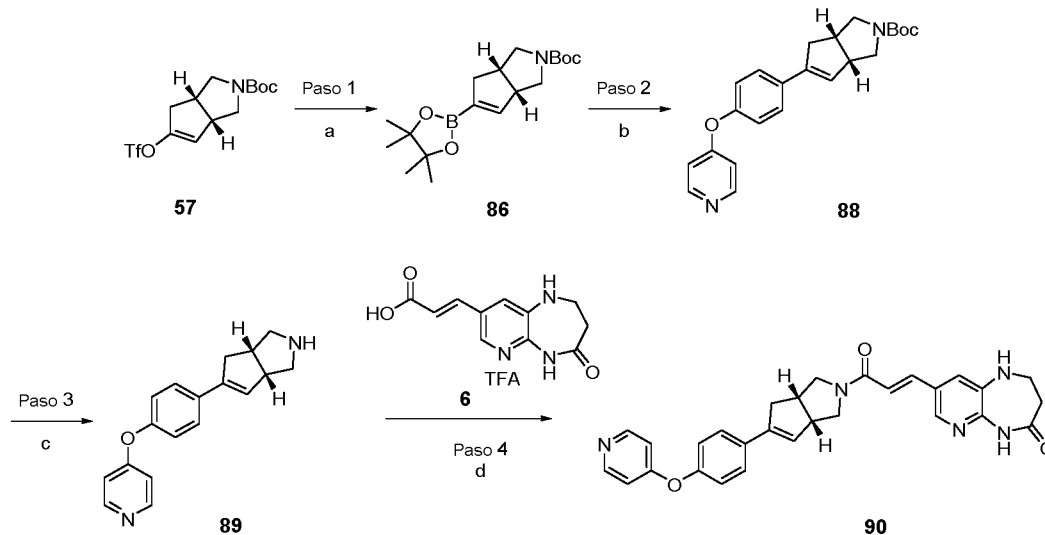
- 20 Paso 2. 7-Bromo-2-(hidroximetil)-2-metil-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (compuesto 83). Se suspendió una disolución con agitación de ácido 2-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico 82 (40 mg, 0,124 mmol, 1,0 eq), NH_4Cl (13,4 mg, 0,25 mmol, 2,0 eq) y hierro (14 mg, 0,25 mmol, 2,0 eq) en una mezcla de EtOH/agua (1:1 V/V , 2 ml). La suspensión resultante se calentó hasta 80 °C durante 1,5 h. El análisis de UPLC mostró la formación del producto ($R_t = 0,89$ min; $ES^+ = 272,1$) con una conversión completa del material de partida. La reacción se diluyó con EtOAc/MeOH, se filtró a través de un filtro de 0,22 μm y el filtro se enjuagó con acetonitrilo. La disolución resultante se evaporó hasta sequedad, luego se diluyó con AcOEt, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. Se aisló el producto bruto 83 (37 mg, 0,136 mmol) como un sólido rojo con una pureza del 60 %. El material resultante se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 0,89 min (método 1c). CL-EM: m/z : 272,1 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 10,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 6,1$ Hz, 10,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 1,25 (s, 3H).



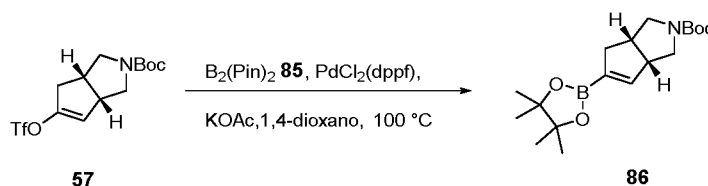
Paso 3. (E)-3-(2-(Hidroximetil)-2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 84). Un vial secado en horno se cargó con 7-bromo-2-(hidroximetil)-2-metil-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona 83 (37 mg, 0,13 mmol), se añadieron DMF anhidro (0,9 ml) y ACN (0,1 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Luego, se añadió N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida 9 (47 mg, 0,204 mmol) y DIPEA (93 μ l), y la mezcla se desgasificó por segunda vez durante 10 min. Finalmente, se añadió Pd(OAc)₂ (0,3 mg) y tri-o-tolilfosfano (0,83 mg) en una porción y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 1 min y se calentó la disolución a 100 °C durante la noche. La masa de reacción se enfrió hasta RT, se filtró sobre un filtro de 0,22 μ m, se lavó con una mezcla de MeOH/AcOEt y se concentró a alto vacío. El aceite marrónáceo bruto se purificó con Isolera (n-Heptano/AcOEt 7/3 $v/v \rightarrow$ 100 % AcOEt $\rightarrow$ AcOEt/MeOH 8/2 v/v) y luego volvió a purificarse 2 veces más con DCM/MeOH (100 % a 95/5 v/v). La molécula objetivo 84 se aisló como un sólido beige con una pureza del 94 % (4,9 mg, rendimiento del 8,6 %). R^t 1,47 min (método 1c). CL-EM: m/z: 421,3 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ , ppm 10,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 6,99 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (s, 6H) (rotámeros).

Ejemplo 14. Síntesis de 8-((E)-3-oxo-3-((3R,6R)-5-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-3,4,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 90) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

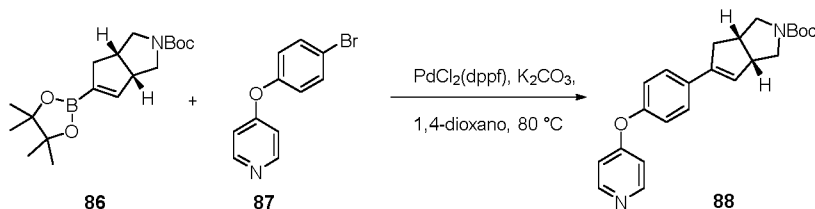


Condiciones de reacción: a) B₂(pin)₂ **85**, KOAc, PdCl₂(dppf), 1,4-dioxano, 100 °C; b) 4-(4-bromofenoxi)piridina **87**, K₂CO₃, H₂O, PdCl₂(dppf), 1,4-dioxano, 80 °C; c) TFA, DCM; d) HATU, DIPEA, DMF

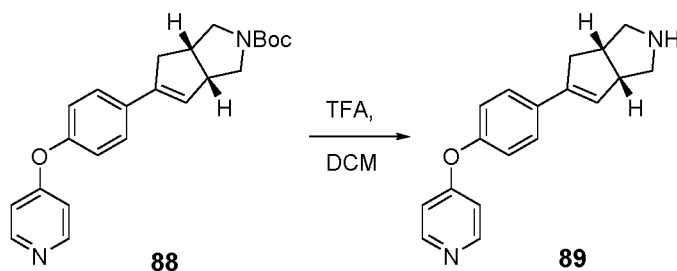


Paso 1. (3R,6R)-5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,3,4,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 86). Se desgasificó con nitrógeno una mezcla de 5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,3,6,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo 57 (2 g, 5,6 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-

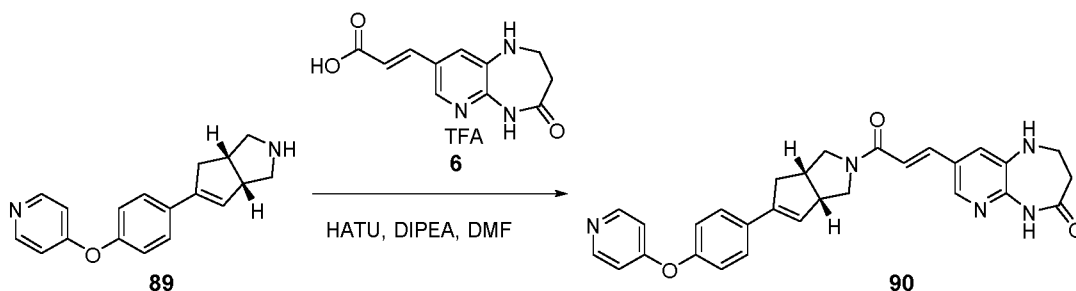
2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 85 (2,42 g, 9,5 mmol), acetato de potasio (1,65 g, 16,8 mmol) y aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,46 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y luego se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (2×30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 86 como un aceite incoloro (1,97 g, 94 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ , ppm 6,35 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,39 (ddt, $J = 8,0$ Hz, 5,7 Hz, 2,5 Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 10,9$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 2,89 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 7,3 Hz, 1,6 Hz, 1H), 2,65 (ddt, $J = 16,5$ Hz, 7,2 Hz, 2,6 Hz, 1H), 2,38 (dq, $J = 16,5$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (s, 12H), 1,28 (s, 3H).



Paso 2. (3rR,6rS)-5-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-3,3r,4,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 88). Se desgasificó con nitrógeno una mezcla de 4-(4-bromofenoxi)piridina 87 (Enamine) (149 mg, 0,60 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-3,3r,6,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo 86 (200 mg, 0,6 mmol), K_2CO_3 (247 mg, 1,8 mmol) y aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (49 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y luego se calentó hasta 80 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (2×30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-5 %) para producir el compuesto del título 88 como un aceite marrón (193 mg, 77 %). R^t 2,49 min (método 1b); m/z 379 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ , ppm 8,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,71-3,45 (m, 4H), 3,14-2,93 (m, 3H), 2,60 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).



Paso 3. (3rR,6rS)-5-(4-(Piridin-4-iloxi)fenil)-1,2,3,3r,4,6r-hexahidrociclopenta[c]pirrol (compuesto 89). Se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) gota a gota a una disolución con agitación de 5-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-3,3r,6,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo 88 (193 mg, 0,5 mmol) en DCM (1,5 ml) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, luego el disolvente se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol (30 ml) y se aplicó a una columna de SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml) y el producto se eluyó con amonio metanólico al 10 %. La mezcla se evaporó luego produciendo el compuesto del título 89 como un aceite amarillo (115 mg, 73 %). R^t 1,36 min (método 1b); m/z 279 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ , ppm 8,48-8,41 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,87-6,76 (m, 2H), 5,95-5,94 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,10-2,80 (m, 5H), 2,51 (dd, $J = 15,6$, 2,6 Hz, 1H).

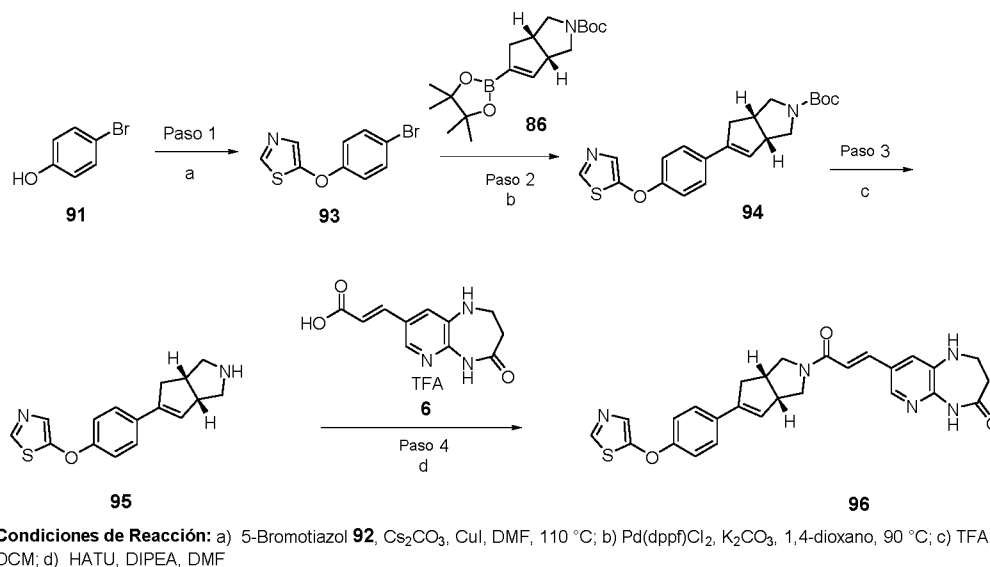


Paso 4. 8-((E)-3-Oxo-3-((3rS,6rR)-5-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-3,3r,4,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 90). Se agitó una suspensión de (3rS,6rR)-5-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-1,2,3,3r,4,6r-hexahidrociclopenta[c]pirrol 89 (115 mg, 0,4 mmol), trifluoroacetato de ácido (E)-3-

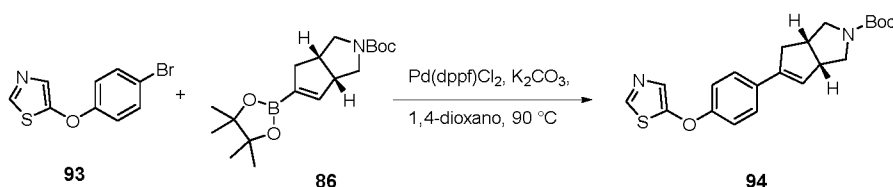
(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrílico 6 (136 mg, 0,4 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,28 ml, 1,6 mmol) en DMF (2 ml) durante 10 min. Se le añadió HATU (157 mg, 0,4 mmol) en una porción, y se dejó la mezcla de reacción bajo agitación a RT durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se recogió el precipitado por medio de filtración. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para producir el compuesto del título 90 como un sólido amarillo (92 mg, rendimiento del 45 %). R^t 1,74 min (método 1b); m/z 494 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 9,73 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,47-8,43 (m, 2H), 7,98 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,93-6,83 (m, 3H), 6,22 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 4,00 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 3H).

Ejemplo 15. Síntesis de 8-((E)-3-oxo-3-((3R,6R)-5-(4-(tiazol-5-iloxi)fenil)-3,3r,4,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 96) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

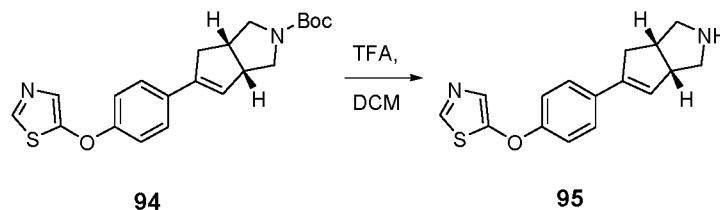


Paso 1. 5-(4-Bromofenoxi)tiazol (compuesto 93). A una disolución con agitación de 5-bromotiazol **92** (Fluorochem) (0,2 g, 1,2 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió 4-bromofenol **91** (0,25 g, 1,5 mmol), yoduro de cobre (I) (0,23 g, 1,2 mmol), seguido por carbonato de cesio (1,19 g, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua (5 ml) y EtOAc (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título **93** como un sólido blanco (0,26 g, 84 %). R^t 2,19 min (método 1a) m/z 256/258 $[M + H]^+$ (ES^+).

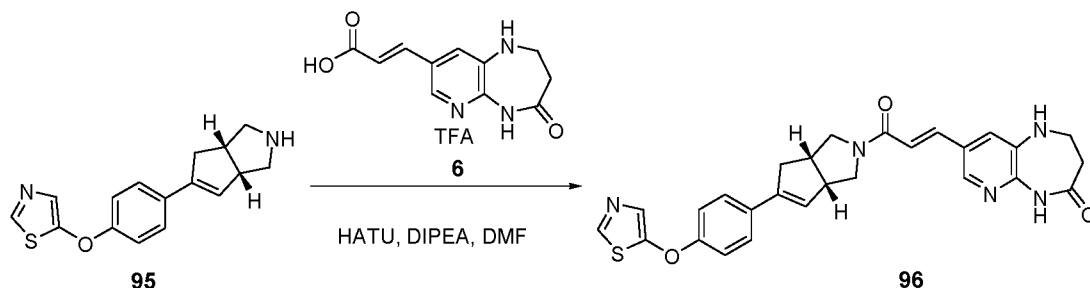


Paso 2. (3R,6R)-5-(4-(Tiazol-5-iloxi)fenil)-3,3r,4,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 94). Una mezcla de 5-(4-bromofenoxi)tiazol **93** (0,17 g, 0,7 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,3r,6,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **86** (0,22 g, 0,7 mmol), K_2CO_3 (0,28 g, 2,0 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,05 g, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó con nitrógeno y luego con agitación a 90 °C durante la noche. Se dejó la mezcla de reacción enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se

purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 94 como un aceite incoloro espeso (0,06 g, rendimiento del 23 %). R^t 2,68 min (método 1a) m/z 329 $[M + H-tBu]^+$ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ , ppm 8,77 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 3H), 3,11-2,81 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).



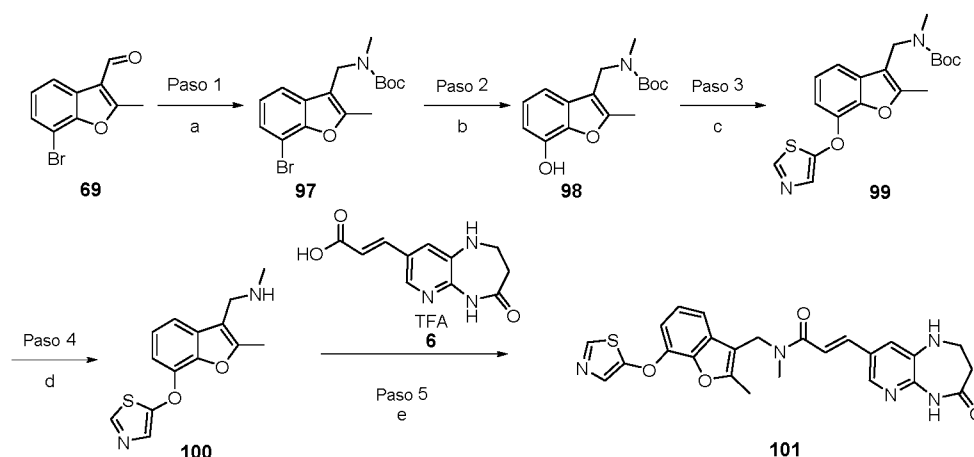
Paso 3. 5-(4-((3*r*S,6*r*R)-1,2,3,3*r*,4,6*r*-Hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)fenoxi)tiazol (compuesto 95). A una disolución con agitación de 5-(4-(tiazol-5-iloxi)fenil)-3,3*r*,6,6*r*-tetrahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*r*S,6*r*R)-terc-butilo 94 (0,06 g, 0,2 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío. El aceite resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y se aplicó a una columna SCX. La columna se lavó con metanol (5 ml) y el producto eluido con amonio metanólico al 10 % (5 ml) para producir el compuesto del título 95 como un sólido cristalino incoloro (34 mg, 74 %). El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 1,17 min (método 1a) m/z 285 $[M + H]^+$ (ES⁺).



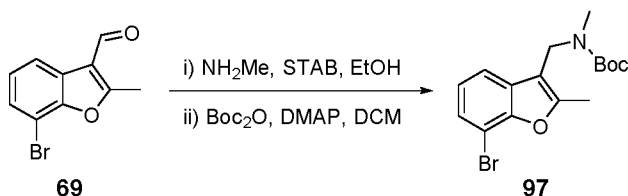
Paso 4. 8-((*E*)-3-Oxo-3-((3*a*S,6*a*R)-5-(4-(tiazol-5-iloxi)fenil)-3,3*a*,4,6*a*-tetrahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)prop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 96). A una disolución con agitación de 5-(4-((3*r*S,6*r*R)-1,2,3,3*r*,4,6*r*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)fenoxi)tiazol 95 (34 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió trifluoroacetato de ácido (*E*)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-8-il)acrílico 6 (31 mg, 0,13 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,1 ml, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 min y se le añadió HATU (55 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h. Se le añadió agua (1 ml) y se sonicó la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se lavó con H₂O (2 × 2 ml). El filtrado se desechó. El sólido bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 96 como un sólido amarillo (25 mg, 40 %). R^t 1,85 min (método 1a) m/z 500 $[M + H]^+$ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ , ppm 9,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 9,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 15,5 Hz, 9,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,02 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,02-3,78 (m, 2H), 3,68 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H).

Ejemplo 16. Síntesis de (*E*)-*N*-metil-*N*-((2-metil-7-(tiazol-5-iloxi)benzofuran-3-il)metil)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 101) – ejemplo de referencia.

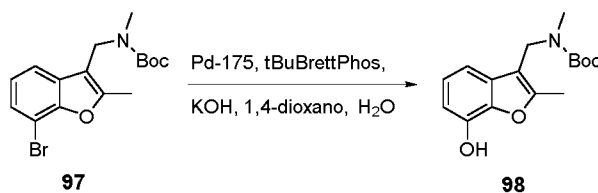
Esquema de síntesis general.



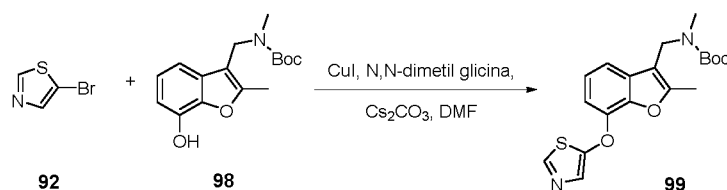
Condiciones de Reacción: a) i) NH_2Me , STAB, EtOH; ii) Boc_2O , DMAP, DCM; b) Pd-175, tBuBrettPhos, KOH, 1,4-dioxano, H_2O ; c) 5-Bromotiazol **92**, Cul, N,N-dimetil glicina, Cs_2CO_3 , DMF; d) TFA, DCM; e) HATU, DIPEA, DMF



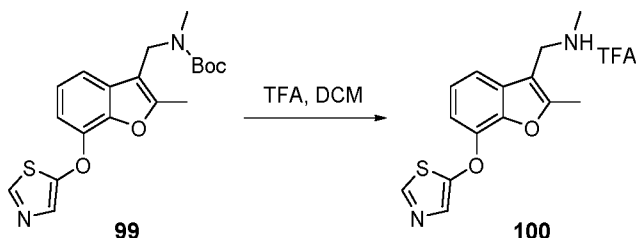
- 5 Paso 1. ((7-Bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 97). Se le añadió metanamina (33 % en EtOH, 0,5 ml, 4,4 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de 7-bromo-2-metilbenzofuran-3-carbaldeído 69 (2,8 g, 3,7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (STAB) (1,9 g, 9,2 mmol) en EtOH (100 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción volviera hasta RT y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (100 ml) y NaHCO_3 (acuoso saturado 100 ml). El material orgánico se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron usando MgSO_4 y se concentraron a vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (80 ml), seguido por la adición de DMAP (0,6 g, 4,6 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,6 g, 7,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 97 como un aceite amarillo que se cristalizó en reposo (1,0 g, rendimiento del 69 %). R^t 1,86 min (método 1a) m/z 376/378 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ , ppm 7,55 (s a, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (s a, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).



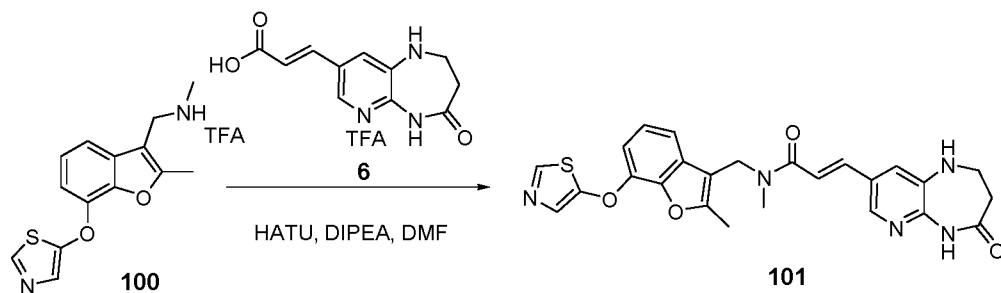
- 20 Paso 2. ((7-Hidroxi-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 98). Se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O desgasificada (1,5 ml) a una mezcla de ((7-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo 97 (1,0 g, 2,9 mmol), Pd-175 (0,06 g, 0,07 mmol), tBuBrettPhos (0,03 g, 0,07 mmol) y KOH (0,5 g, 8,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, luego se vertió en agua (50 ml). La mezcla acuosa se ajustó a un pH 6 usando HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron usando MgSO_4 y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 98 como un sólido marrón pálido (0,58 g, rendimiento del 67 %). R^t 2,18 min (método 1a) m/z 314 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ , ppm 9,85 (s, 1H), 6,96 (s a, 2H), 6,76-6,56 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).



Paso 3. Metil((2-metil-7-(tiazol-5-iloxi)benzofuran-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 99). Se le añadió DMF (5 ml) a una mezcla de Cs_2CO_3 (0,9 g, 2,8 mmol), 5-bromotiazol 92 (0,17 g, 1,03 mmol), ((7-hidroxi-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo 98 (0,2 g, 0,686 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (0,07 g, 0,69 mmol) y CuI (0,13 g, 0,69 mmol) bajo una atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 24 h, luego se le añadió un equivalente adicional de 5-bromotiazol (0,17 g, 1,03 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h adicionales a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, luego se agitó durante el fin de semana. La mezcla bruta se cargó en seco sobre Celite® y se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 99 como un aceite amarillo (54 mg, rendimiento del 20 %). R^t 2,51 min (método 1a) m/z 375 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+).



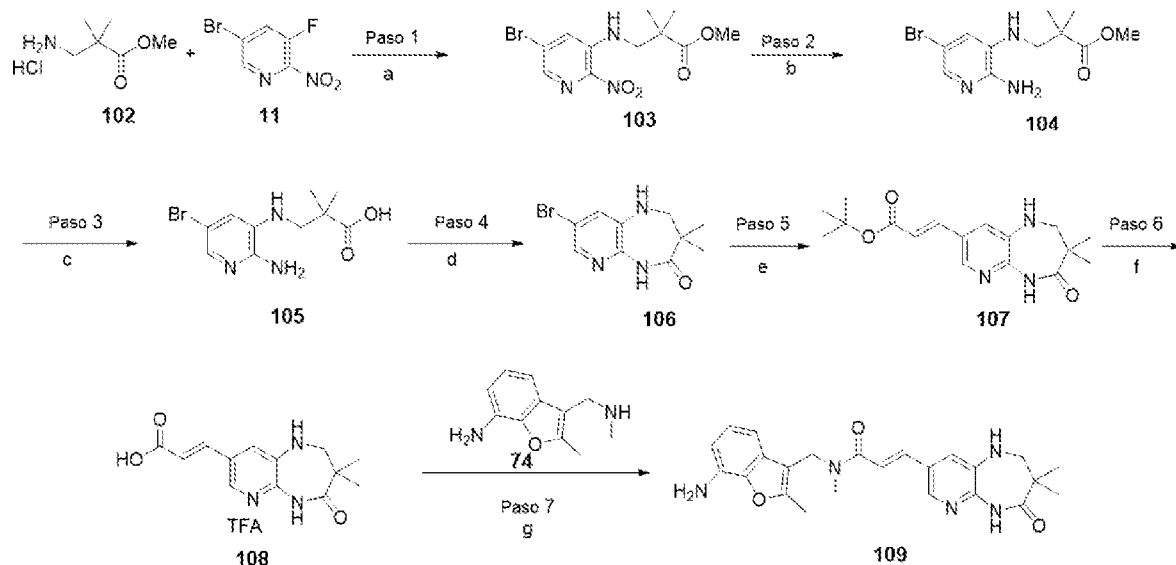
Paso 4. Trifluoroacetato de N-metil-1-(2-metil-7-(tiazol-5-iloxi)benzofuran-3-il)metanamina (compuesto 100). Se le añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) gota a gota a una disolución con agitación de metil((2-metil-7-(tiazol-5-iloxi)benzofuran-3-il)metil)carbamato de terc-butilo 99 (0,05 g, 0,13 mmol) en DCM (2,5 ml) a RT. Se agitó la reacción durante 30 min, luego se concentró a vacío para dar 100 como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 1,39 min (método 1a) m/z 275 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+).



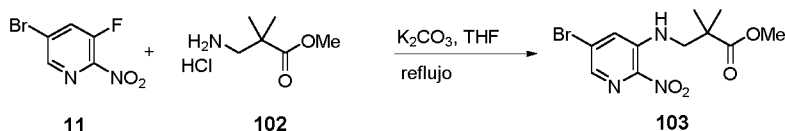
Paso 5. (E)-N-Metil-N-((2-metil-7-(tiazol-5-iloxi)benzofuran-3-il)metil)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 101). Se le añadió DIPEA (0,5 ml, 2,86 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de trifluoroacetato de N-metil-1-(2-metil-7-(tiazol-5-iloxi)benzofuran-3-il)metanamina 100 (0,05 g, 0,13 mmol) y trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (0,06 g, 0,16 mmol) en DMF (2 ml) a RT. La reacción se agitó durante 10 minutos, luego se le añadió HATU (0,08 g, 0,20 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para dar el compuesto del título 101 como un sólido amarillo pálido (57 mg, rendimiento del 73 %). R^t 1,78 min (método 1a) m/z 490 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ , ppm 9,14 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,79 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo 17. Síntesis de (E)-N-((7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3,3-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 109).

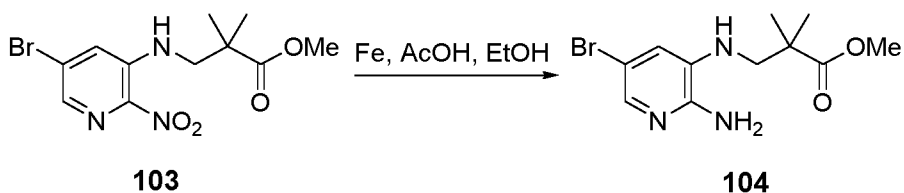
Esquema de síntesis general.



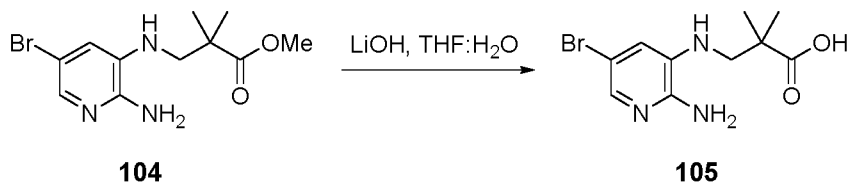
Condiciones de reacción: (a) K_2CO_3 , THF, reflujo; (b) Fe, AcOH, EtOH, 90 °C; (c) LiOH, THF : H₂O, RT; (d) HATU, DIPEA, DMF, RT; e) acrilato de *terc*-butilo, Pd-116, DIPEA, NBu₄Cl, 1,4-dioxano, 90 °C; f) TFA, DCM; g) HATU, DIPEA, DMF



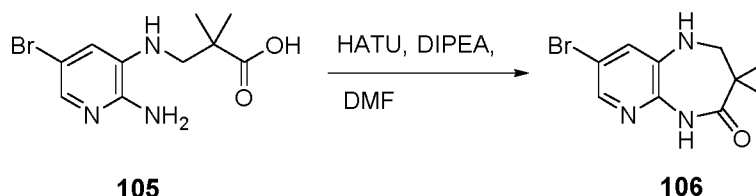
- 5 Paso 1. 3-((5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (compuesto 103). A una disolución de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (0,34 g, 1,55 mmol) en THF (5 ml) se le añadió clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de metilo 102 (0,20 g, 1,55 mmol) y K_2CO_3 (0,43 g, 3,10 mmol). La masa de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml), y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título 103 (0,51 g, rendimiento del 82 %) como un aceite amarillo. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 2,15 min (método 1a); m/z 332/334 $[M + H]^+$ (ES^+).



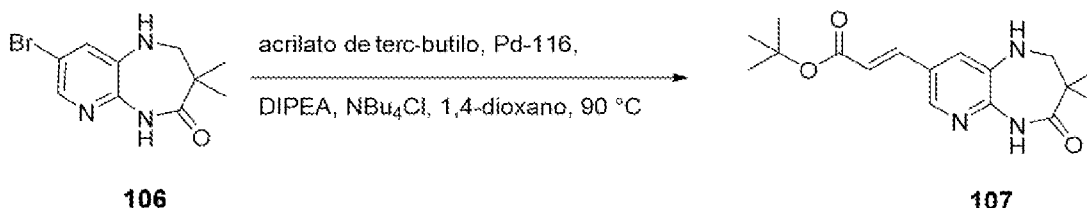
- 15 Paso 2. 3-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (compuesto 104). A una disolución con agitación de 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2,2-dimetilpropanoato de metilo 103 (0,51 g, 1,55 mmol) en EtOH (8 ml) se le añadió ácido acético (1,80 ml, 30,9 mmol) seguido por hierro (0,86 g, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó a pH 8 con $NaHCO_3$ sólido. Se continuó la agitación hasta que la efervescencia se detuvo. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y EtOAc (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título 104 (424 mg, rendimiento del 84 %) como un sólido marrón. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 1,25 min (método 1a); m/z 302/304 $[M + H]^+$ (ES^+).



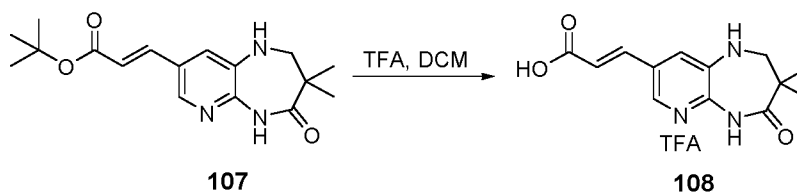
Paso 3. Ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2,2-dimetilpropanoico (compuesto 105). A una disolución con agitación de 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2,2-dimetilpropanoato de metilo 104 (424 mg, 1,40 mmol) en THF (1 ml), se le añadió una disolución de hidróxido de litio (170 mg, 7,01 mmol) en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío para producir el compuesto del título 105 (404 mg, 1,40 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido marrón. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 1,10 min (método 1a); m/z 288/290 [M + H]⁺ (ES⁺).



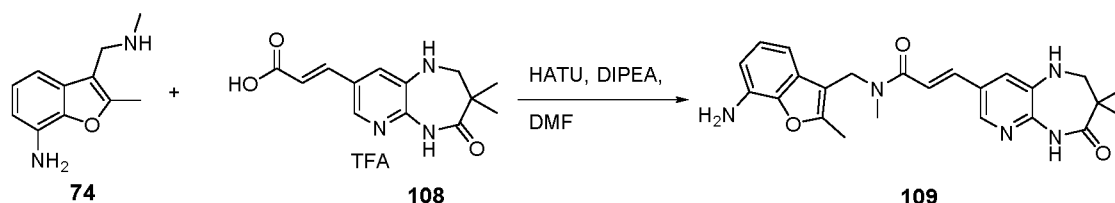
Paso 4. 8-Bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 106). A una disolución con agitación de ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2,2-dimetilpropanoico 105 (404 mg, 1,40 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIPEA (730 µl, 4,21 mmol) seguido por HATU (800 mg, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se le añadió HCl acuoso 1 M (3 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3 × 5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (MeOH en DCM al 0-5 %) para producir 8-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 106 (317 mg, rendimiento del 84 %) como un sólido blanco. R^t 1,68 min (método 1a); m/z 270/272 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ, ppm 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,09 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).



Paso 5. (E)-3-(3,3-Dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilato de terc-butilo (compuesto 107). Se añadió DIPEA (1,3 ml, 7,4 mmol) y acrilato de terc-butilo (1,1 ml, 7,5 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de 8-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 106 (1 g, 3,7 mmol), Bu₄NCl (0,1 g, 0,4 mmol) y [P(tBu)₃]₂Pd (Pd-116, Johnson Matthey) (0,1 g, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 107 como un aceite amarillo (0,97 g, rendimiento del 80 %). R^t 2,07 min (método 1a); m/z 318 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,51 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,05 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (s, 6H).



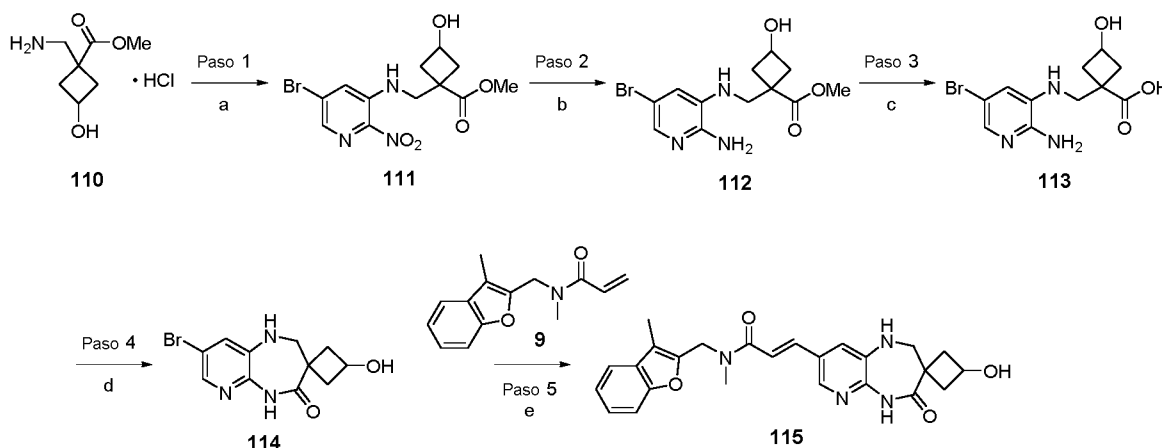
Paso 6. Sal de TFA del ácido (E)-3-(3,3-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico (compuesto 108). Se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml), gota a gota, a una disolución con agitación de 3-(3,3-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilato de (E)-terc-butilo 107 (0,97 g, 3,1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a RT y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el sólido resultante se trituró con MTBE (50 ml), luego se recogió por filtración para generar el producto deseado 108 como un sólido amarillo (0,81 g, 70 %). R^t 1,25 min (método 1a); m/z 262 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 12,38 (s a, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).



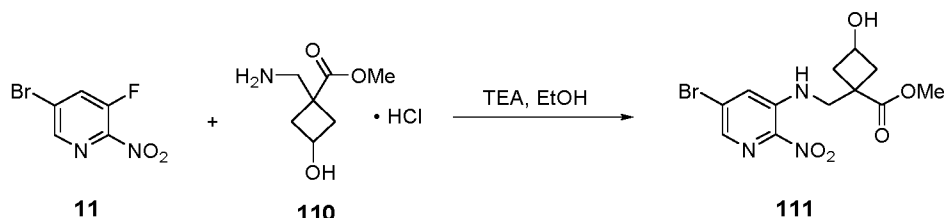
Paso 7. (E)-N-((7-Amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3,3-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 109). Se le añadió DIPEA (0,5 ml, 2,9 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de 2-metil-3-((metilamino)methyl)benzofuran-7-amina 74 (0,04 g, 0,2 mmol) y trifluoroacetato de ácido (E)-3-(3,3-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 108 (0,07 g, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) a RT. La reacción se agitó durante 10 min, luego se le añadió HATU (0,09 g, 0,2 mmol) y se agitó la reacción durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para producir el compuesto del título 109 como un sólido amarillo (19 mg, rendimiento del 24 %). R^t 1,57 min (método 1a); m/z 434 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 363 K): δ , ppm 8,77 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,03-5,91 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,07 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 18. Síntesis de (E)-3-(3-hidroxi-4'-oxo-1',2',4',5'-tetrahidrospiro[ciclobutano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]diazepin]-8'-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 115).

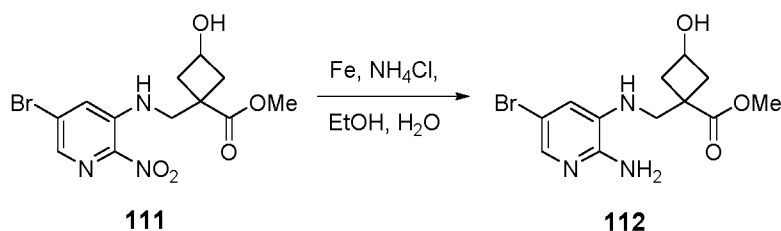
Esquema de síntesis general.



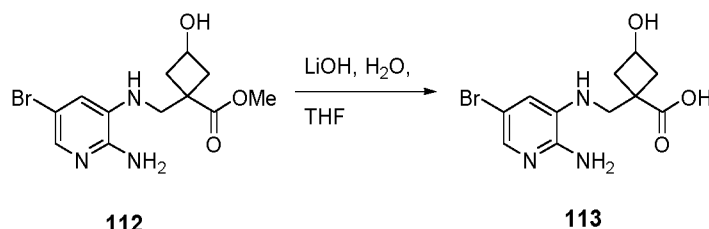
Condiciones de Reacción: a) 5-Bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11, TEA, EtOH, reflujo; b) Fe, NH_4Cl , EtOH, H_2O , reflujo; c) LiOH, H_2O , THF; d) HATU, DIPEA, DMF; e) Pd-162, $MeNCy_2$, NBu_4Cl , 1,4-dioxano, 80 °C.



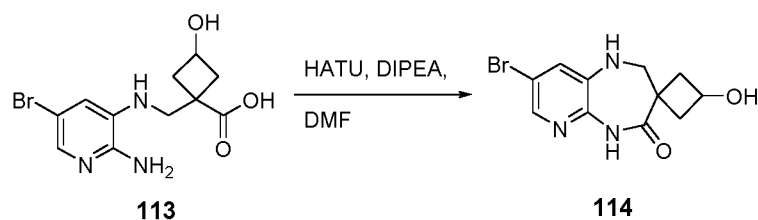
Paso 1. 1-(((5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)methyl)-3-hidroxiciclobutanecarboxilato de metilo (compuesto 111). A una disolución de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (230 mg, 1,0 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió 1-(aminometil)-3-hidroxiciclobutanecarboxilato clorhidrato de metilo 110 (Enamina) (200 mg, 1,0 mmol) y TEA (0,6 ml, 4,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y la reacción se dividió entre agua (2 ml) y acetato de etilo (2 ml). El extracto orgánico se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/isohexano 0-100 %) para dar el compuesto del título 111 como un aceite amarillo (250 mg, rendimiento del 61 %). R^t 1,58 min (método 1a); m/z 360/362 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ , ppm 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,58 (tt, $J = 7,2$ Hz, 5,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H) (OH ausente).



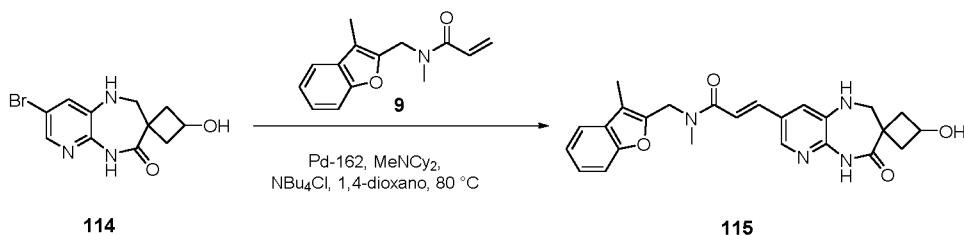
Paso 2. 1-(((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)metil)-3-hidroxiciclobutancarboxilato de metilo (compuesto 112). Una mezcla de 1-(((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)metil)-3-hidroxiciclobutancarboxilato de metilo 111 (245 mg, 0,7 mmol), polvo de hierro (152 mg, 2,7 mmol) y cloruro de amonio (364 mg, 6,8 mmol) en una mezcla disolvente de etanol (12 ml) y agua (3 ml) se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró en caliente a través de una almohadilla de Celite® antes de concentrarse a vacío. El residuo se dividió entre agua (20 ml) y DCM (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 112 como un aceite amarillo (180 mg, 76 %). R_t 0,91 min (método 1a); m/z 330/332 [M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 3. Ácido 1-(((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)metil)-3-hidroxiciclobutancarboxílico (compuesto 113). Una mezcla de 1-(((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)metil)-3-hidroxiciclobutancarboxilato de metilo 112 (175 mg, 0,5 mmol) e hidróxido de litio (66 mg, 2,7 mmol) en una mezcla disolvente de THF (4,5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a RT durante 3 h. La reacción fue luego se acidificó a pH 3 por medio de la adición de ácido acético (~0,4 ml). Se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título 113 como un sólido amarillo (190 mg, rendimiento del 98 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R_t 0,53 min (método 1a); m/z 316/318 [M + H]⁺ (ES⁺).



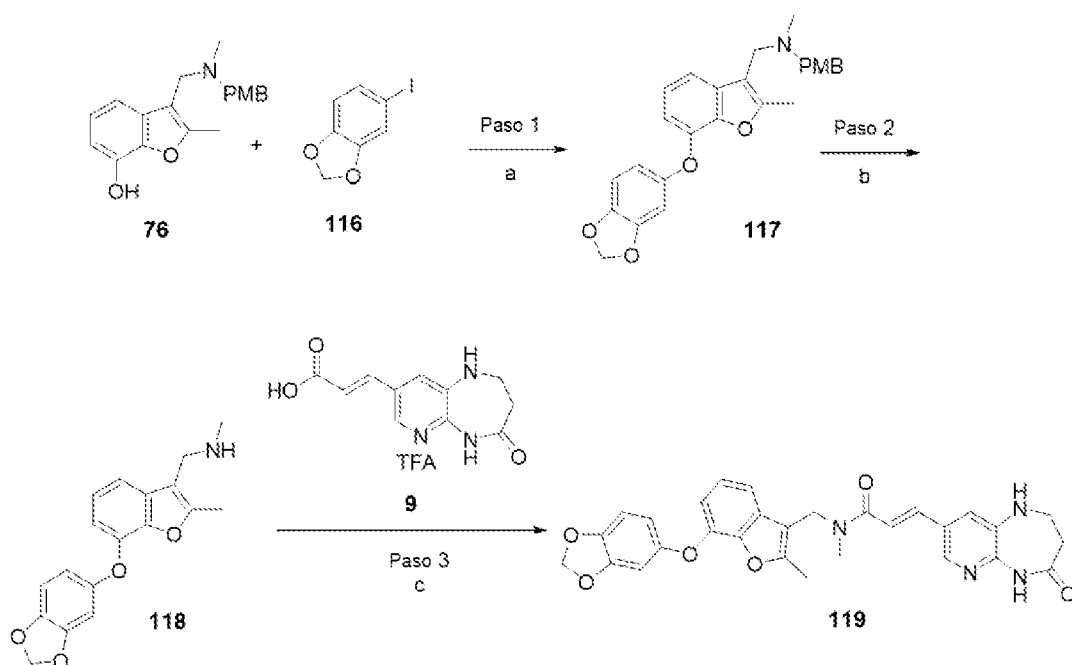
Paso 4. 8'-Bromo-3-hidroxi-1',2'-dihidrospiro[ciclobutan-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]diazepin]-4'(5'H)-ona (compuesto 114). A una disolución con agitación de ácido 1-(((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)metil)-3-hidroxiciclobutancarboxílico 113 (172 mg, 0,5 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,5 ml, 2,7 mmol) seguido por HATU (250 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. Luego, se añadió agua (4 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), secadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 114 como un sólido incoloro (30 mg, rendimiento del 17 %). R_t 1,20 min (método 1a); m/z 298/300 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ, ppm 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,28 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,85-2,66 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H).



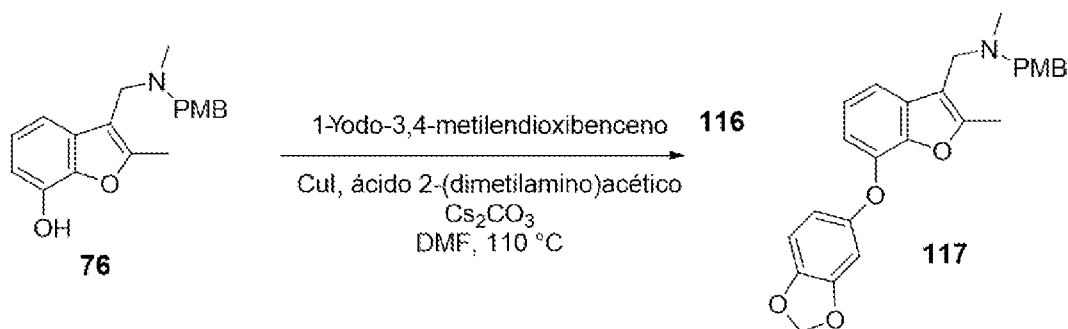
Paso 5. (E)-3-(3-Hidroxi-4'-oxo-1',2',4',5'-tetrahidrospiro[ciclobutan-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]diazepin]-8'-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 115). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (25 mg, 0,1 mmol), 8'-bromo-3-hidroxi-1',2'-dihidrospiro[ciclobutan-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]diazepin]-4'(5'H)-ona 114 (28 mg, 0,1 mmol), Bu₄NCl (3 mg, 9,4 μmol), [P(tBu)₃]Pd(croti)Cl (Pd-162) (4 mg, 9,4 μmol). El vial se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió 1,4-dioxano (2,5 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (41 μl, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 1 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se le añadió acetato de etilo (5 ml) y la disolución resultante se lavó con H₂O (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 115 como un sólido amarillo pálido (22 mg, 49 %). R_t 1,79 min (método 1a); m/z 447 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,33-7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,84 (s, 3H), 4,2_{1-4,03} (m, 1H), 3,41 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H).

Ejemplo 19. Síntesis de (E)-N-((7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 119) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.



Condiciones de Reacción: a) CuI, ácido 2-(dimetilamino)acético, Cs₂CO₃ DMF, 110 °C; b) cloroformiato de 1-cloroetilo, DCM, 0 °C a RT; c) HATU, DIPEA, DMF

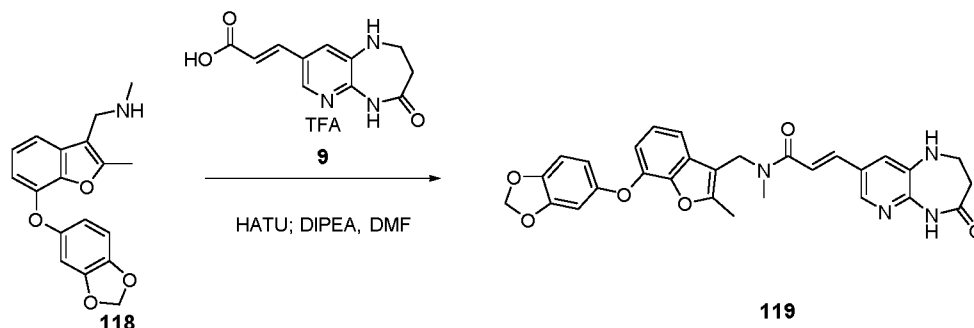


Paso 1. 1-(7-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina (compuesto 117). Una mezcla de 3-(((4-metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-ol 76 (150 mg, 0,48 mmol), 1-yodo-3,4-metilendioxi-benceno 116 (Fluorochem) (358 mg, 1,45 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (50 mg, 0,48 mmol),

yoduro de cobre (I) (92 mg, 0,48 mmol) y carbonato de cesio (942 mg, 2,89 mmol) se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 veces). Se añadió DMF (3 ml) y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, se vertió en agua (30 ml) y el producto bruto se extrajo en acetato de etilo (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía [(Amonio/MeOH 0,7 M)/DCM al 0-10 %] para producir el compuesto del título 117 como una goma amarillo transparente (85 mg, rendimiento del 38 %). R^t 1,69 min (método 1a) m/z 432 [M + H]⁺ (ES⁺).



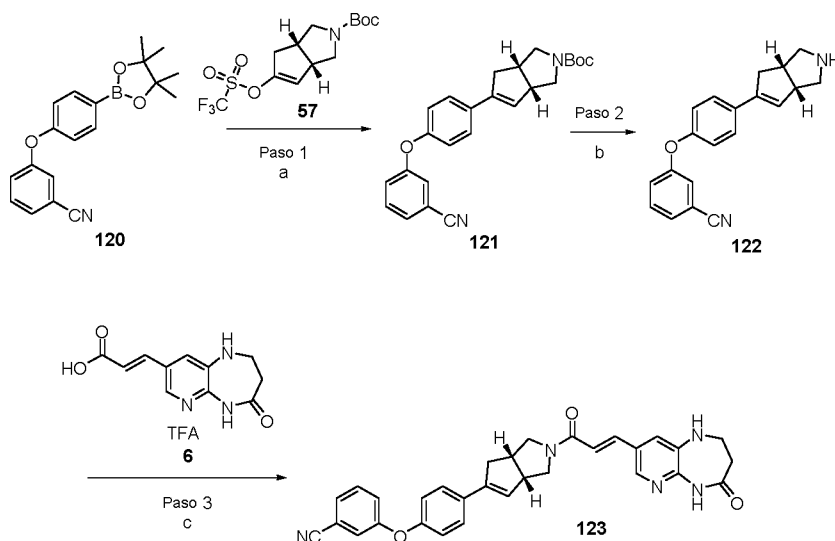
Paso 2. 1-(7-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxy)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina (compuesto 118). A una disolución de 1-(7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxy)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina 117 (85 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (0,031 ml, 0,29 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó alcanzar RT, luego agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se recogió en metanol (5 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT y la disolución se aplicó directamente a una columna SCX (1 g). La columna se lavó con metanol (10 ml) y el producto bruto se eluyó con disolución de amonio metanólico al 10 % (10 ml) para dar el compuesto del título 118 como un aceite amarillo (60 mg, rendimiento del 90 %). R^t 1,38 min (método 1a) m/z 281[M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 3. (E)-N-((7-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxy)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 119). A una disolución de 1-(7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxy)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina 118 (60 mg, 0,19 mmol), trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 9 (67 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (135 µl, 0,77 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (73 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió por medio de la adición de agua (10 ml). El sólido se recogió por medio de filtración y secado. El producto bruto fue inicialmente purificado por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 119 como un sólido amarillo pálido (CL-EM pureza 93 %). Esta sólido se purificó adicionalmente por medio de trituración con acetonitrilo (10 ml) seguido por trituración adicional con DMF (2 ml) y lavando el sólido recolectado con TBME (10 ml) para producir el compuesto del título 119 como un sólido amarillo pálido (14 mg, rendimiento del 13 %). R^t 2,12 min (método 1a) m/z 527[M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 9,14 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,44 (dd, J = 6,9, 3,5 Hz, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,20 (s, 1H). Todos los protones del CH₃ fueron opacados por el disolvente y el agua.

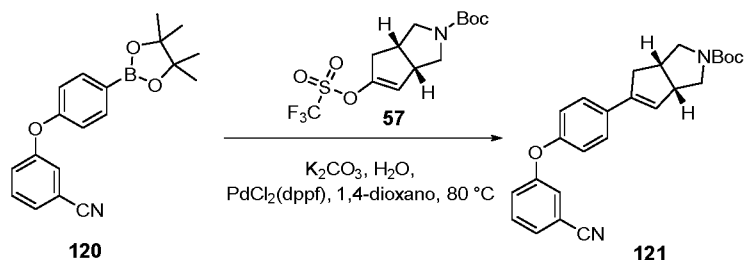
Ejemplo 20. Síntesis de 3-(4-((3R,6R)-2-((E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilil)-1,2,3,3r,4,6r-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 123) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

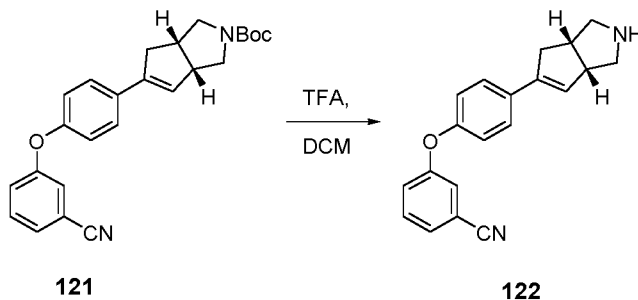


Condiciones de reacción: a) K_2CO_3 , H_2O , $PdCl_2(dppf)$, 1,4-dioxano, 80 °C; b) TFA, DCM; c) HATU, DIPEA, DMF

- 5 La síntesis de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 120) se notificó previamente por Abbott Laboratories-US2002/156081, 2002, A1. Este compuesto también está disponible comercialmente de Fluorochem (CAS: 330792-98-8).

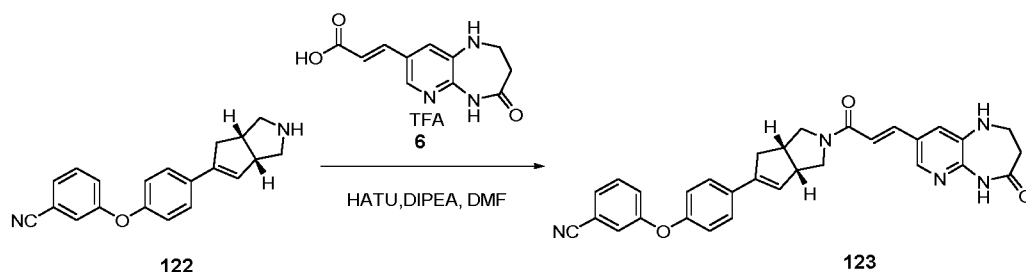


- 10 Paso 1. (3R,6R)-5-(4-(3-Cianofenoxi)fenil)-3,3,4,6r-tetrahidro-ciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 121). Una mezcla de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)benzonitrilo 120 (250 mg, 0,78 mmol), 5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,3,6,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo 57 (278 mg, 0,8 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (64 mg, 0,08 mmol), carbonato de potasio (323 mg, 2,3 mmol) y agua (1,5 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta RT, se filtró a través de Celite®, y se lavó con EtOAc (50 ml). La mezcla se evaporó luego a vacío para producir el compuesto del título 121 como un aceite marrón (396 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 2,86 min (método 1b); m/z 347 $[M + H-tBu]^+$ (ES^+).



- 20 Paso 2. 3-(4-(((3R,6R)-1,2,3,3a,4,6a-Hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 122). Se le añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) gota a gota a una disolución con agitación de 5-(4-(3-cianofenoxi)fenil)-3,3,6,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo 121 (313 mg, 0,8 mmol) en DCM (2,5 ml) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, luego el disolvente se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol (30 ml) y se aplicó a una columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml) y el producto

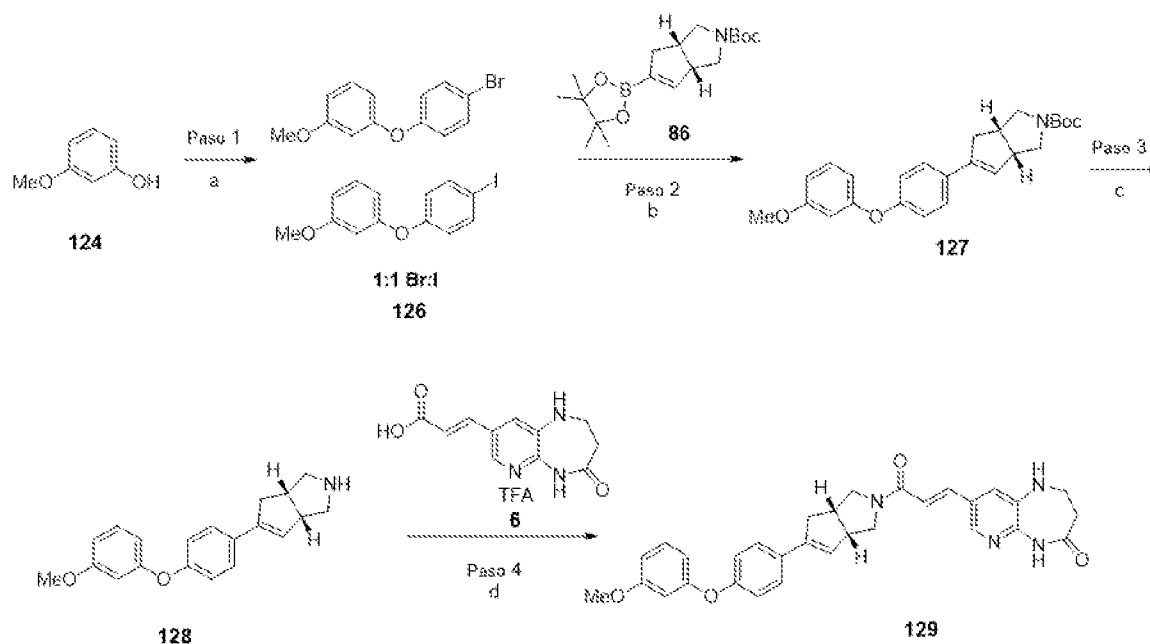
eluido con una disolución de amonio metanólico al 10 %. la mezcla se evaporó luego produciendo el compuesto del título 122 como un aceite amarillo (154 mg, rendimiento del 64 %). R^t 1,75 min (método 1b); m/z 303 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ , ppm 7,44-7,39 (m, 3H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,41 (s a, 1H).



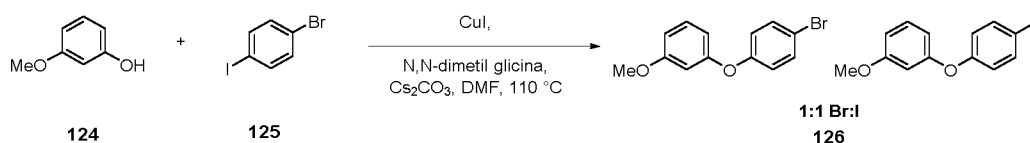
Paso 3. 3-(4-((3R,6R)-2-((E)-3-(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acriloyl)-1,2,3,3r,4,6r-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 122). Una suspensión de 3-(4-((3R,6R)-1,2,3,3r,4,6r-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo 122 (70 mg, 0,2 mmol), trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (76 mg, 0,2 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,20 ml, 1,2 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 10 min. Se le añadió HATU (88 mg, 0,2 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para producir el compuesto del título 123 como un sólido amarillo (87 mg, rendimiento del 72 %). R^t 2,08 min (método 1b); m/z 518 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 9,74 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 4H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 15,5 Hz, 9,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,00 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 3H).

Ejemplo 21. Síntesis de 8-((E)-3-((3R,6R)-5-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)-3,3r,4,6r-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 129) – ejemplo de referencia.

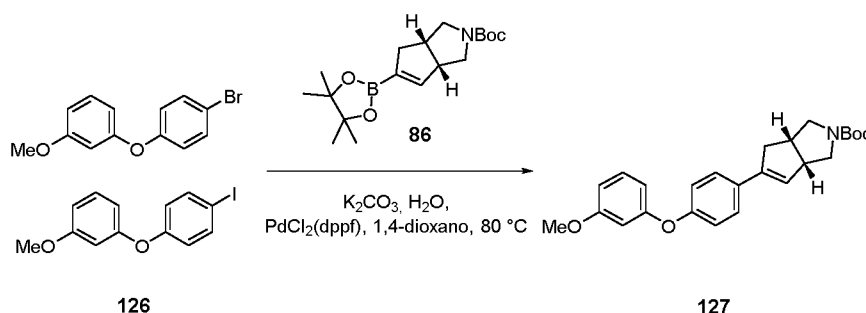
Esquema de síntesis general.

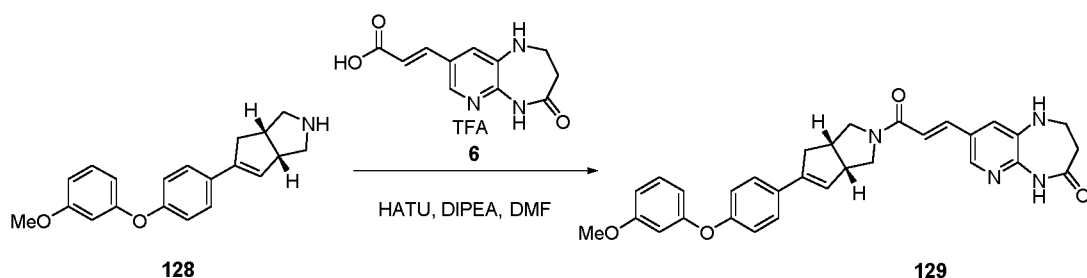


Condiciones de reacción: a) 1-bromo-4-iodobenceno **125**, CuI, N,N-dimetil glicina, CS_2CO_3 , DMF, 110 °C; b) K_2CO_3 , H_2O , $PdCl_2(dppf)$, 1,4-dioxano, 80 °C; c) TFA, DCM; d) HATU, DIPEA, DMF



Paso 1. 1-(4-Bromofenoxi)-3-metoxibenceno y 1-(4-yodofenoxi)-3-metoxibenceno (compuesto 126). Una mezcla de 1-bromo-4-yodobenceno 125 (Sigma Aldrich) (500 mg, 1,8 mmol), yoduro de cobre (I) (337 mg, 1,8 mmol), N,N-dimetilglicina (182 mg, 1,8 mmol), carbonato de cesio (2,30 g, 7,1 mmol) y 3-metoxifenol 124 (Sigma Aldrich) (0,19 ml, 1,8 mmol) se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 veces). Se le añadió DMF (10 ml) y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con EtOAc (50 ml) y luego evaporada hasta sequedad. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano 0-10 %) para producir una mezcla del compuesto del título 126 como un aceite oscuro (338 mg, rendimiento del 53 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ, ppm 7,66-7,62 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 3H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,71 (ddt, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz, 1,3 Hz, 2H), 6,60 (dq, J = 9,4 Hz, 1,3 Hz, 4H), 3,81 (s, 6H).

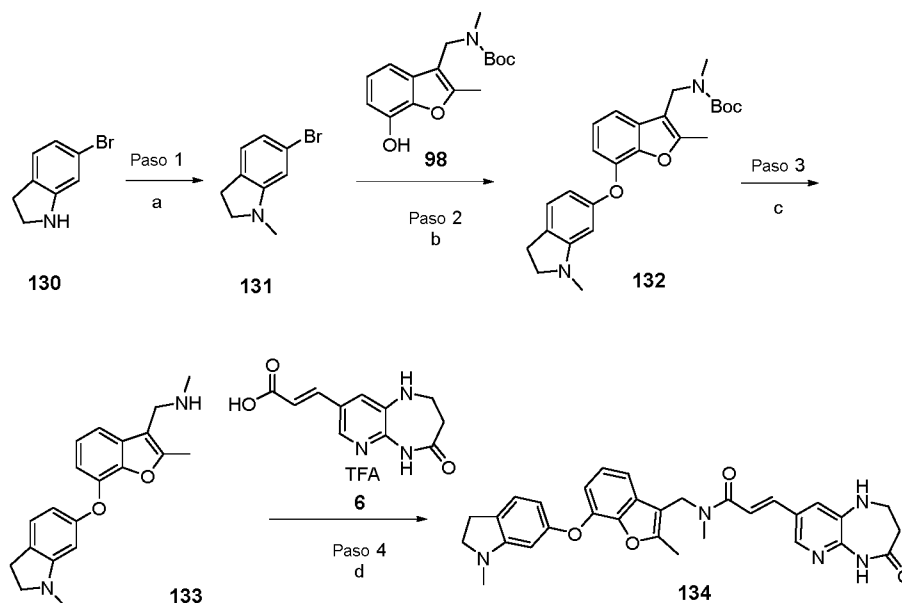




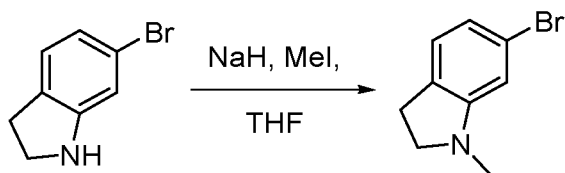
Paso 4. (3rS,6rR)-5-(4-(3-Metoxifenoxi)fenil)-1,2,3,3r,4,6r-hexahidrociclopenta[c]pirrol (compuesto 129). Una suspensión de (3rS,6rR)-5-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)-1,2,3,3r,4,6r-hexahidrociclopenta[c]pirrol 128 (70 mg, 0,3 mmol), trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (75 mg, 0,3 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,2 ml, 1,2 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó durante 10 min. Se le añadió HATU (87 mg, 0,3 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para producir el compuesto del título 129 como un sólido amarillo (86 mg, rendimiento del 70 %). R^1 2,19 min (método 1b); m/z 523 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 9,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,59-6,58 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,14-6,13 (m, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 3,99 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,73 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,42 (td, $J = 6,1$ Hz, 3,4 Hz, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,61 (dt, $J = 10,9$ Hz, 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 22. Síntesis de (E)-N-metil-N-((2-metil-7-((1-metilindolin-6-il)oxi)benzofuran-3-il)metil)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 134) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

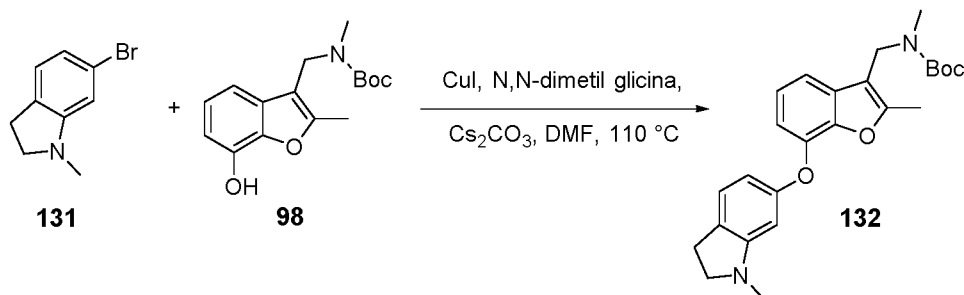


Condiciones de reacción: a) NaH, MeI, THF, 0 °C; b) Cul, N,N-dimetil glicina, CS_2CO_3 , DMF, 110 °C; c) TFA, DCM; d) HATU, DIPEA, DMF

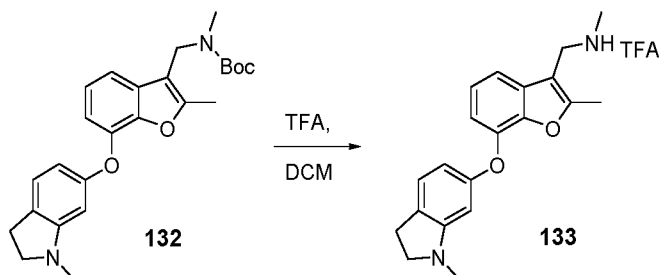


Paso 1. 6-Bromo-1-metilindolina (compuesto 131). Se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,15 g, 3,8 mmol) en porciones pequeñas a una disolución con agitación de 6-bromoindolina 130 (0,5 g, 2,5 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se le añadió iodometano (0,2 ml,

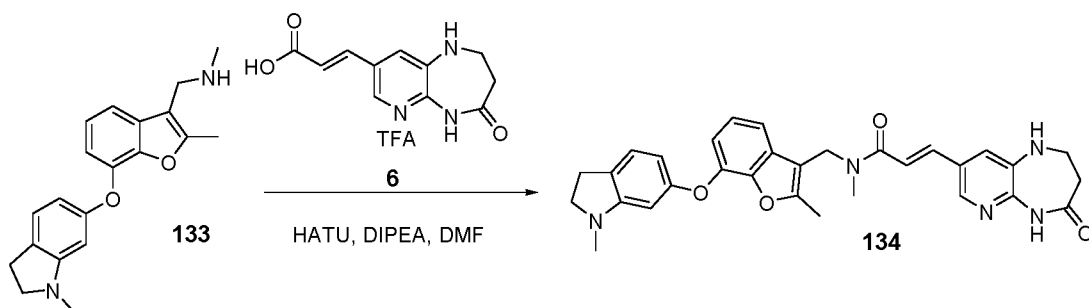
2,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante el fin de semana luego se heló hasta 0 °C y se extinguió por la adición de NH₄Cl saturado (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con MgSO₄, y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano 0-20 %) para producir el compuesto del título 131 como un aceite marrón (0,44 g, 76 %). R^t 2,39 min (método 1a) m/z 212/214 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 6,97-6,91 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 7,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H).



Paso 2. Metil((2-metil-7-((1-metilindolin-6-il)oxi)benzofuran-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 132). se le añadió DMF (5 ml) a una mezcla de Cs₂CO₃ (0,67 g, 2,1 mmol), 6-bromo-1-metilindolina 131 (Fluorochem) (0,4 g, 1,9 mmol), ((7-hidroxi-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo 98 (0,15 g, 0,5 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (0,05 g, 0,5 mmol) y CuI (0,1 g, 0,5 mmol) bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 16 h, luego la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT. La mezcla bruta se cargó seca sobre Celite® y se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 132 como un aceite incoloro (41 mg, rendimiento del 19 %). R^t 3,02 min (método 1a) m/z 423 [M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 3. Trifluoroacetato de N-metil-1-(2-metil-7-((1-metilindolin-6-il)oxi)benzofuran-3-il)metanamina (compuesto 133). Se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota a una disolución con agitación de metil((2-metil-7-((1-metilindolin-6-il)oxi)benzofuran-3-il)metil)carbamato de terc-butilo 132 (0,04 g, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) a RT. La reacción se agitó durante 30 min, luego se concentró a vacío para producir el compuesto del título 133 como un aceite marrón que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 2,02 min (método 1a) m/z 323 [M + H]⁺ (ES⁺).

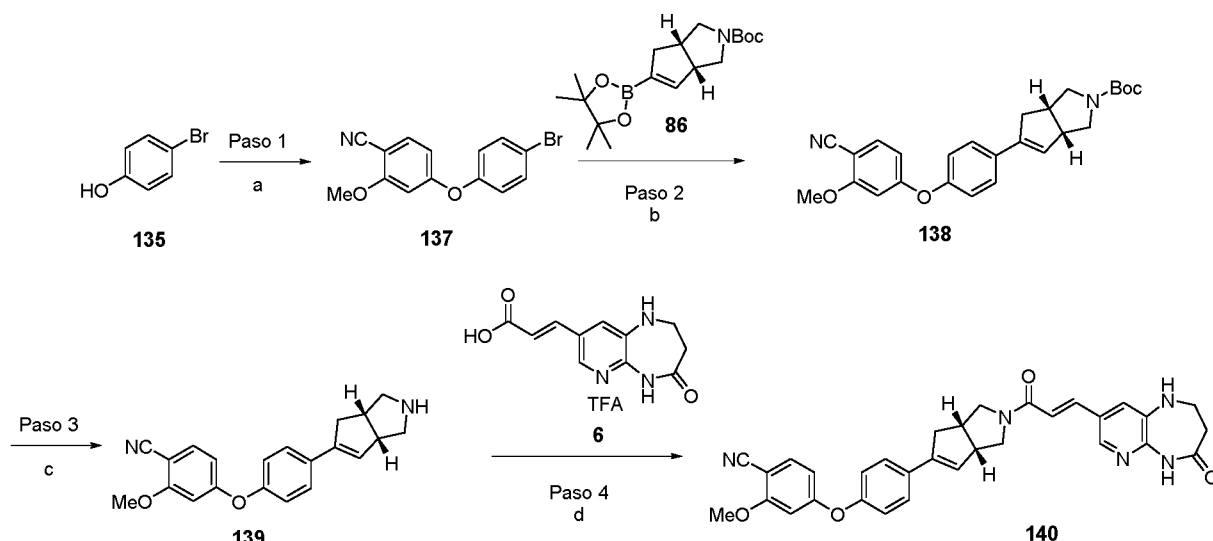


Paso 4. (E)-N-Metil-N-((2-metil-7-((1-metilindolin-6-il)oxi)benzofuran-3-il)metil)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 134). Se le añadió DIPEA (0,5 ml, 2,9 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de trifluoroacetato de N-metil-1-(2-metil-7-((1-metilindolin-6-il)oxi)benzofuran-3-il)metanamina 133 (0,07 g, 0,2 mmol) y trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (0,06 g, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) a RT. La reacción se agitó durante 10 min, luego se le añadió HATU (0,08 g, 0,2 mmol) y se agitó la reacción durante 2 h. La masa de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM 0-3

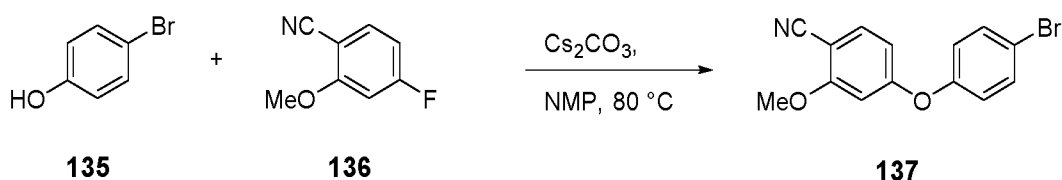
%) para producir el compuesto del título 134 como un sólido amarillo pálido (20 mg, rendimiento del 23 %). R^t 2,13 min (método 1a) m/z 538 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6): δ , ppm 9,14 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 6,95 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,21-6,13 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,33 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,87 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 23. Síntesis de 2-metoxi-4-(4-((3*r*S,6*r*R)-2-((*E*)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-8-il)-acrilil)-1,2,3,4,6*r*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 140) – ejemplo de referencia.

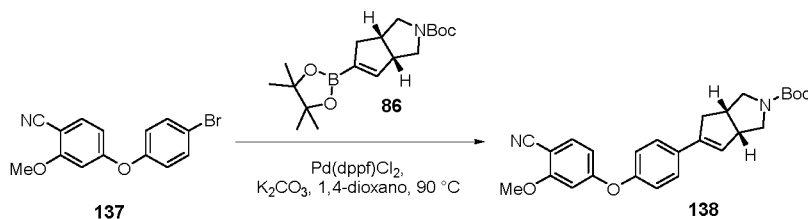
Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) 4-Fluoro-2-metoxibenzonitrilo **136**, CS_2CO_3 , NMP, 80 °C; b) $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3 , 1,4-dioxano, 90 °C; c) TFA, DCM; d) HATU, DIPEA, DMF

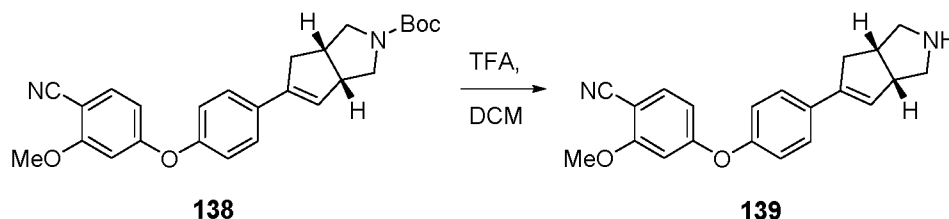


Paso 1. 4-(4-Bromofenoxi)-2-metoxibenzonitrilo (compuesto 137). Una mezcla de 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo **136** (Fluorochem) (1 g, 6,6 mmol), 4-bromofenol **135** (1,37 g, 7,94 mmol) y CS_2CO_3 (6,47 g, 19,9 mmol) en N-metil-2-pirrolidón (20 ml) se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y se vertió sobre agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se pasaron a través de una frita hidrófoba, y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título **137** como un aceite incoloro transparente que se cristalizó en reposo (2,02 g, rendimiento del 70 %). R^t 2,56 min (método 1a) m/z 304/306 $[M + H]^+$ (ES^+).

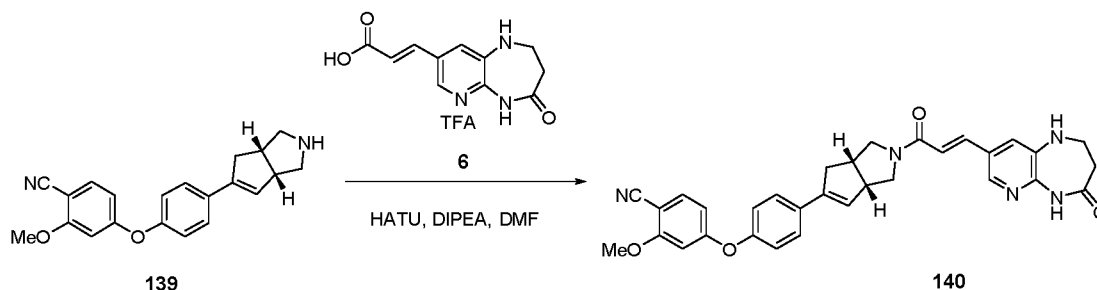


Paso 2. (3*r*S,6*r*R)-5-(4-(4-Ciano-3-metoxifenoxi)fenil)-3,3*r*,4,6*r*-tetrahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo (compuesto **138**). Una mezcla de 4-(4-bromofenoxi)-2-metoxibenzonitrilo **137** (0,18 g, 0,6 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,3*r*,6,6*r*-tetrahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*r*R,6*r*S)-terc-butilo **86**

(0,2 g, 0,6 mmol), K_2CO_3 (0,25 g, 1,8 mmol) en agua (1 ml) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,05 g, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó con nitrógeno y luego con agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 138 como un aceite incoloro espeso (0,23 g, rendimiento del 73 %). R^t 2,93 min (método 1a) m/z 377 $[M + H-tBu]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ , ppm 7,51-7,44 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 3H), 3,12 (dd, $J = 11,0$ Hz, 6,9 Hz, 1H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,62 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).



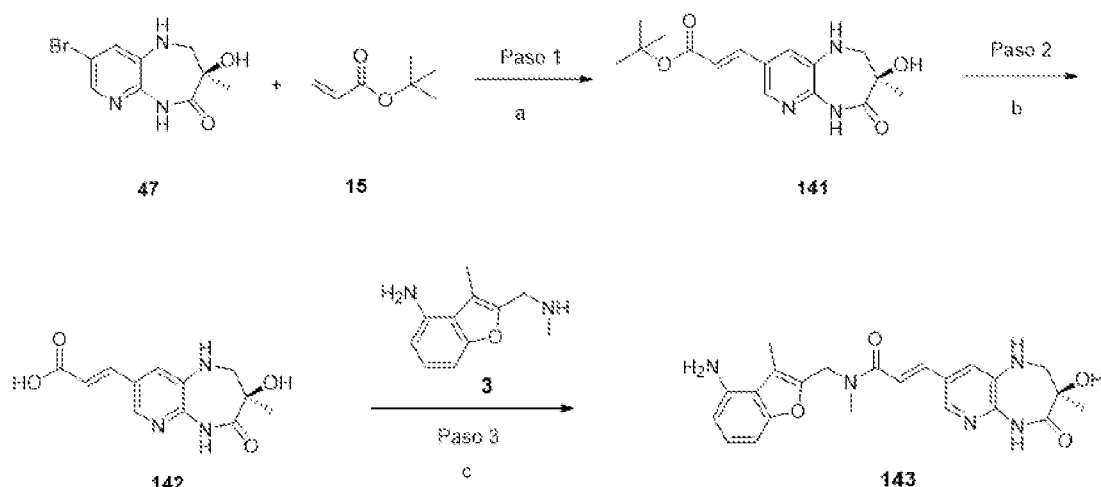
Paso 3. 4-(4-((3*r*S,6*r*R)-1,2,3,3*r*,4,6*r*-Hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)-2-metoxibenzonitrilo (compuesto 139). A una disolución con agitación de (3*r*R,6*r*S)-terc-butyl 5-(4-(4-ciano-3-metoxifenoxi)fenil)-3,3*r*,6,6*r*-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato 138 (0,23 g, 0,5 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente a vacío. El aceite resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y se aplicó a una columna SCX. La columna se lavó con metanol (5 ml) y el producto se eluyó con amonio metanólico al 10 % (5 ml) para producir el compuesto del título 139 como un sólido cristalino incoloro (0,1 g, 56 %). R^t 1,50 min (método 1a) m/z 333 $[M + H]^+$ (ES^+).



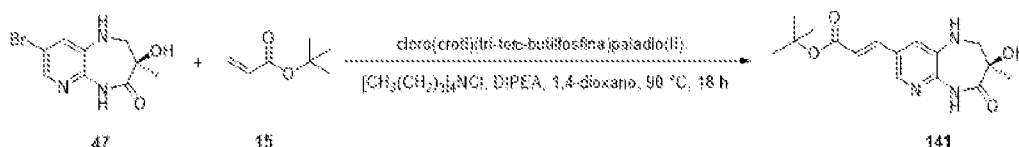
Paso 4. 2-Metoxi-4-(4-((3*r*S,6*r*R)-2-((*E*)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-8-il)acrilil)-1,2,3,3*r*,4,6*r*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 140). A una disolución con agitación de 4-(4-((3*r*S,6*r*R)-1,2,3,3*r*,4,6*r*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)-2-metoxibenzonitrilo (0,1 g, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió trifluoroacetato de ácido (*E*)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-8-il)acrilico (75 mg, 0,32 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,26 ml, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 min y se le añadió HATU (0,1 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se le añadió agua (2 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 × 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 × 5 ml), salmuera (5 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a vacío. El sólido bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 140 como un sólido amarillo (0,1 g, rendimiento del 62 %). R^t 2,11 min (método 1a) m/z 548 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 9,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,3$, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,53 (ddd, $J = 8,5$ Hz, 6,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,20 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 0,5H), 3,90-3,76 (m, 4H), 3,70 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 3,67-3,48 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,20-2,92 (m, 3H), 2,70-2,57 (m, 3H) (rotámeros).

Ejemplo 24. Síntesis de (*R,E*)-*N*-((4-amino-3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-8-il)-*N*-metilacrilamida (compuesto 143).

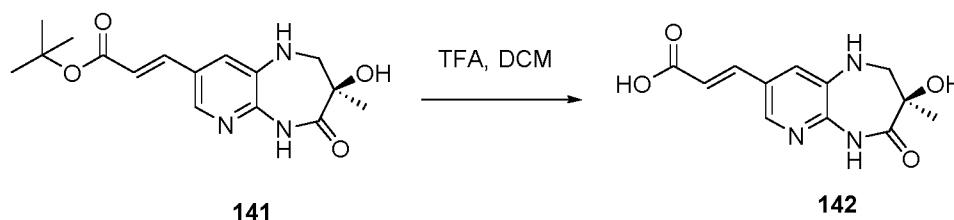
Esquema de síntesis general



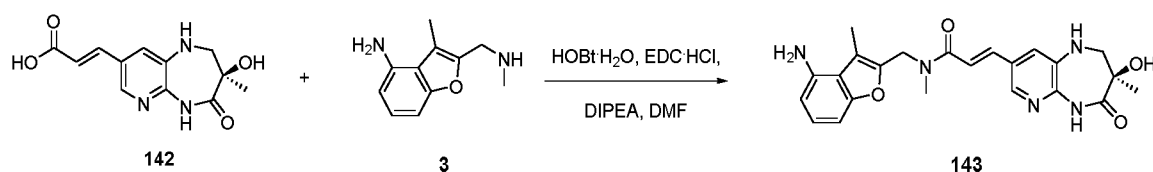
Condiciones de reacción: a) Cloro(crotil)(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(II), $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NCl}]$, DIPEA, 1,4-dioxano, 90 °C, 18 h; b) TFA, DCM, 0 °C a RT; c) HOBT·H₂O, EDC·HCl, DIPEA, DMF



Paso 1. (R,E)-3-(3-Hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilato de *tert*-butilo (compuesto 141). Se cargó un vial de matraz con (R)-8-bromo-3-hidroxi-3-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona 47 (ChiralTek; quiralidad asignada arbitrariamente; 2,0 g, 7,2 mmol), *n*-Bu₄NCl (0,240 mg, 0,86 mmol), cloro(crotil)(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(II) (0,144 g, 0,36 mmol) y se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 minutos. Luego, se añadió acrilato de *tert*-butilo 15 (1,57 ml, 10,8 mmol), 1,4-dioxano (52 ml) y DIPEA (2,45 ml, 14,4 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 18 h y se enfrió hasta RT. La masa de reacción se filtró usando filtros de 0,22 µm, se lavó con MeCN y se concentró hasta sequedad a vacío. Se le añadió acetonitrilo al material bruto, soncó y filtró el precipitado amarillo para producir 141 (2,1 g, 6,5 mmol, rendimiento del 91,3 %) como un sólido amarillo. *R*_f 1,45 min; CL-EM: *m/z*: 321,3 [*M* + *H*]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ, ppm 9,97 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,15 (d, *J* = 53,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,23 (s, 3H).



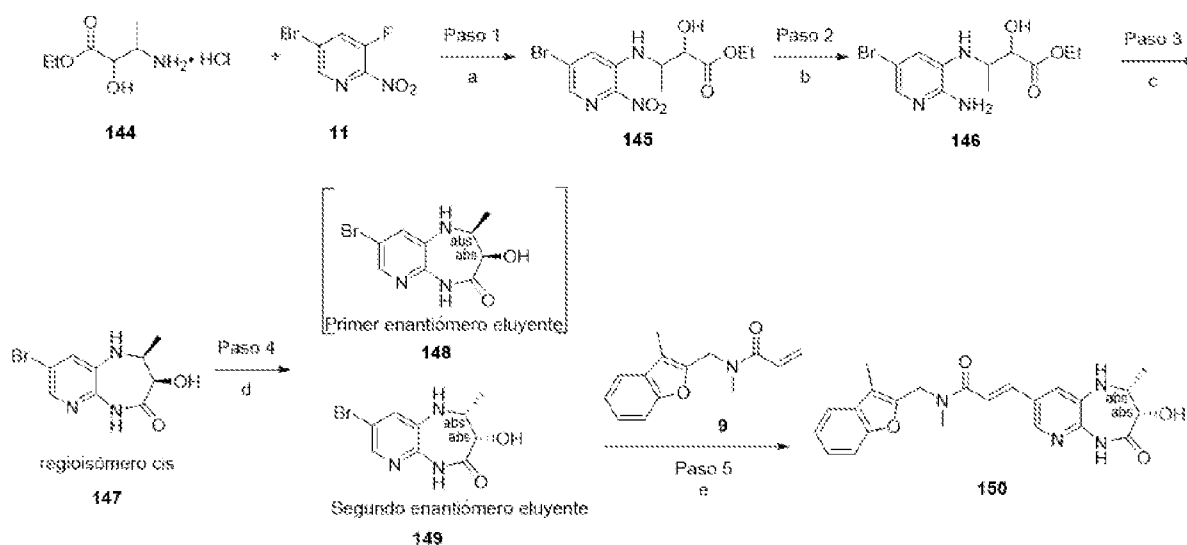
Paso 2. Ácido (R,E)-3-(3-Hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico (compuesto 142). A una disolución de (R,E)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilato de *tert*-butilo 141 (0,364 g, 1,03 mmol) en DCM (9,1 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,117 g, 1,03 mmol) a 0 °C. Después de completar la reacción (control con UPLC-EM) se eliminaron todos los disolventes a vacío. Luego, se le añadió DCM y la mezcla resultante se añadió sobre Et₂O helado. El filtrado amarillo se filtró y se lavó con Et₂O para producir el compuesto del título 142 (0,287 g, 1,09 mmol, rendimiento del 106 %) como un sólido amarillo. *R*_f 0,68 min; CL-EM: *m/z*: 264,2 [*M* + *H*]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ, ppm 12,39 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 3,23-3,09 (m, 3H), 1,23 (s, 3H).



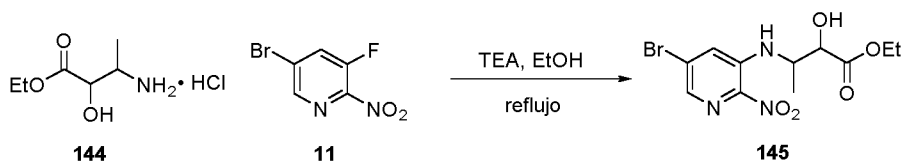
Paso 3. (E)-N-[(4-Amino-3-metil-benzofuran-2-il)metil]-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il]-N-metil-prop-2-enamida (compuesto 143). En un vial para microonda cubierto con papel aluminio, se disolvió una mezcla de ácido (E)-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il]prop-2-enoico 142 (35 mg, 0,13 mmol) y 3-metil-2-(metilaminometil)benzofuran-4-amina 3 (42,93 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,22 ml). Se añadió HOBT·H₂O (31,83 mg, 0,20 mmol) y EDC·HCl (39,84 mg, 0,20 mmol) a la mezcla de reacción y después de 2 minutos de agitación a temperatura ambiente, se le añadió DIPEA (0,08 ml, 0,46 mmol). La mezcla resultante se agitó en la oscuridad durante la noche a temperatura ambiente. La masa de reacción se diluyó con acetonitrilo, no se observó precipitación, pero después de algunos minutos adicionales, se encontró un sólido muy delgado. La mezcla se diluyó con DMF y purificó con HPLC preparativa y liofilizó para dar 143 (25,7 mg, 0,0575 mmol, rendimiento del 43,72 %) como un sólido amarillo. R^t 1,11 min; CL-EM: m/z: 436,4 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,93 (s, 1H), 7,98 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,46-7,31 (m, 2,5H), 7,10-7,00 (m, 0,5H), 6,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 6,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,27-6,22 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,17 (s a, 2H), 4,83 (s, 0,8H, rotámero), 4,69 (s, 1,2H, rotámero), 3,23-3,07 (m, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,46-2,38 (m, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 25. Síntesis de (E)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 150).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) TEA, EtOH, reflujo; b) Fe, NH₄Cl, EtOH, H₂O, reflujo; c) NaH, THF, 0 °C a RT; d) Sep quiral; e) Pd 162, MeNCy₂, NBu₄Cl, 1,4-dioxano, 80 °C.

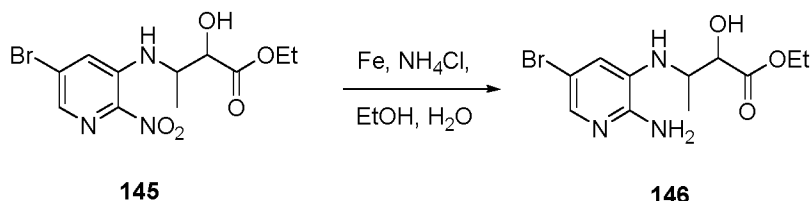


Paso 1. 3-((5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-butanoato de etilo (compuesto 145). Se añadió TEA (2,8 ml, 20,1 mmol) a una disolución con agitación de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (1,1 g, 5,0 mmol) y etil 3-amino-2-hidroxi-butanoato clorhidrato 144 (0,9 g, 4,9 mmol) en EtOH (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT luego se concentró a vacío y el material bruto se purificó con cromatografía en columna (DCM, luego MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el diastereómero 1 como un sólido

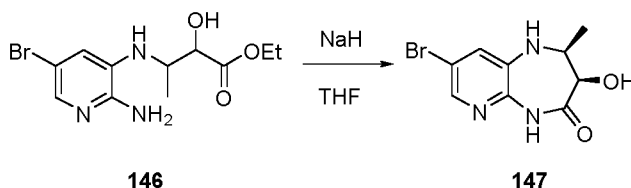
amarillo (0,55 g, 32 %) y diastereómero 2 como un aceite amarillo (0,50 g, 26 %) junto con una porción adicional que contenía ambos diastereómeros en forma de un aceite amarillo (0,22 g, 13 %).

Diastereómero 1: R^t 1,76 min (método 1a) m/z 348/350 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,24 (dd, $J = 4,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,24 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Diastereómero 2: R^t 1,80 min (método 1a) m/z 348/350 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 8,01 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 5,9$ Hz, 4,2 Hz, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

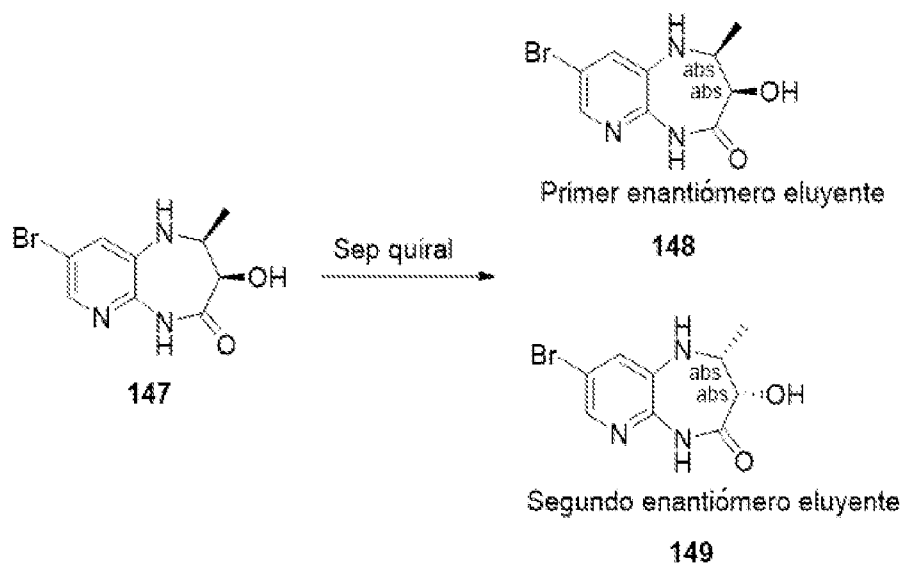


Paso 2. 3-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxibutanoato de etilo (compuesto 146). Una mezcla de 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-hidroxibutanoato de etilo 145 (diastereómero 1) (0,55 g, 1,6 mmol), polvo de hierro (0,71 g, 12,6 mmol) y cloruro de amonio (0,34 g, 6,3 mmol) en una mezcla disolvente de EtOH (50 ml) y H_2O (10 ml), se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se cargó seca en sobre Celite® y se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 0-100 %) para generar el producto deseado 146 como un sólido marrón (0,28 g, 56 %). R^t 0,99 min (método 1a) m/z 318/320 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 7,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,46 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 6,7$ Hz, 3,4 Hz, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 1H), 1,21-1,05 (m, 6H).



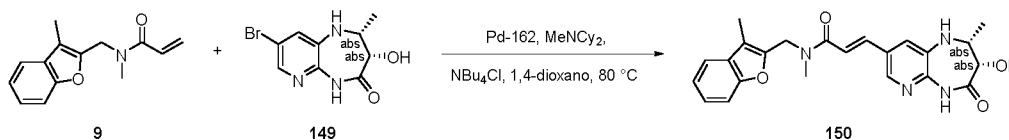
Paso 3. 8-Bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 147). Se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,2 g, 5,00 mmol) en pequeñas porciones a una disolución con agitación de 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxibutanoato de etilo 146 (1,0 g, 3,14 mmol) en THF (5,0 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 4 h. La reacción se extinguió por medio de la adición cuidadosa de NH_4Cl (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 100 ml), secadas con $MgSO_4$, concentradas a vacío y purificadas por medio de cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 0-50 %) para generar el producto deseado 147 como un sólido marrón (0,34 g, 37 %). R^t 1,18 min (método 1a) m/z 272/274 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 10,23 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 4,8$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 3,79-3,65 (m, 1H), 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Separación quiral del compuesto 147.



Paso 4. (2S,3R)-8-Bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 148) y (2R,3S)-8-bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 149). Los enantiómeros se separaron por medio de HPLC prep quiral usando una columna Chiralpak® IC (Daicel Ltd.) (2 x 25 cm), velocidad de flujo 13,5 ml min⁻¹ que eluía con una mezcla de etanol en heptano al 10 % + dietilamina al 0,2 %, detección UV a 254 nm. Las muestras se cargaron en la columna por medio de una bomba de dilución en la columna, bombeando etanol (1,5 ml min⁻¹) por la duración de la ejecución, dando una velocidad de flujo combinada de 15 ml min⁻¹. La quiralidad se asignó arbitrariamente.

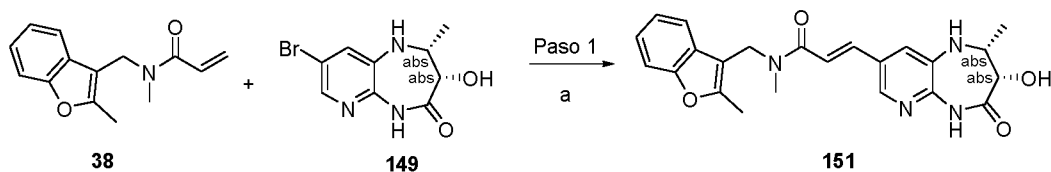
Primer enantiómero eluyente (compuesto 148). R^t 9,6 min (método 4b). Segundo enantiómero eluyente (compuesto 149). R^t 13,5 min (método 4b).



Paso 5. (E)-3-((2R,3S)-3-Hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 150). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (42 mg, 0,18 mmol), (2R,3S)-8-bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 149 (50 mg, 0,18 mmol), NBu₄Cl (5,0 mg, 0,02 mmol) y [P(tBu)₃]Pd(crotil)Cl (Pd-162) (7,0 mg, 0,02 mmol) y el vial se evacuó y se rellenó con N₂ tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (5,0 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (79 µl, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante ~16 h. La reacción se dejó enfriar hasta RT, se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se lavó con isohexano. El material bruto luego se purificó por medio de cromatografía en columna (MeOH/DCM 0-3 %) para generar el producto deseado como un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió parcialmente en MeCN y se le añadió agua hasta que el producto precipitara. El precipitado se recogió por filtración y se secó azeotrópicamente con MeCN (2 x 2 ml) para generar el producto deseado 150 como un sólido amarillo pálido (35 mg, 45 %). R^t 1,83 min (método 1a) m/z 421 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 9,80 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,12 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,76 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 4,7 Hz, 3,4 Hz, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 26. Síntesis de (E)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 151).

Esquema de síntesis general.

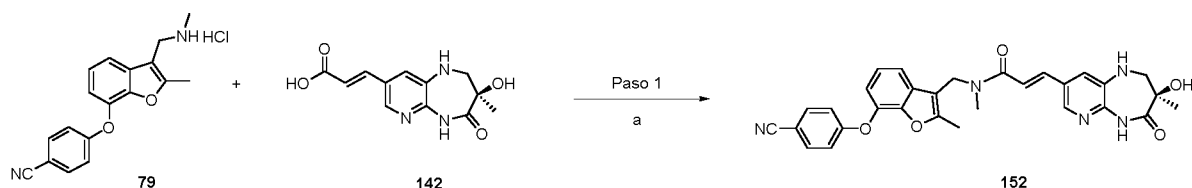


Condiciones de reacción: a) Pd-162, MeNCy₂, NBu₄Cl, 1,4-dioxano, 80 °C.

Paso 1. (E)-3-((2R,3S)-3-Hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida (compuesto 151). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida 38 (42 mg, 0,18 mmol), (2R,3S)-8-bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 149 (50 mg, 0,18 mmol), NBu₄Cl (5,0 mg, 0,02 mmol) y [P(tBu)₃]Pd(crot)Cl (Pd-162) (7,0 mg, 0,02 mmol) y el vial se evacuó y se rellenó con N₂ tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (5,0 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (79 µl, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y con agitación durante 3 h. La reacción se dejó enfriar hasta RT. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se lavó con isohexano. El material bruto luego se purificó por medio de cromatografía en columna (MeOH/DCM 0-3 %) para generar el producto deseado como un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió parcialmente en MeCN y se le añadió agua hasta que el producto precipitara. El precipitado se recogió por filtración y se secó azeotrópicamente con MeCN (2 × 2 ml) para generar el producto deseado 151 como un sólido amarillo pálido (14 mg, 17 %). R^t 1,80 min (método 1a) m/z 421 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 9,80 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,80-4,73 (m, 3H), 4,21 (dd, J = 4,7 Hz, 3,4 Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,00 (s, 3H – opacado por el pico del disolvente), 2,50 (s, 3H, - opacado por el pico del disolvente), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 27. Síntesis de (R,E)-N-((7-(4-cianofenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 152).

Esquema de síntesis general.

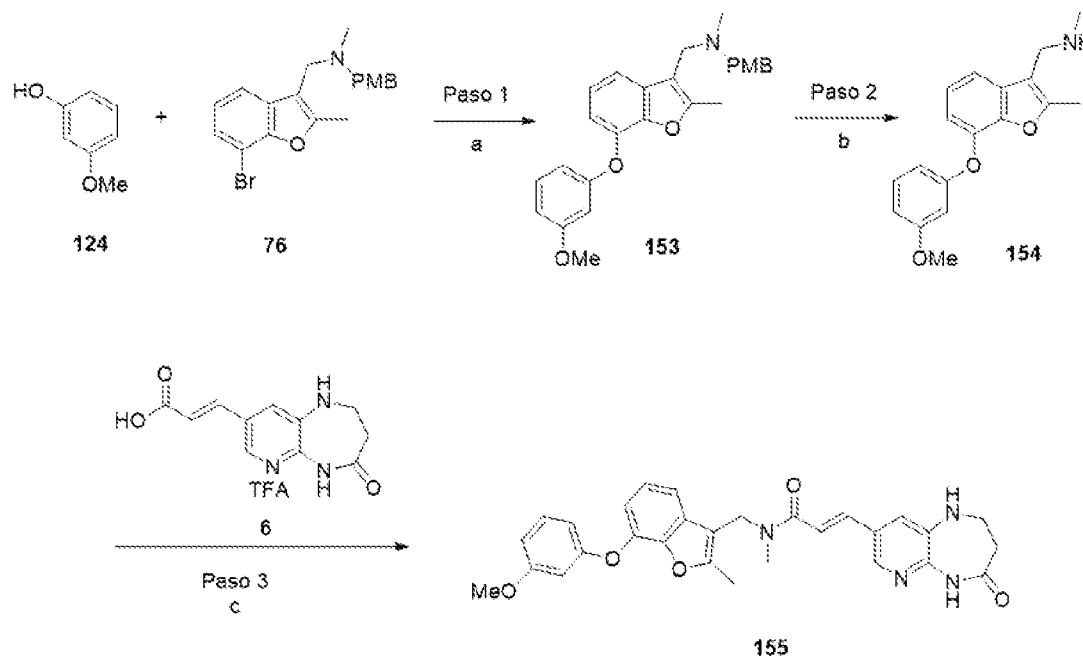


Condiciones de reacción: a) HOBt·H₂O, EDC·HCl, DIPEA, DMF

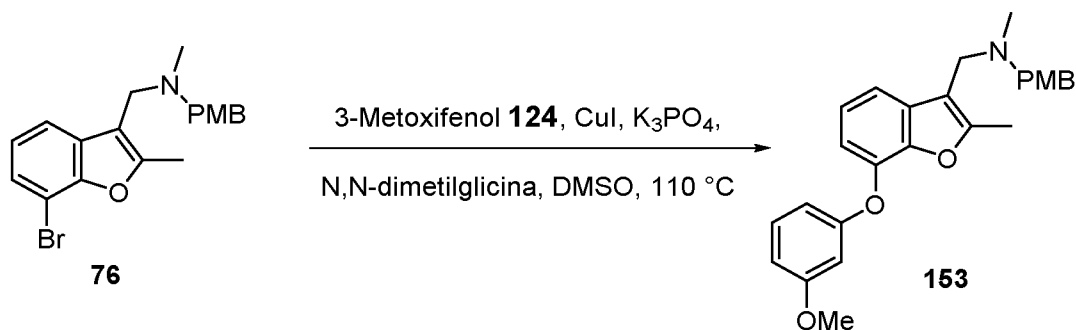
Paso 1. Se obtuvo (R,E)-N-((7-(4-cianofenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 152) a partir de la amina 79 y el ácido 142 como un sólido amarillo en una reacción de acoplamiento amina a amida estándar descrita por ejemplo para el compuesto 143 (pureza = 95 %; rendimiento = 38 %). R^t 1,72 min; CL-EM: m/z: 538,5 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,93 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,57-7,19 (m, 4H), 7,15-6,99 (m, 4H), 6,24 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,91 (s, 0,3H, rotámero), 4,76 (s, 1,7H, rotámero), 3,22-3,09 (m, 2H), 3,07 (s, 2,3H, rotámero), 2,87 (s, 0,7H, rotámero), 2,48 (s, 3H, parcialmente bajo el pico de DMSO), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 28. Síntesis de (E)-N-((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 155) – ejemplo de referencia.

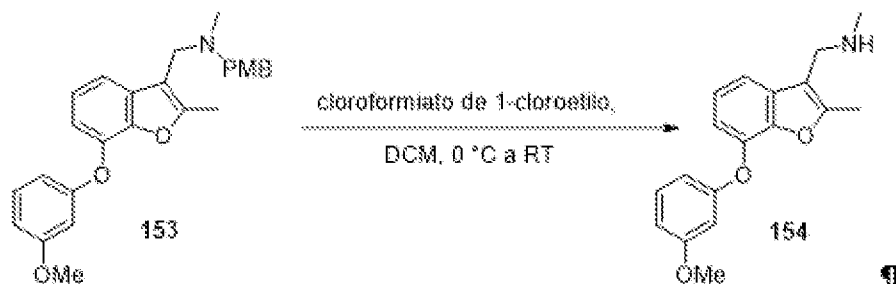
Esquema de síntesis general.



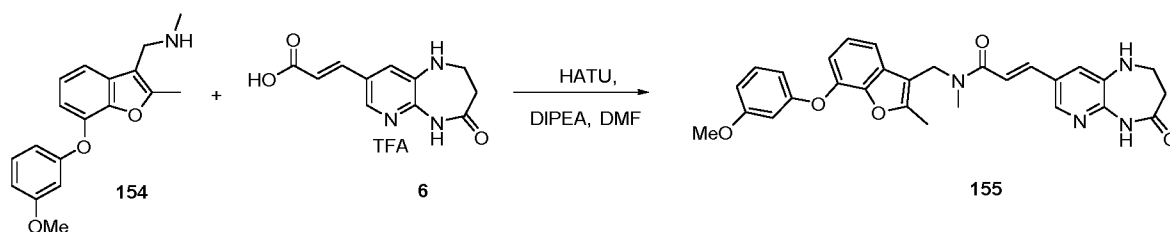
Condiciones de reacción: a) N,N-Dimetilglicina, CuI, K₃PO₄, DMSO, 110 °C; b) cloroformiato de 1-cloroetililo, DCM, 0 °C a RT; c) HATU, DIPEA, DMF



- 5 Paso 1. N-(4-Metoxibencil)-1-(7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina (compuesto 153). Una mezcla de 1-(7-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina 76 (200 mg, 0,53 mmol), 3-metoxifenol 124 (Sigma-Aldrich) (80 mg, 0,64 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (11 mg, 0,11 mmol), yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmol) y fosfato de potasio tribásico (230 mg, 1,1 mmol) se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 x). Se le añadió DMSO (2 ml) y se calentó la mezcla a 110 °C durante la noche. Se añadieron alícuotas adicionales de yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmol) y 3-metoxifenol 124 (80 mg, 0,64 mmol) y se continuó el calentamiento por otras 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó con salmuera (20 ml). La mezcla bruta se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/iso-hexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 153 como un aceite naranja claro (103 mg, 43 %). R_t 1,76 min (método 1a) m/z 418 [M + H]⁺ (ES⁺).
- 10
- 15

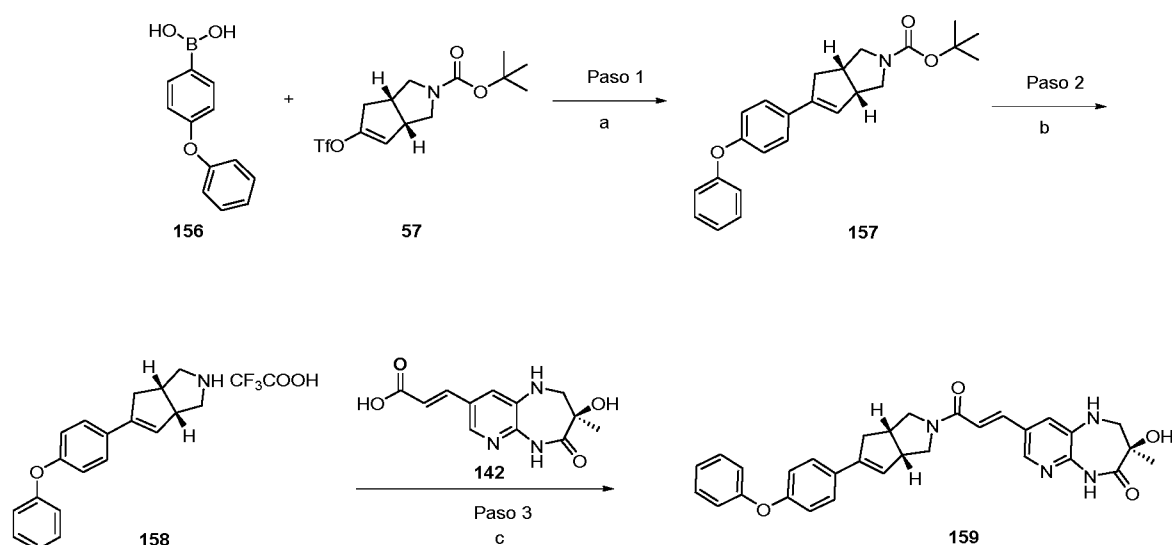


Paso 2. 1-(7-(3-Metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina (compuesto 154). A una disolución helada de N-(4-metoxibencil)-1-(7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina 153 (100 mg, 0,24 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,031 ml, 0,29 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara RT y se agitó durante otros 20 minutos adicionales, luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en metanol (4 ml) y se aplicó a una columna SCX (2 g). La columna se lavó con metanol (20 ml) y el producto eluido con una disolución de amonio metanólico al 10 % (10 ml) para dar el compuesto del título 154 como una goma incolora (42 mg, 47 %), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 1,40 min (método 1b) m/z 267 $[M - NHCH_3]^+$ (ES^+).

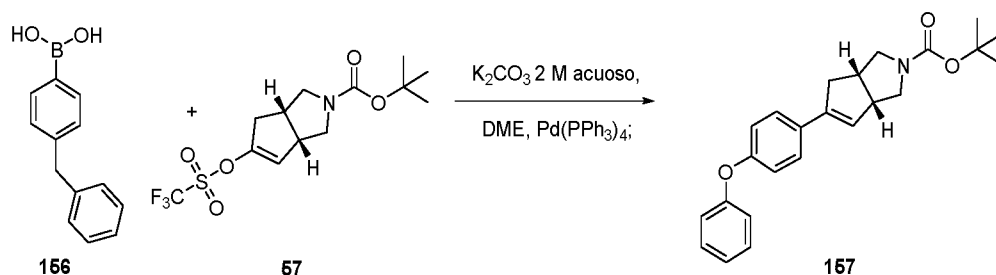


Paso 3. (E)-N-((7-(3-Metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 155). A una disolución de 1-(7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina 154 (40 mg, 0,11 mmol), trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 6 (31 mg, 0,09 mmol) y DIPEA (78 μ l, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (41 mg, 0,11 mmol) y se agitó la mezcla a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió por medio de la adición agua (10 ml) y el sólido se recogió y se recogió. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 155 como un sólido amarillo pálido (25 mg, 54 %). R^t 2,17 min (método 1a) m/z 513 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 363 K): δ , ppm 9,13 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,9 Hz, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 8,3 Hz, 2,4 Hz, 0,8 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,1 Hz, 2,3 Hz, 0,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

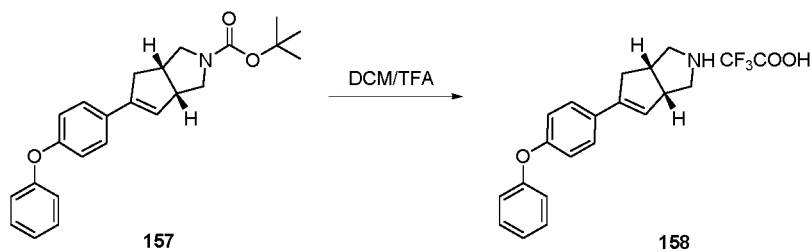
Ejemplo 29. Síntesis de (R)-3-hidroxi-3-metil-8-((E)-3-oxo-3-((3aS,6aR)-5-(4-fenoxifenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 159).



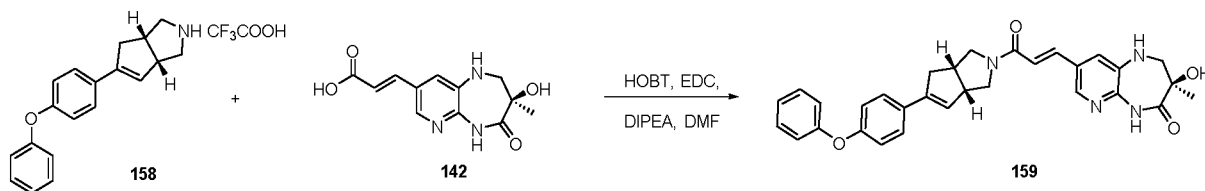
Condiciones de reacción: a) K_2CO_3 2 M acuoso, DME, $Pd(PPh_3)_4$; b) TFA/DCM, 0 °C a RT; c) HOBT, EDC, DIPEA, DMF



- 5 Paso 1. Se sintetizó (3aS,6aR)-5-(4-fenoxifenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 157) siguiendo el procedimiento a continuación, descrito en el documento US2017/0174683 A1. Se le
añadió a un vial para microondas, (3aR,6aR)-5-(((trifluorometil)sulfonilo)oxi)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-
2(1H)-carboxilato de terc-butilo 57 (104 mg, 0,276 mmol), ácido (4-fenoxifenil)borónico 156 (96 mg, 0,448 mmol) y se
10 purgó una disolución de K_2CO_3 2 M (276 μ l, 0,552 mmol) en dimetil éter etilenglicol (1 ml) con nitrógeno durante
10 minutos en un baño ultrasónico. Luego, se le añadió tetrakisfenil-sulfonpaladio (30 mg, 0,025 mmol). La
suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La disolución resultante se
enfrió hasta RT. Se añadió agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua, luego salmuera y se secó
($MgSO_4$) y se secó hasta sequedad para producir un aceite marrón que se purificó sobre sílice gel usando una
columna SNAP ultra (10 g) y n-Hept/AcOEt 95/5 a 50/50 como un eluyente. Se recogieron las fracciones buenas y
15 se concentraron hasta sequedad para producir (3aR,6aS)-5-(4-fenoxifenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-
2(1H)-carboxilato de terc-butilo 157 como un aceite incoloro que cristalizó como un sólido blanco en reposo (85 mg,
pureza= 99 %, rendimiento del = 85 %). R_t 2,65 min; CL-EM: m/z: 322,2 [M + H] $^+$.

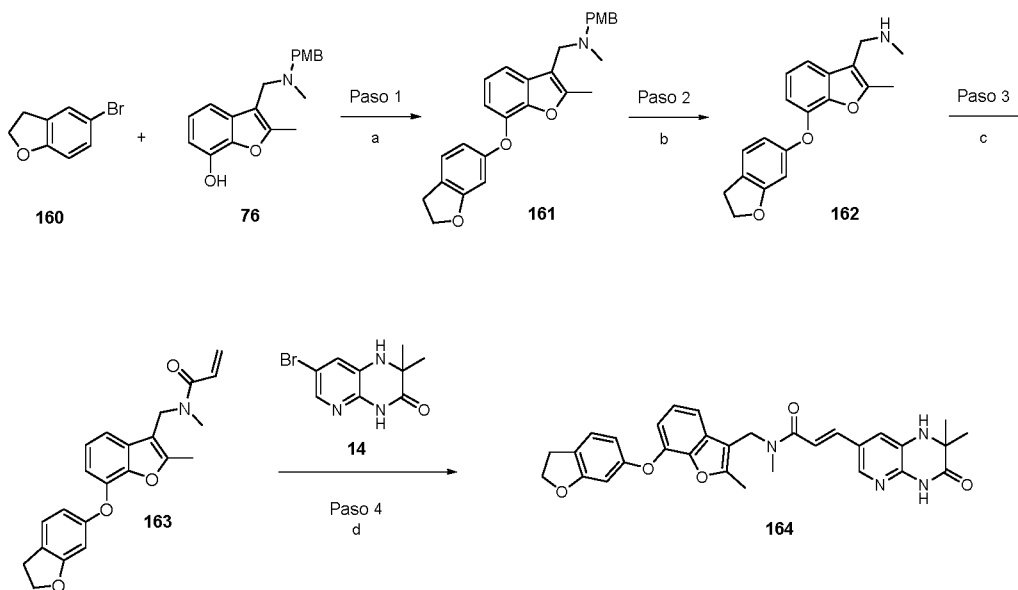


- 20 Paso 2. (3aS,6aR)-5-(4-Fenoxifenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol 2,2,2-trifluoroacetato (compuesto 158). A una disolución de (3aR,6aS)-5-(4-fenoxifenil)-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de terc-butilo 157 (85 mg, 0,23 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió gota a gota 2,2,2-ácido trifluoroacético (25,67 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la detección de conversión completa del material de
25 partida. Después de completar la reacción, se eliminaron los disolventes con vacío para producir el compuesto del título 158 (88 mg) como un aceite amarillo. R^t 1,29 min (método 1b); m/z 278,6 [M + H]⁺ (ES⁺).

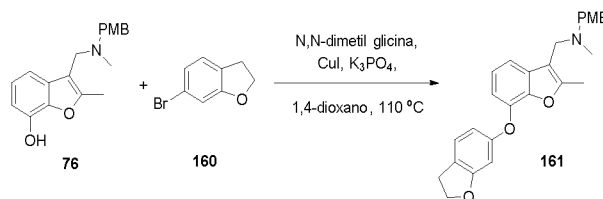


Paso 3. (R)-3-Hidroxi-3-metil-8-((E)-3-oxo-3-((3aS,6aR)-5-(4-fenoxifenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 159). A un vial para microondas cubierto con papel aluminio, se le añadió (3aR,6aS)-5-(4-fenoxifenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol 2,2,2-trifluoroacetato 158 (44,6 mg, 0,11 mmol), HOBT H₂O (26,18 mg, 0,17 mmol, 1,5 eq.), EDC HCl (32,77 mg, 0,17 mmol) y ácido (E)-3-((3R)-3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)prop-2-enoico 142 (30 mg, 0,11 mmol) y se disolvió el sólido en DMF (0,2 ml). Después de agitar durante 2 minutos a RT, se añadió DIPEA (0,07 ml, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad durante la noche a la misma temperatura. Después de terminar la reacción, se añadió agua y acetonitrilo a la mezcla, la suspensión se sonicó, el precipitado se filtró y se lavó con MTBE. El material bruto (18 mg) se purificó adicionalmente por medio de autoprep. El compuesto del título 159 (6,6 mg) se aisló como una espuma amarilla. R_t 1,91 min (método 1b); m/z 523,5 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,95 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 9,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42-7,28 (m, 4H), 7,14 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 4H), (dd, J = 6,8 Hz, 15,5 Hz, 1H), 6,28-6,21 (m, 1H), 6,13 (s a, 1H), 5,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,05-3,75 (m, 2H), 3,73-3,49 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 2H), 1,23 (d, J = 4,1 Hz, 3H). Nota: Las señales alifáticas están parcialmente opacadas por los picos del agua y disolvente.

Ejemplo 30. Síntesis de (E)-N-((7-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 164) – ejemplo de referencia.

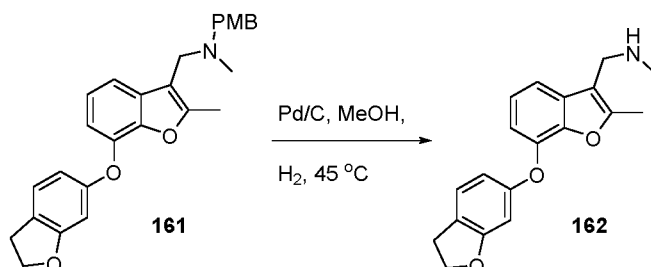


Condiciones de reacción: a) CuI, N,N-dimetil glicina, K₃PO₄, 1,4-dioxano, 110 °C; b) Pd/C, MeOH, H₂, 45 °C; c) cloruro de acrililo, TEA, DCM, 0 °C a RT; d) Pd-116, DIPEA Bu₄NCl, 1,4-dioxano, 80 °C.

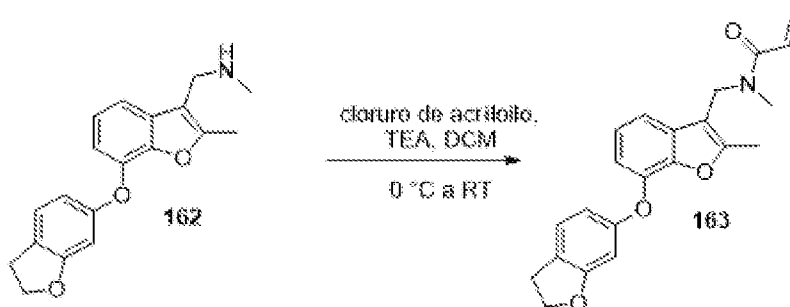


Paso 1. 1-(7-((2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina (compuesto 161). Una mezcla de 3-(((4-metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-ol 76 (200 mg, 0,64 mmol), 6-bromo-2,3-dihidrobenzofuran 160 (153 mg, 0,77 mmol), N,N-dimetil glicina (66 mg, 0,64 mmol), CuI (122 mg, 0,64 mmol) y K₃PO₄ (273 mg, 1,3 mmol) se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se le añadió

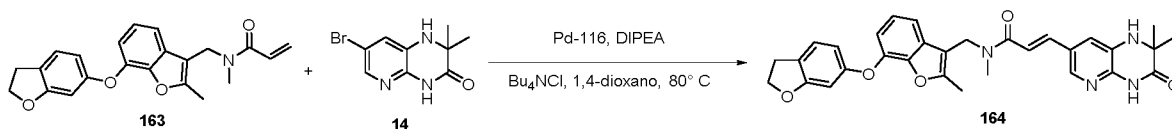
DMSO (3 ml) y la mezcla se calentó hasta 110 °C y agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT. Se le añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite®. La disolución resultante se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 161 como un aceite incoloro (80 mg, 27 %). R^t 1,77 min (método 1a) m/z 430 [M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 2. 1-(7-((2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina (compuesto 162). Se pasó una disolución de 1-(7-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina 161 (80 mg, 0,19 mmol) en metanol (5 ml) a través de un H-cube® con un cartucho catalítico de Pd/C al 10 % y usando el modo 'H₂ Completo' a 45 °C. El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título 162 como un aceite incoloro (43 mg, 70 %). R^t 1,45 min (método 1a) m/z 279 [M - MeNH]⁺ (ES⁺).



Paso 3. N-(7-((2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilacrilamida (compuesto 163). A una disolución helada de 1-(7-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina 160 (160 mg, 0,52 mmol) y TEA (300 µl, 2,07 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió, gota a gota, una disolución de cloruro de acríloilo (42 µl, 0,52 mmol) en DCM (1,0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 1 h. La reacción se extinguió con agua (5,0 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/iso-hexano 0-100 %) para dar el compuesto del título 163 como un aceite incoloro (120 mg, 60 %). R^t 2,36 min (método 1a); m/z 364 [M + H]⁺ (ES⁺).

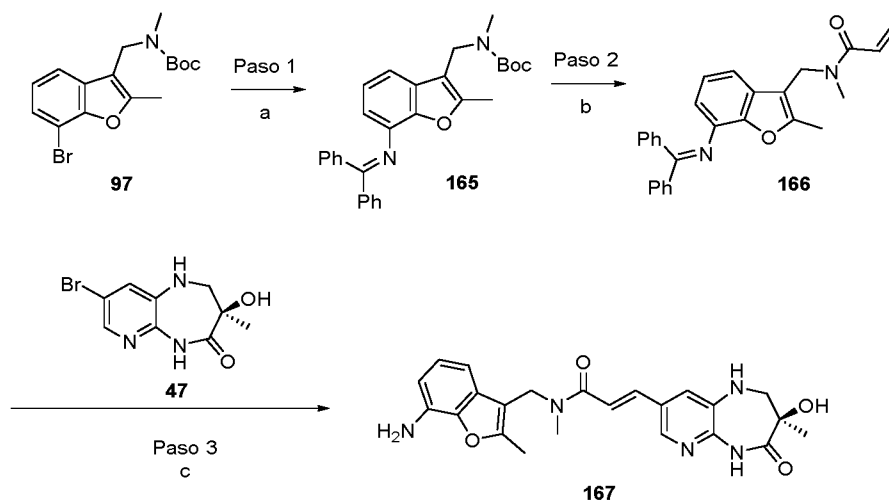


Paso 4. (E)-N-(7-((2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilacrilamida-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 164). Se cargó un vial de reacción con N-(7-((2,3-dihidrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilacrilamida 163 (60 mg, 0,16 mmol), 7-bromo-2,2-dimetil-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona 14 (42 mg, 0,16 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (5,0 mg, 0,02 mmol) y Pd[P(tBu)₃]₂ (Pd-116) (9,0 mg, 0,02 mmol) y se evacuó y se rellenó el vial con N₂ tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (4,0 ml) y DIPEA (58 µl, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y agitando durante la noche. La reacción se dejó enfriar hasta RT. Se eliminó el disolvente a vacío. El material bruto luego se purificó por medio de cromatografía en columna (MeOH/DCM 0-3 %) para generar el producto deseado 164 como un sólido amarillo pálido (66 mg, 74 %). R^t 2,72 min (método 1b); m/z 539 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, VT RMN): δ, ppm 10,42 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,04 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,9 Hz, 1,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,1 Hz, 2,3 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,57 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 31. Síntesis de (R,E)-N-(7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilacrilamida-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-

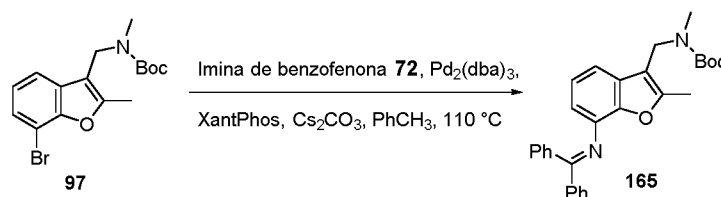
1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 167).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, imina de benzofenona **72**, Cs_2CO_3 , PhCH_3 , $110\text{ }^\circ\text{C}$; b) i) TFA, DCM; ii) cloruro de Acriloilo, TEA, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$ a RT; b) i) Pd-116, NBu_4Cl , DIPEA, 1,4-Dioxano, $80\text{ }^\circ\text{C}$; ii) HCl 1M, DCM.

5

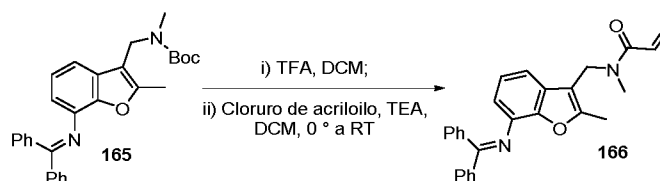


Paso 1. ((7-((Difenilmetilen)amino)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 165). Se añadió ((7-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo **97** (2,0 g, 5,65 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,52 g, 0,57 mmol), Cs_2CO_3 (3,68 g, 11,3 mmol) y Xantphos (0,49 g, 0,85 mmol) a un matraz y el matraz se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces. Se le añadió tolueno (40 ml) y se burbujeó N_2 a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Luego, se añadió imina de benzofenona **72** (1,1 ml, 6,78 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante ~24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, se agitó durante el fin de semana y luego se concentró a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (DCM) para generar el producto deseado **165** como un aceite amarillo que cristalizó en reposo (1,67 g, 65 %). R^t 3,09 min (método 1b); m/z 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ , ppm 7,76-7,65 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,16-7,04 (m, 3H), 7,01-6,88 (m, 1H), 6,49 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

10

15

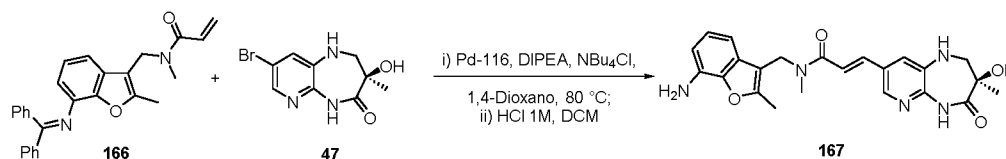
20



Paso 2. N-((7-((Difenilmetilen)amino)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida (compuesto 166). Se le añadió TFA (15 ml, 195 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de ((7-((difenilmetilen)amino)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo **165** (0,8 g, 1,76 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM (30 ml), enfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió TEA (5,0 ml, 35,9 mmol) seguido por cloruro de acríloilo (0,17 ml, 2,11 mmol). Se dejó que la reacción volviera a RT y se agitó durante ~16 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (50 ml), luego la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo nuevamente con DCM ($2 \times 50\text{ ml}$). Las fases orgánicas combinadas se secaron al pasarlas a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM 0-3 %) para dar material impuro que se purificó nuevamente con cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 0-30 %) para generar el producto deseado **166** como un aceite amarillo (0,16 g, 21 % en 2 pasos).

25

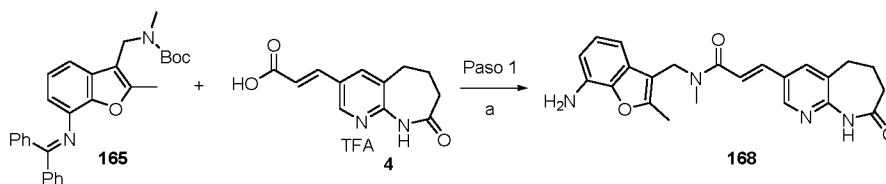
30



Paso 3. (R,E)-N-((7-Amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 167). Se cargó un vial de reacción con N-((7-((difenilmetileno)amino)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida 166 (0,12 g, 0,29 mmol), (R)-8-bromo-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 47 (80 mg, 0,29 mmol), NBu₄Cl (9 mg, 0,03 mmol) y Pd-116 (15 mg, 0,03 mmol) y el vial se evacuó y se rellenoó con N₂ tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y DIPEA (0,10 ml, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y agitó durante 3 h. La masa de reacción se dejó enfriar hasta RT, luego se diluyó con HCl (10 ml, acuoso 1 M) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 1 M (2 × 20 ml), luego las fases acuosas combinadas se neutralizaron con NaHCO₃ saturado acuoso, el precipitado resultante se recogió por filtración y purificado por medio de cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para generar el producto deseado 167 como un sólido amarillo pálido (42 mg, 33 % en 2 pasos). R^t 1,32 min (método 1a); m/z 436 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 9,36 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,21 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 13,4, 5,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo 32. Síntesis de (E)-N-((7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 168) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

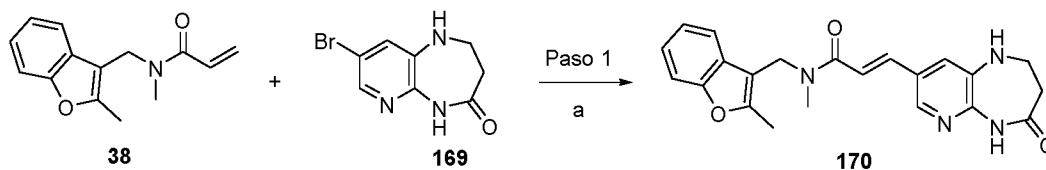


Condiciones de reacción: a) i) TFA, DCM; ii) HATU, DIPEA, DMF; iii) HCl 1M, DCM.

Paso 1. (E)-N-((7-Amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 168). Se le añadió TFA (2,5 ml, 32,4 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de ((7-((difenilmetileno)amino)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo 165 (0,15 g, 0,21 mmol) en DCM (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en DMF (2,0 ml) y se añadió trifluoroacetato de ácido (E)-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida 4 (75 mg, 0,21 mmol) seguido por DIPEA (1,0 ml, 5,73 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, luego se le añadió HATU (0,12 g, 0,32 mmol) y la reacción se agitó durante unas ~16 h adicionales a RT. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso 1 M (10 ml) y se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (2 × 20 ml, 1 M acuosa) y las fases acuosas combinadas se neutralizaron con NaHCO₃ saturada acuosa. El precipitado resultante se recogió por filtración y purificado por medio de cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para generar el producto deseado 168 como un sólido blanquecino (40 mg, 43 % en 3 pasos). R^t 1,41 min (método 1a); m/z 405 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 9,55 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,34-7,20 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 7,6 Hz, 1,1 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (p, J = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 33. Síntesis de (E)-N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 170) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.



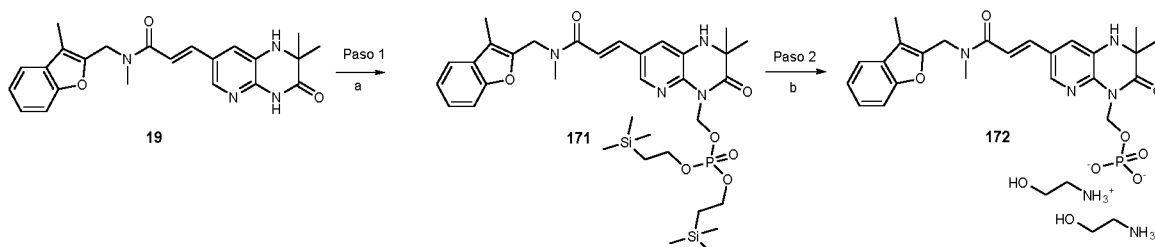
Condiciones de reacción: a) Pd-162, NCy₂NMe, NBU₄Cl, 1,4-dioxano, 80 °C

Se sintetizó 8-bromo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (compuesto 169) según los procedimientos de la literatura descritos por AFFINIUM PHARMECEUTICALS, INC: WO2007/67416, 2007, A2 y AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED; documento WO2013/80222, 2013, A1.

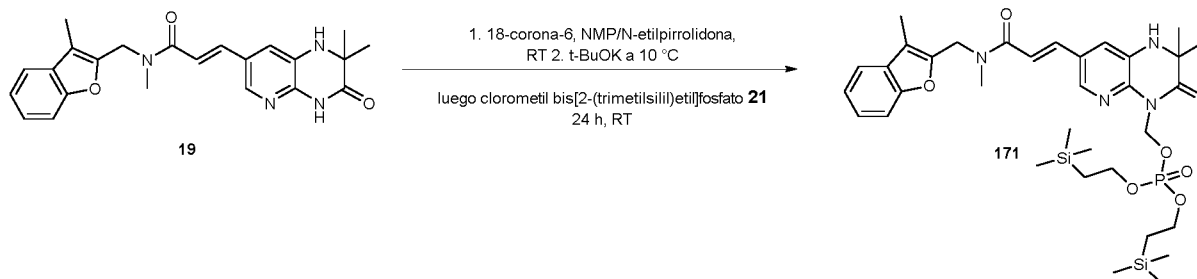
Paso 1. (E)-N-Metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida (compuesto 170). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((2-metilbenzofuran-3-il)metil)acrilamida 38 (150 mg, 0,65 mmol), 8-bromo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 169 (158 mg, 0,65 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (19,36 mg, 0,07 mmol), [P(tBu)₃]Pd(crotil)Cl (Pd-162) (26,1 mg, 0,07 mmol). El vial de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió 1,4-dioxano (10 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (280 µl, 1,31 mmol), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros 5 minutos adicionales. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT y el sólido se recogió por filtración, lavado con 1,4-dioxano (10 ml), seguido por acetónitrilo (10 ml) y el sólido secado a vacío para dar el compuesto del título 170 como un sólido amarillo pálido (192 mg, 74 %). R^t 1,83 min (método 1b) m/z 391 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 9,17 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H). Nota: ambas señales del CH₃ opacadas por los picos del agua y disolvente.

Ejemplo 34. Síntesis de 2-hidroxietan-1-aminio (E)-(2,2-dimetil-7-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazin-4(1H)-il)metil fosfato (compuesto 172) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

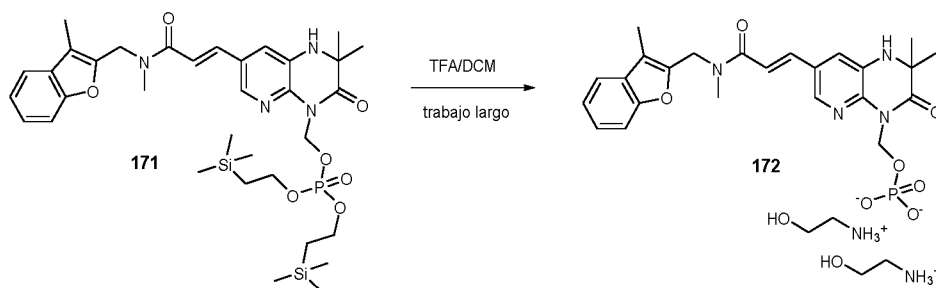


Condiciones de reacción: a) 1. 18-corona-6, NMP/N-etilpirrolidona, RT 2. t-BuOK a 10 °C, luego clorometil bis[2-(trimetilsilil)etil] fosfato **21**, 24 h, RT; b) TFA/DCM, trabajo largo



Paso 1. (E)-(3,3-Dimetil-6-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metil bis(2-(trimetilsilil)etil) fosfato (compuesto 171). En un vial para microondas sellado 6 ml bajo N₂, se pusieron en suspensión (E)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-[(3-metilbenzofuran-2-il)metil]prop-2-enamida 19 (500 mg, 1,23 mmol, 1,00 eq.) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (408,37 mg, 1,53 mmol, 1,24 eq.) en N-etilpirrolidona (3,0 ml) a RT. Luego, la suspensión amarilla resultante se agitó a RT durante 5 minutos, y se sometió a ciclos de desgasificación (5 ciclos; vacío/nitrógeno). Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (1,3 ml, 1,3 mmol, 1,05 eq, 1 M en THF) gota a gota durante 5 minutos. La disolución amarilla resultante se sometió

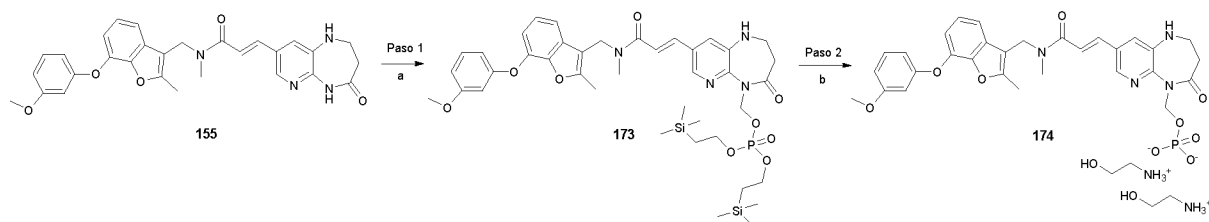
nuevamente a ciclos de desgasificación (3 ciclos; vacío/nitrógeno) y luego se agitó a RT por 20 minutos. Luego, se le añadió bis(2-(trimetilsilil)etil)fosfato de clorometilo 21 (1997,1 mg, 1,73 mmol, 1,4 eq., 30 % p/p en heptano) gota a gota a la mezcla de reacción a RT durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó luego a RT por 22 h (UPLC/EM: material de partida: Rt = 1,64 min; 41 % (AUC); ES+: 405,4. Producto: Rt = 2,68 min; 44 % (AUC); ES+: 715,6). Se le añadió una mezcla de disolución de acetato de amonio saturada (7 ml; pH = 9) y THF (5 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar, las fases se separaron y se realizó un segundo lavado con una mezcla de salmuera (7 ml) y THF (5 ml). El tercer lavado se realizó con salmuera (7 ml) y metil ciclohexano (7 ml) fue luego agregado a la fase orgánica. La suspensión resultante se filtró a través de un filtro de vidrio y el sólido fue luego lavado con metil ciclohexano (7 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a 25 °C a vacío para dar un aceite amarillo que se purificó con cromatografía instantánea (SiO₂) eluyendo primero con MTBE al 99,8 %-DIEA al 0,2 % luego con MTBE al 89,8 %-acetonitrilo al 10 %-DIEA al 0,2 %. Las fracciones de interés se combinaron y se concentraron hasta sequedad a RT a vacío para dar el compuesto del título 171 como un aceite amarillo (m = 440,6 mg; pureza UPLC: 98 % (AUC); ES+: 715,6; rendimiento del 48,9 %).



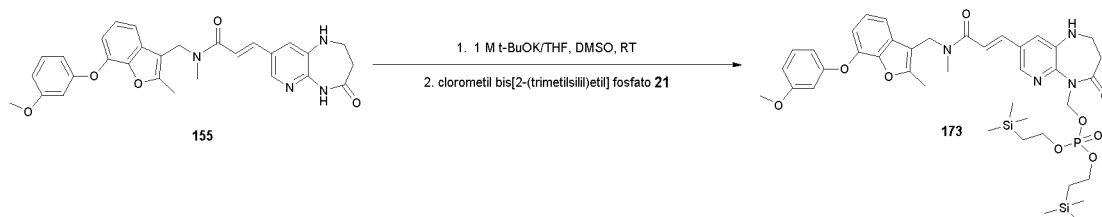
Paso 2. 2-Hidroxietan-1-amino (E)-(3,3-dimetil-6-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il) metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metil fosfato (compuesto 172). En el matraz de 50 ml que contenía bis(2-trimetilsilil)etil)fosfato de [2,2-dimetil-7-[(E)-3-[metil-[(3-metilbenzofuran-2-il)metil]amino]-3-oxo-prop-1-enil]-3-oxo-1H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il]metilo (440,6 mg, 0,60 mmol, 1 eq.) bajo N₂ se añadió tolueno anhidro (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta solubilización completa y se añadió una disolución de TFA (0,93 ml, 12,08 mmol, 20 eq.) en DCM anhidro (2 ml) a 0 °C, gota a gota, durante 1 minuto bajo agitación. La mezcla de reacción se agitó luego a 0 °C durante máximo de 1 minuto y fue luego concentrada inmediatamente a vacío profundo en un rotoevaporador (temperatura del baño: 1 °C) hasta que quedaron 2 ml. Luego, se añadió tolueno anhidro (4 ml) y la mezcla de reacción se concentró hasta que quedaron 2 ml. Esta coevaporación se repitió 4 veces. Luego, un segundo ciclo de coevaporación hasta sequedad se realizó dos veces usando tolueno anhidro (4 ml) cada vez. El residuo final se obtuvo como un aceite amarillo espeso. Se confirmó la finalización de la hidrólisis con UPLC/EM (producto: Rt 1,40 min; ES+: 513,5. material de partida: Rt 2,68 min; 0 % (AUC)). Se almacenó en hielo seco durante la preparación para el siguiente paso. En un matraz de 50 ml bajo N₂ se preparó una disolución de etanolamina (186,31 mg, 3,02 mmol, 5 eq.) en acetona (10 ml) a 0 °C que se añadió luego de una vez a una disolución del producto intermediario previo en diclorometano (5 ml) a 0 °C. Se observó precipitación inmediata y se agitó la suspensión amarilla transparente lechosa resultante a 0 °C durante 10 minutos. Después de la filtración a través de un filtro de vidrio, el sólido pegajoso se lavó con acetona (1 × 5 ml; 2 × 10 ml), luego con dietil éter (2 × 10 ml). La suspensión no debe ser filtrada completamente y cada vez debe haber una capa de disolvente presente antes de proceder al siguiente lavado, excepto por el último. Luego, el sólido crema resultante se secó por aspiración solo por 2-3 segundos y se realizó un secado final a vacío a RT para dar el compuesto del título 172 como polvo amarillo (m = 253,7 mg; pureza UPLC: 99 % (AUC); ES+: 513,5; 2 eq de etanolamina con RMN; 1,3 % p/p de sal etanolamina de TFA; rendimiento del 65,3 %). ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ, ppm 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,27-6,92 (m, 7H), 6,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 3,3 Hz, 11,2 Hz, 2H), 4,55 (s, 1H, rotámero), 4,49 (s, 1H, rotámero), 3,74-3,70 (m, 4H), 3,06-3,02 (m, 4H), 2,90 (s, 2H, rotámero), 2,84 (s, 1H, rotámero), 1,98 (s, 2H, rotámero), 1,96 (s, 1H, rotámero), 1,26-1,20 (m, 6H).

Ejemplo 35. Síntesis de 2-hidroxietan-1-amino (E)-(8-(3-(((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-(metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metil fosfato (compuesto 174) – ejemplo de referencia.

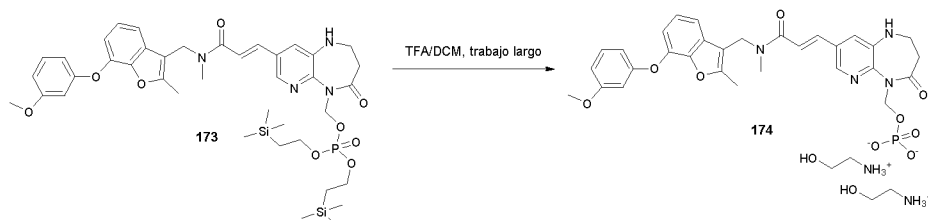
Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) 1. 1 M t-BuOK/THF, DMSO, RT, 2. clorometil bis[2-(trimetilsilil)etil] fosfato 21; b) TFA/DCM, trabajo largo



- 5 Paso 1. (E)-(8-(3-(((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metil bis(2-(trimetilsilil)etil) fosfato (compuesto 173). En un vial para microondas sellado de 6 ml bajo nitrógeno, que contenía (E)-N-((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilamida 155 (400 mg, 0,76 mmol, 1,00 eq.) en suspensión en DMSO anhidro (3,2 ml) a RT se añadió, gota a gota, 2-metilpropan-2-olato de potasio (0,83 ml, 0,83 mmol, 1,10 eq.; 1 M en THF) durante 2 minutos. Luego, la disolución amarillo oscuro resultante se sometió a ciclos de desgasificación (5 ciclos; vacío/nitrógeno) y luego se agitó a RT por 20 minutos. Luego, se añadió la mezcla de reacción gota a gota por 13 minutos a una disolución de clorometil bis(2-(trimetilsilil)etil) fosfato 21 (1,47 ml, 1,06 mmol, 1,4 eq.; 30 % en hexano) bajo agitación vigorosa, luego se agitó la mezcla de reacción (disolución bifásica naranja) vigorosamente por 45 minutos para mostrar una buena conversión con UPLC/EM (material de partida: R^t 1,82 min; 14 % (AUC a 254 nm); ES+: 513,6). Producto: R^t 2,66 min; 65 % (AUC a 254 nm); ES+: 823,8). La mezcla de reacción se extinguió con una disolución saturada de AcONH_4 (6 ml) y extraída cuatro veces con MTBE (4 x 6 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secadas sobre Na_2SO_4 para dar, después de concentración a vacío a 20 °C, un aceite naranja espeso (m = 643 mg; UPLC/EM : 72 % (AUC a 254 nm)).
- 20 La purificación se realizó con cromatografía instantánea (SiO_2 ; eluyendo primero con MTBE al 99,5 %-DIEA al 0,5 % luego MTBE al 93 %-acetonitrilo al 6,5 %-DIEA al 0,5 % y finalmente MTBE al 85 %-acetonitrilo al 14,5 %-DIEA al 0,5 %). Las fracciones de interés se combinaron y se concentraron hasta sequedad a RT a vacío para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (m = 219,5 mg; pureza UPLC: 96 % (AUC a 254 nm); rendimiento del 33,82 %). El rendimiento medio fue explicado por algo de degradación durante la cromatografía instantánea (confirmado con experimentos CCF 2D).



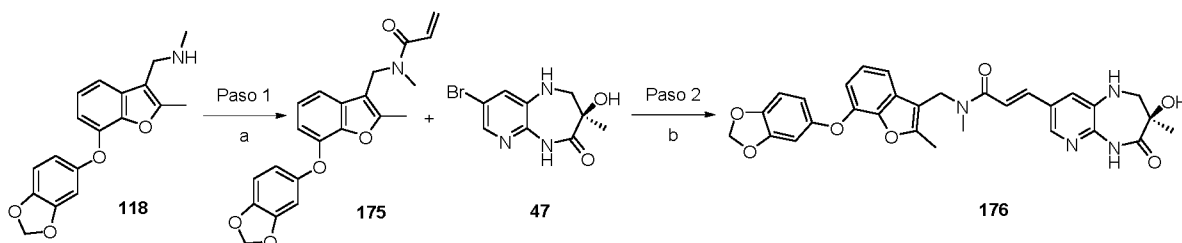
- 30 Paso 2. 2-Hidroxietan-1-amino (E)-(8-(3-(((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metil fosfato (compuesto 174). En un matraz de 100 ml que contenía [8-[(E)-3-[[7-(3-metoxifenoxi)-2-metil-benzofuran-3-il]metil-metil-amino]-3-oxo-prop-1-enil]-4-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il]metil bis(2-trimetilsililetil)fosfato 173 (219,5 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq.) bajo N_2 se añadió tolueno anhidro (4 ml). La mezcla resultante se agitó luego a 0 °C hasta la disolución completa y se añadió una disolución de ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,93 ml, 12,08 mmol, 20 eq.) en DCM anhidro (2,0 ml) a 0 °C, gota a gota, durante 30 segundos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 minutos y la masa de reacción fue luego concentrada inmediatamente a vacío profundo con un rotoevaporador (temperatura del baño: 1 °C) hasta que quedaron 2 ml. Luego se añadió tolueno anhidro (4 ml) y se concentró la mezcla de reacción hasta que quedaron 2 ml. Esta coevaporación se repitió cuatro veces para retirar todo el TFA residual TFA (espuma amarilla). UPLC/EM (producto esperado: R^t 1,58 min; ES+: 621,6; 92 % (AUC a 254 nm). API: R^t 1,81 min; 2 % (AUC a 254 nm)). No queda material de partida.

En un matraz de 50 ml bajo N_2 , se preparó una disolución de etanolamina (186,31 mg, 3,02 mmol, 5,0 eq.) en THF (10 ml) a 0 °C que se añadió luego de una vez a una disolución del producto intermedio previo en THF (5 ml) a 0

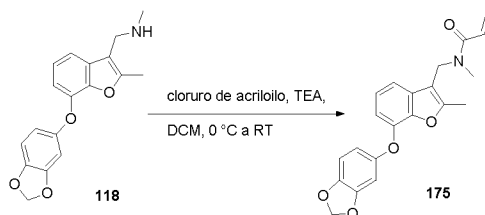
°C. Se observó precipitación después de unos pocos minutos bajo agitación a 0-5 °C y la suspensión fue luego se filtró a través de un filtro de vidrio (el sólido era aparentemente higroscópico y la filtración se detuvo antes que la torta se secase). La suspensión espesa se lavó con THF (2 × 10 ml; la filtración se detuvo cada vez justo antes de la finalización). La UPLC/EM del filtrado mostró el API como un producto principal y solo trazas de profármaco esperado). Finalmente, la suspensión espesa se lavó con dietil éter (2 × 4 ml), y el sólido se secó por aspiración solo por pocos segundos. Luego, el sólido amarillo resultante se secó a vacío a RT durante la noche para dar el compuesto del título (135,37 mg; rendimiento del 69,2 %). UPLC/EM; método: estándar ácido de 3 min; 254 nm; pureza 97,50 % (gráfico AUC máx), ES-: 621,58. ¹H RMN (400 MHz, D₂O, 333K): δ, ppm 78,62 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,85 (d, J=15,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,97 (s, 1H, rotámero), 5,96 (s, 1H, rotámero), 5,10 (s, 1H, rotámero), 5,01 (s, 1H, rotámero), 4,22 (t, J=5,3 Hz, 4H), 4,03 (m, 2H), 3,91 (s, 1H, rotámero), 3,89 (s, 2H, rotámero), 3,54 (t, J=5,2 Hz, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,64 (s, 3H). Contenido de sal etanolamina de TFA: 7,6 % p/p.

Ejemplo 36. Síntesis de (R,E)-N-((7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 176).

Esquema de síntesis general.



Condicions de reacci3n: a) cloruro de acrililoilo, TEA, 0 °C a RT; b) Pd-162, MeNCy₂, NBu₄Cl, 1,4-dioxano, 80 °C



Paso 1. N-((7-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida (compuesto 175). A una disolución helada de 1-(7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina 118 (196 mg, 0,63s ammol) y TEA (350 µl, 2,52 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió, gota a gota, una disolución de cloruro de acrililoilo (51 µl, 0,63 mmol) en DCM (1,0 ml). Al completar la adición de la mezcla se dejó calentar hasta RT. La mezcla se lavó con agua (5,0 ml) y los orgánicos separados a través de un cartucho de separación de fase y evaporados hasta sequedad. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 175 como un aceite incoloro transparente (120 mg, 51 %). R_t 2,29 min (método 1a) m/z 366 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,90-6,76 (m, 3H), 6,70 (dd, J = 2,6 Hz, 0,9 Hz, 1H), 6,51 (ddd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 0,9 Hz, 1H), 6,18 (ddd, J = 16,7 Hz, 2,4 Hz, 0,9 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 5,71 (dd, J = 10,5 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

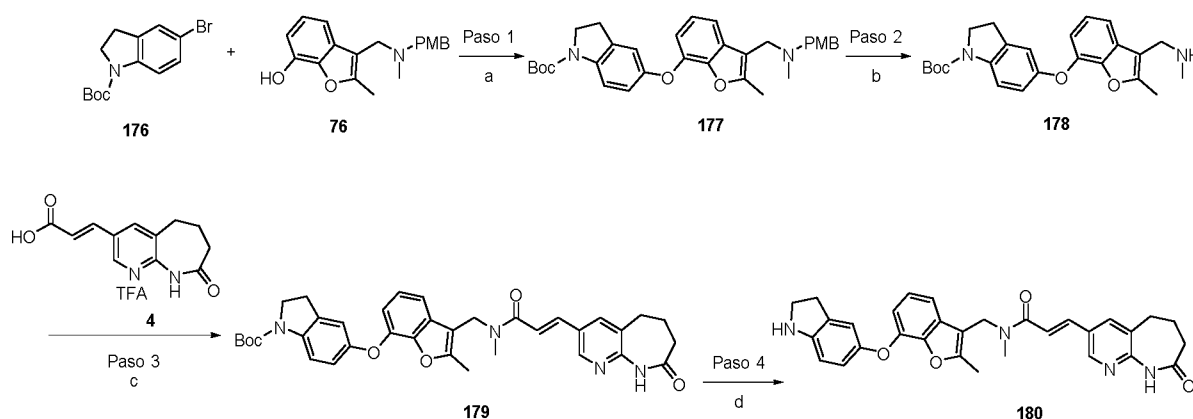


Paso 2. (R,E)-N-((7-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 176). Se cargó un vial de reacción con N-((7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida 175 (50 mg, 0,14 mmol), (R)-8-bromo-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 47 (37 mg, 0,14 mmol), NBu₄Cl (4,0 mg, 0,01 mmol) y [P(tBu)₃]Pd(croti)Cl (Pd-162) (6,0 mg, 0,01 mmol) y se purgó el vial con N₂ (5 minutos). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (59 µl, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se purgó

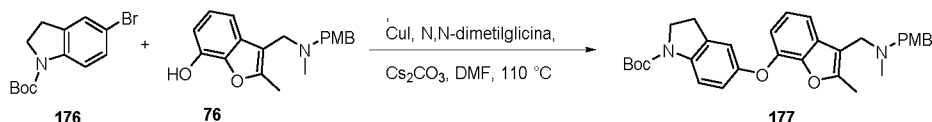
nuevamente con N₂ (5 minutos). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 h, luego se dejó enfriar hasta RT y evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con iso-hexano (10 ml) y el sólido bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-5 %) para producir el compuesto del título 176 como un sólido amarillo pálido (41 mg, 53 %). Rt 2,15 min (método 1a); m/z 557 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 9,37 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,0 Hz, 0,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,25-3,13 (m, 2H), 3,00 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

- 10 Ejemplo 37. Síntesis de (E)-N-((7-(indolin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 180) – ejemplo de referencia.

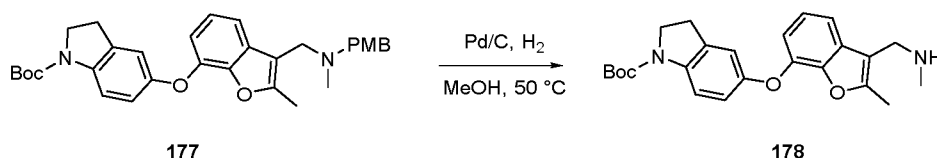
Esquema de síntesis general.



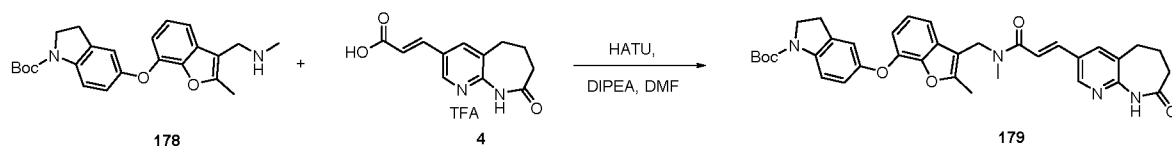
- 15 **Condiciones de reacción:** a) CuI, N,N-dimetilglicina, Cs₂CO₃, DMF, 110 °C; b) Pd/C, MeOH, H₂, 50 °C; c) HATU, DIPEA, DMF; d) TFA, DCM.



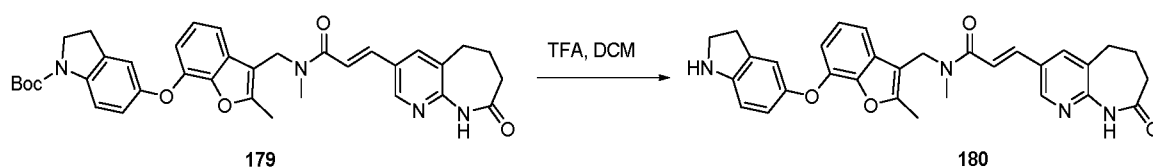
- 20 Paso 1. 5-((3-(((4-Metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-il)oxi)indolin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 177). Una mezcla de 3-(((4-metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-ol 76 (150 mg, 0,48 mmol), yoduro de cobre (I) (92 mg, 0,48 mmol), N,N-dimetilglicina (50 mg, 0,48 mmol), Cs₂CO₃ (628 mg, 1,9 mmol) y 5-bromoindolin-1-carboxilato de terc-butilo 176 (144 mg, 0,48 mmol) se evacuó y se rellenoó con nitrógeno (3 ×). Se añadió DMF (3 ml) y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y EtOAc (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/iso-hexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 177 como un aceite amarillo oscuro (129 mg, 49 %). R_t 3,21 min (método 1b); m/z 529 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ, ppm 7,47-7,24 (m, 4H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97-6,87 (m, 4H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,08 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).



- 35 Paso 2. 5-((2-metil-3-((metilamino)metil)benzofuran-7-il)oxi)indolin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 178). Una disolución de 5-((3-(((4-metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzofuran-7-il)oxi)indolin-1-carboxilato de terc-butilo 177 (129 mg, 0,24 mmol) en MeOH (5 ml) se hidrogenó en el H-Cube® (Pd/C 10 %, 30x4 mm, hidrogeno completo, 50 °C, 1 ml/min). Se eliminó el disolvente a vacío, luego el residuo volvió a disolverse en MeOH y se cargó en una columna SCX (1 g). La columna se lavó con MeOH (50 ml) y luego el producto se eluyó con amonio metanólico 0,7 M y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ((NH₃ 0,7 M/MeOH)/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 178 como un aceite incoloro (54 mg, 52 %). R_t 2,41 min (método 1b); m/z 322 (M - tBu-NHCH₃)⁺ (ES⁺).



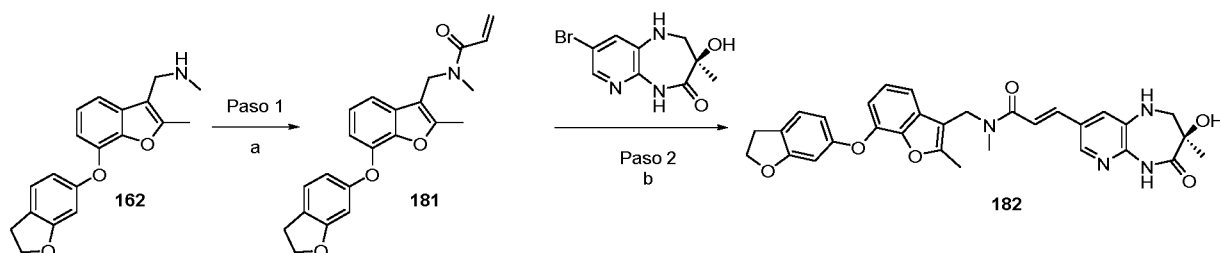
Paso 3. 5-((2-Metil-3-((N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamido)metil)benzofuran-7-il)oxi)indolin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (compuesto 179). A una suspensión de 5-((2-metil-3-((metilamino)metil)benzofuran-7-il)oxi)indolin-1-carboxilato de terc-butilo 178 (100 mg, 0,24 mmol), trifluoroacetato de ácido (E)-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilico 4 (109 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,21 ml, 1,22 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió HATU (102 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Luego se añadió agua (3,0 ml) y se recogió el sólido por filtración. El sólido bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 179 como un sólido amarillo (100 mg, 62 %). R^t 2,63 min (método 1a); m/z 623 $[M + H]^+$ (ES $^+$).



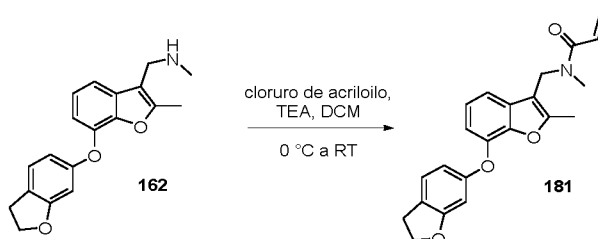
Paso 4. (E)-N-((7-((Indolin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 180). Se añadió TFA (2 ml, 25 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de 5-((2-metil-3-((N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamido)metil)benzofuran-7-il)oxi)indolin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo 179 (100 mg, 0,16 mmol) en DCM (4,0 ml). La reacción se agitó durante 30 min antes de concentrarse a vacío. El aceite amarillo resultante se suspendió en NaHCO_3 (10 ml) y agitado durante 30 minutos. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 $\times$ 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título 180 como un sólido beige (50 mg, 56 %). R^t 1,36 min (método 1a); m/z 523 $[M + H]^+$ (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ , ppm 9,57 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,36-7,18 (m, 2H), 7,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,46 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (p, J = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 38. Síntesis de (R,E)-N-((7-((2,3-dihidrobzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 182).

Esquema de síntesis general.

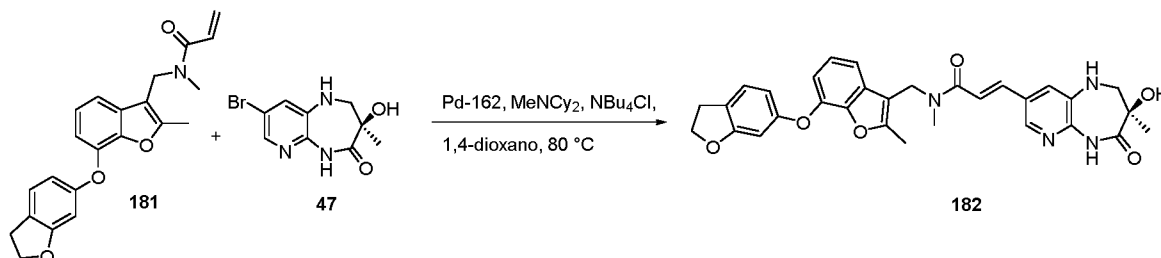


Condiciones de reacción: a) cloruro de acrililo, TEA, DCM, 0 °C a RT; b) Pd-162, MeNCy $_2$, NBu $_4$ Cl, 1,4-dioxano, 80 °C



Paso 1. N-((7-((2,3-Dihidrobzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida (compuesto 181). A una disolución helada de 1-(7-((2,3-dihidrobzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina 162

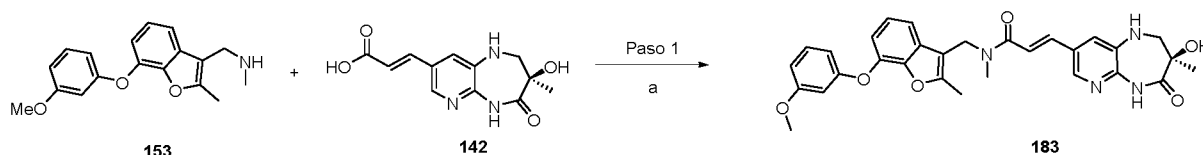
(160 mg, 0,52 mmol) y TEA (300 μ l, 2,07 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió, gota a gota, una disolución de cloruro de acrililo (42 μ l, 0,52 mmol) en DCM (1,0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 1 h. La reacción se extinguió con agua (5,0 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/iso-hexano al 0-100 %) para dar el compuesto del título 181 como un aceite incoloro (120 mg, 60 %). R^t 2,36 min (método 1a); m/z 364 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+).



Paso 2. (R,E)-N-((7-((2,3-Dihydrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 182). Se cargó un vial de reacción con N-((7-((2,3-dihydrobenzofuran-6-il)oxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida 181 (60 mg, 0,17 mmol), (R)-8-bromo-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 47 (45 mg, 0,17 mmol), NBu_4Cl (5 mg, 0,02 mmol), $[\text{P}(\text{tBu})_3]\text{Pd}(\text{crotil})\text{Cl}$ (Pd-162) (7 mg, 0,02 mmol) y el vial se purgó con N_2 durante 5 minutos. Se añadió 1,4-dioxano (3,0 ml) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (75 μ l, 0,35 mmol) y se purgó la mezcla de reacción con N_2 por otros 5 minutos adicionales. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 1 h y luego se dejó enfriar hasta RT. Se le añadió acetato de etilo (5,0 ml) y se lavó la disolución resultante con agua (5,0 ml) y salmuera (5,0 ml), secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 182 como un sólido amarillo pálido (29 mg, 36 %). R^t 2,12 min (método 1a); m/z 555 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 363 K): δ , ppm 9,38 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,41-7,25 (m, 2H), 7,25-7,03 (m, 3H), 6,83 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,57 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,25-3,11 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 39. Síntesis de (R,E)-3-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida (compuesto 183).

Esquema de síntesis general.

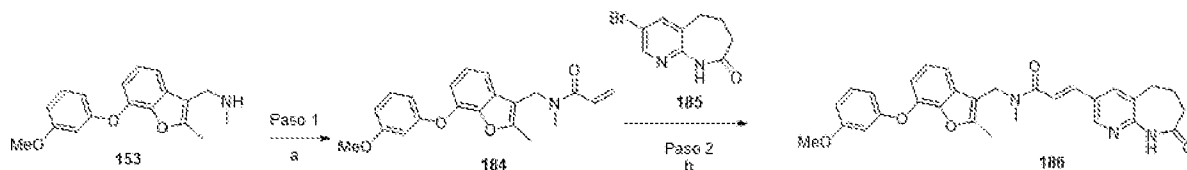


Reactivos y condiciones: a) $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$, DIPEA, DMF

Paso 1. (R,E)-3-(3-Hidroxi-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida (compuesto 183). Un vial para microondas cubierto con papel aluminio se cargó con $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8,04 mg, 0,05 mmol) y ácido (E)-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il]prop-2-enoico 142 (9,21 mg, 0,04 mmol) y DMF (0,3 ml). Se añadió 1-[(7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metil-metanamina 153 (10,41 mg, 0,04 mmol) y $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (10,06 mg, 0,05 mmol) y después de 2 minutos de agitación a RT se le añadió DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad durante la noche a RT. Luego, se añadió agua y acetonitrilo, la mezcla se soncó y el precipitado se filtró. El producto bruto (24 mg) se purificó con HPLC preparativa usando un gradiente de agua/ACN del 100 % al 100 % para producir el compuesto del título 183 como un aceite amarillo (3,7 mg, rendimiento del 19,4 %). R^t 1,83 min (método 1b); m/z 543,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ , ppm 9,93 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52-7,17 (m, 5H), 7,06 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 1,7$ Hz, 7,9 Hz, 1H), 6,61-6,56 (m, 1H), 6,51 (dd, $J = 1,8$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,28-6,19 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,90, 4,75 (2 s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 2H), 3,06, 2,96 (2 s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) (rotámeros).

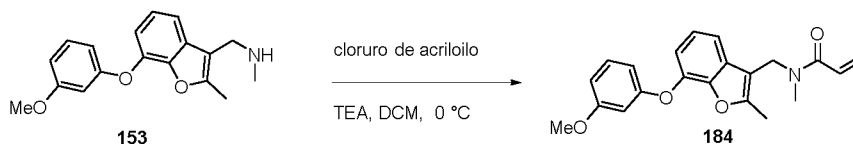
Ejemplo 40. Síntesis de (E)-N-((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 186) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.

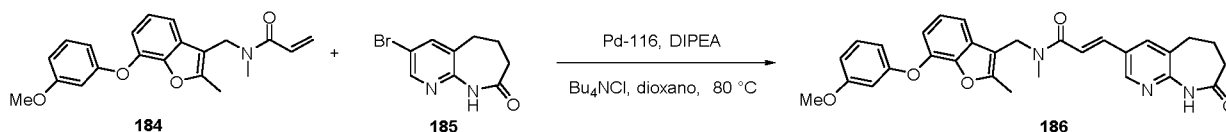


Condiciones de reacción: a) cloruro de acrililo/TEA, DCM, 0 °C; b) Pd-116, DIPEA, NBu₄Cl, dioxano, 80 °C

La síntesis de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-8(9H)-ona (compuesto 185) se notificó previamente por AFFINIUM PHARMECEUTICALS, INC: documento WO2007/67416, 2007, A2.



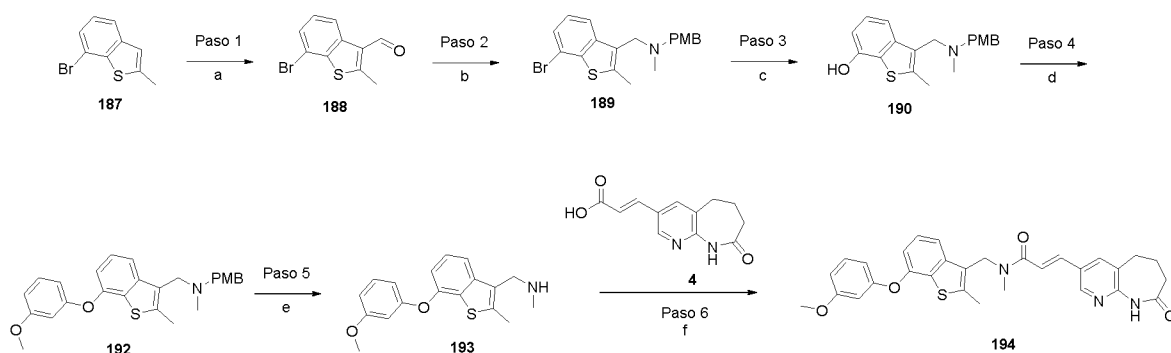
Paso 1. N-((7-(3-Metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida (compuesto 184). A una disolución con agitación de 1-(7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)-N-metilmetanamina 153 (155 mg, 0,52 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió TEA (0,22 ml, 1,58 mmol) y cloruro de acrililo (0,051 ml, 0,63 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar hasta RT. La mezcla de reacción se extinguió con agua (5,0 ml), seguido por extracción en DCM (20 ml). Los orgánicos se separaron y secados al pasar a través de una frita hidrófoba, y luego concentrados a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (EtOAc/iso-hexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 184 como un aceite amarillo (122 mg, 67 %). R_t 2,32 min (método 1b); m/z 352 [M + H]⁺ (ES⁺).



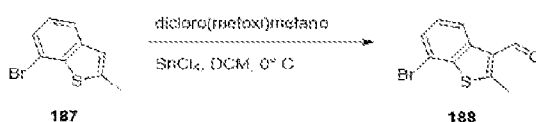
Paso 2. (E)-N-((7-(3-Metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 186). Se cargó un vial de reacción con N-((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida 184 (55 mg, 0,16 mmol), 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-8(9H)-ona 185 (38 mg, 0,16 mmol), n-Bu₄NCl·H₂O (5,0 mg, 0,02 mmol) y Pd[P(^tBu)₃]₂ (Pd-116) (8,00 mg, 0,02 mmol), y se evacuó y se rellenoó el vial con N₂ (3 ×). Se añadió 1,4-dioxano (4,0 ml) y DIPEA (55 µl, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 186 como un sólido amarillo pálido (42 mg, 52 %). R_t 2,26 min (método 1a); m/z 512 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363K): δ, ppm 9,57 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,3 Hz, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 41. Síntesis de (E)-N-((7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 194) – ejemplo de referencia.

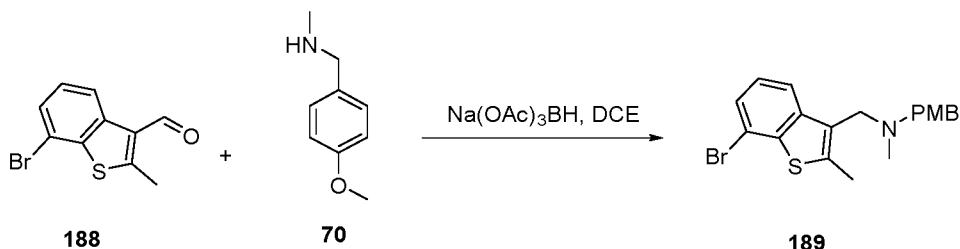
Esquema de síntesis general.



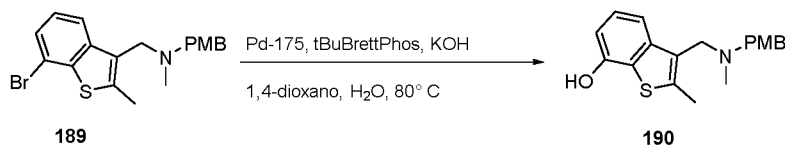
Condiciones de reacción: a) Dicloro(metoxi)metano, cloruro de estaño(IV), DCM, 0° C; b) 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina, Na(OAc)₃BH, DCE; c) Pd-175, tBuBrettPhos, KOH 1,4-dioxano, H₂O, 80° C; d) 3-bromoanisol **191**, CuI, N,N-dimetil glicina, Cs₂CO₃, DMF, 110 °C; e) ACE-Cl, MeOH, 0° C a RT; f) HATU, DIPEA, DMF



- 5 Paso 1. 7-Bromo-2-metilbenzo[b]tiofene-3-carbaldeído (compuesto **188**). A una disolución de 7-bromo-2-metilbenzo[b]tiofeno **187** (950 mg, 4,18 mmol) y dicloro(metoxi)metan (0,42 ml, 4,64 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, se le añadió, gota a gota, una disolución de cloruro de estaño (IV) (1 M en DCM, 5 ml, 5,00 mmol) durante 15 minutos. Al completar la adición, la mezcla se dejó calentar hasta RT durante 1 hora, luego se vertió en una disolución de NaHCO₃ helada saturada (50 ml). La mezcla se extrajo en DCM (2 × 100 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/iso-hexano 0-10 %) para producir el compuesto del título **188** como un sólido blanco (780 mg, 69 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ, ppm 10,37 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 8,2 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,6 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 2,97 (s, 3H).

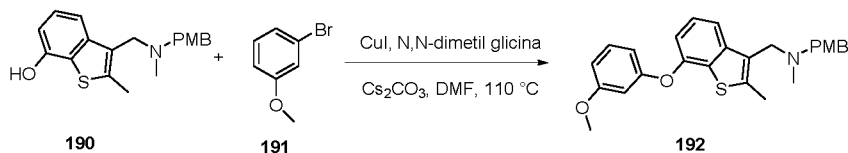


- 15 Paso 2. 1-(7-Bromo-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina (compuesto **189**). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,61 g, 7,74 mmol) en una porción, a una disolución con agitación de 7-bromo-2-metilbenzo[b]tiofen-3-carbaldeído **188** (790 mg, 3,10 mmol) y 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina **70** (0,46 ml, 3,07 mmol) en DCE (12 ml) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante ~ 16 h luego el disolvente se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en NaHCO₃ (25 ml, saturado acuoso). El material acuoso se extrajo con DCM (3 × 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) antes de secarse al pasar a través de un cartucho de separación. El material bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/iso-hexano al 0-50 %) para dar el compuesto del título **189** como un aceite marrón (1,05 g, 86 %). R_t 3,18 min (método 1b); m/z 390/392 [M + H]⁺ (ES⁺).

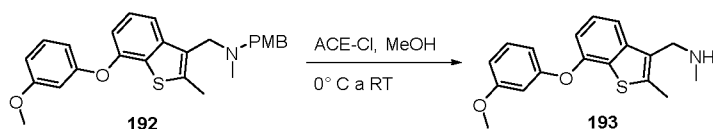


- 30 Paso 3. 3-(((4-Metoxibencil)(metil)amino)metil)-2-metilbenzo[b]tiofen-7-ol (compuesto **190**). Se cargó un matraz con 1-(7-bromo-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilmetanamina **189** (1,05 g, 2,69 mmol), Pd-175 (0,04 g, 0,05 mmol), tBuBrettPhos (0,03 g, 0,05 mmol) y KOH (0,45 g, 8,08 mmol). Se evacuó/rellenó con nitrógeno (3 veces) y subsecuentemente se le añadió 1,4-dioxano (5,0 ml) y agua desgasificada (0,8 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y con agitación durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta RT y se diluyó con EtOAc (20 ml), luego se acidificó con HCl 1 M (20 ml). La mezcla se agitó durante 5 min hasta que todo el sólido se disolvió. La mezcla se trató con NaHCO₃ saturado acuoso (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con

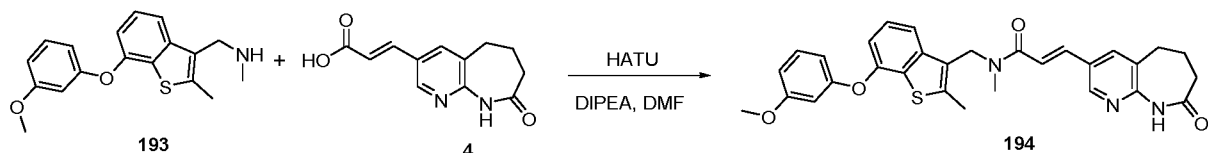
EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/iso-hexano 0-50 %) para producir el compuesto del título 190 como un aceite marrón (879 mg, 99 %). R^t 2,51 min (método 1b); m/z 328 [M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 4. N-(4-Metoxibencil)-1-(7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-N-metilmetanamina (compuesto 192). Una mezcla de 3-((4-metoxibencil)(metil)amino)metil-2-metilbenzo[b]tiofen-7-ol 190 (250 mg, 0,76 mmol), yoduro de cobre (I) (150 mg, 0,76 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (80 mg, 0,76 mmol) y Cs₂CO₃ (1,0 g, 3,05 mmol) se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 veces). Se añadió DMF (5,0 ml) y 1-bromo-3-metoxibenceno 191 (0,12 ml, 0,92 mmol) y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con EtOAc (40 ml). El filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/iso-hexano al 0-30 %) para producir el compuesto del título 192 como un aceite incoloro (287 mg, 86 %). R^t 3,15 min (método 1b); m/z 434 [M + H]⁺ (ES⁺).



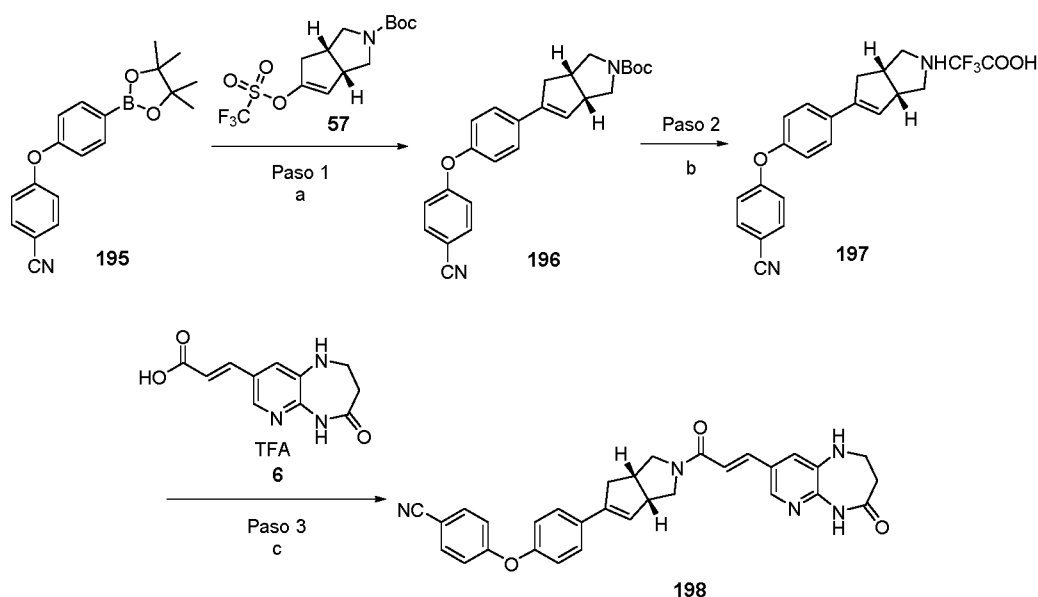
Paso 5. 1-(7-(3-Metoxifenoxi)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-N-metilmetanamina (compuesto 193). Se le añadió cloroformiato de 1-Cloroetil (0,15 ml, 1,37 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de N-(4-metoxibencil)-1-(7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-N-metilmetanamina 192 (290 mg, 0,66 mmol) en DCM (9,0 ml) a 0 °C bajo N₂. La reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante la noche. El disolvente luego se concentró a vacío y el residuo volvió a disolverse en MeOH (15 ml) y calentado a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta RT y aplicada en una columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml), el producto eluido con amonio metanólico al 10 % y evaporado para producir el compuesto del título 193 como un aceite oscuro (122 mg, 51 %). R^t 2,11 min (método 1b); m/z 283 [M - NHCH₃]⁺ (ES⁺).



Paso 6. (E)-N-((7-(3-Metoxifenoxi)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metil)-N-metil-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilamida (compuesto 194). Una suspensión de 1-(7-(3-metoxifenoxi)-2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-N-metilmetanamina 193 (64 mg, 0,20 mmol), ácido (E)-3-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)acrilico 4 (91 mg, 0,20 mmol), y DIPEA (0,18 ml, 1,03 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó durante 10 minutos. Se añadió HATU (78 mg, 0,20 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (3 × 20 ml), se lavó con salmuera, pasada a través de un separador de fase y evaporada. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM 0-3 %). Las fracciones recolectadas fueron luego evaporadas y el sólido se trituró con MeCN para producir el compuesto del título 194 como un sólido blanco (21 mg, 19 %). R^t 2,36 min (método 1b); m/z 528 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,57 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3 Hz, 2,3 Hz, 1H), 6,64-6,63 (m, 1H), 6,60 (dd, J = 8,2 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H).

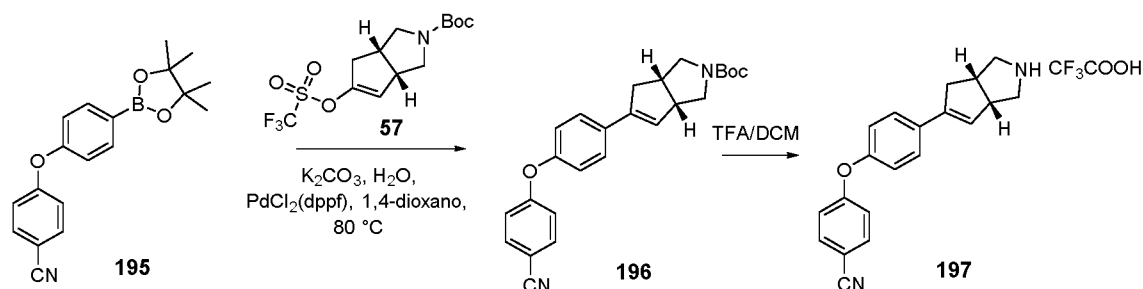
Ejemplo 42. Síntesis de 4-(4-((3aR,6aS)-2-((E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrililoil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 198).

Esquema de síntesis general.

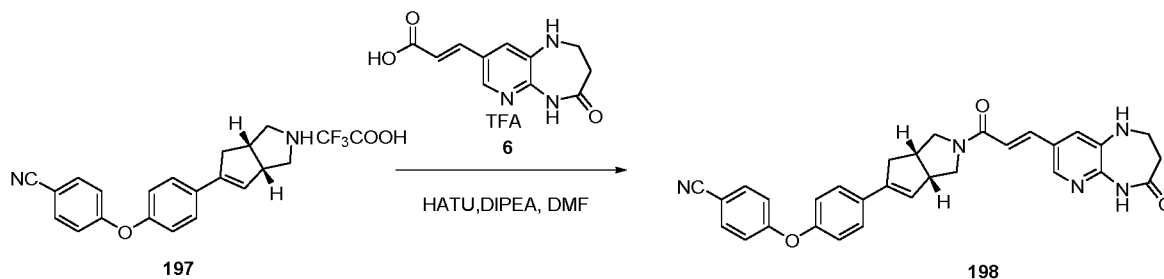


Condiciones de reacción: a) K_2CO_3 , H_2O , $PdCl_2(dppf)$, 1,4-dioxano, 80 °C; b) TFA, DCM; c) HATU, DIPEA, DMF

La síntesis de 4-(4-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 195) se notificó previamente por Abbott Laboratories; documento US2002/156081, 2002, A1 y X-RX DISCOVERY, INC.; documento WO2015/48662, 2015, A2. El éster de pinacol 195 se preparó con un rendimiento del 90 %, con una pureza del 93 % (R^t = 2,40 min (estándar); m/z 321,1 $[M + H]^+$ (ES^+)).



Pasos 1 y 2. 2,2,2-Trifluoroacetato de 4-(4-((3aS,6aR)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 197) se sintetizó a partir de los compuestos 57 y 195 por medio del producto intermedio 196 en 2 pasos siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20 y el documento US2017/0174683 A1. El producto bruto (sal de TFA) 197 se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (R^t = 1,26 min (estándar); m/z 303,6 $[M + H]^+$ (ES^+)).

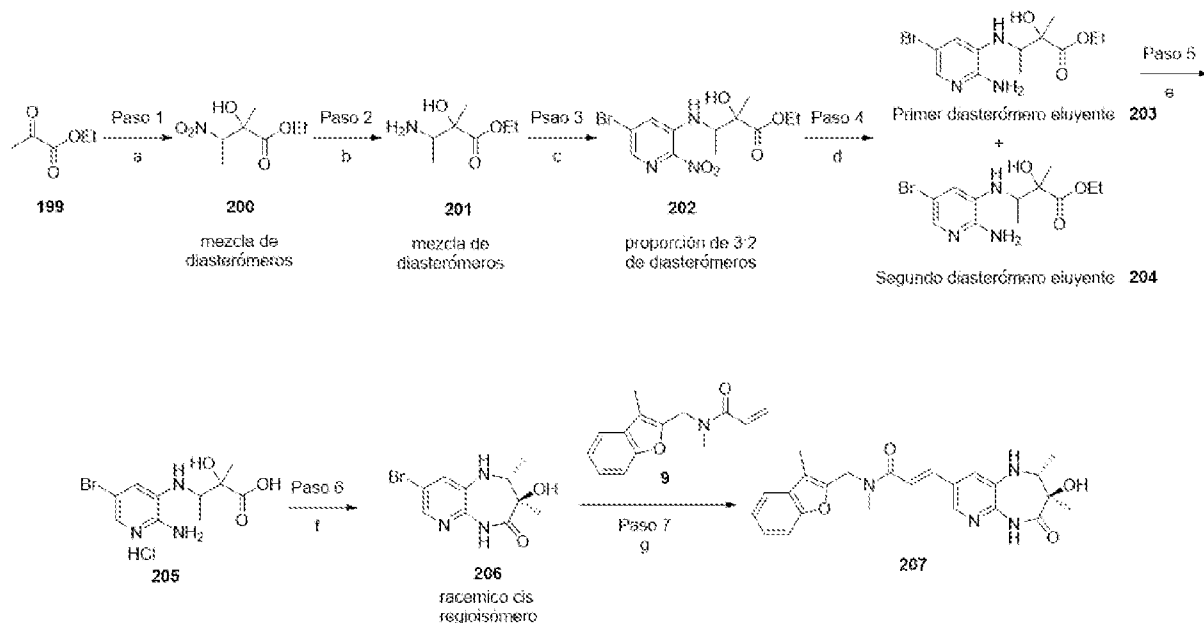


Paso 3. Se obtuvo 4-(4-((3aR,6aS)-2-((E)-3-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)fenoxi)benzonitrilo (compuesto 198) a partir del ácido 6 y la amina 197 como un sólido amarillo con una pureza del 99 % (rendimiento del 19 %) en una reacción de acoplamiento de amina a amida estándar descrita en el ejemplo 20. R^t = 1,78 min (estándar); m/z 518,3 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ , ppm 9,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,16-7,05 (4H, m), 6,86 (dd, J = 6,7 Hz, 15,5 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,05-3,75 (m, 2H), 3,73-3,49 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 3,10-2,91 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 3H).

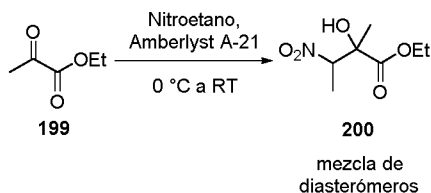
Ejemplo 43. Síntesis de (E)-3-(3-hidroxi-2,3-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 207).

Esquema de síntesis general.

5



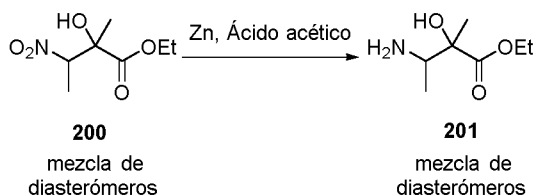
Condiciones de reacción: a) Nitroetano, Amberlyst A-21, 0 °C a RT; b) Zn, Ácido acético; c) 5-Bromo-3-fluoro-2-nitropiridina **11**, TEA, EtOH, reflujo; d) Fe, NH₄Cl, EtOH, H₂O, reflujo, separación de diastereómeros; e) LiOH, H₂O, THF, MeOH; f) HATU, DIPEA, DMF; g) Pd-118, DIPEA, NBu₄Cl, 1,4-dioxano, 80 °C.



10 Paso 1. 2-Hidroxi-2-metil-3-nitrobutanoato de etilo (compuesto 200). Se le añadió 2-oxopropanoato de etilo 199 (15,6 ml, 140 mmol), gota a gota, a una suspensión con agitación de Amberlyst A-21 (14 g, 140 mmol) en nitroetano (10,0 ml, 140 mmol) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta RT y se agitó durante ~16 h. La resina se retiró por filtración y se lavó con DCM (3 × 100 ml). El filtrado se concentró a vacío para generar el producto deseado 200 como un aceite amarillo (20,6 g, 73 %) en una proporción de aproximadamente 2:1 de diastereómeros.

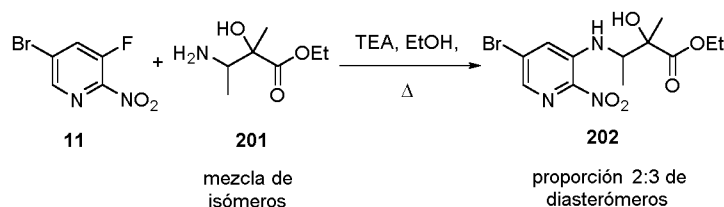
15 Diastereómero principal: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 5,94 (s, 1H), 5,04 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

20 Diastereómero Menor: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 6,08 (s, 1H), 4,88 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H).



25 Paso 2. 3-amino-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (compuesto 201). A una disolución de 2-hidroxi-2-metil-3-nitrobutanoato de etilo 200 (5 g, 26,2 mmol) en ácido acético (300 ml), se le añadió polvo de Zinc en porciones (68,4 g, 1046 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 4 h, luego se filtró sobre una almohadilla de Celite®. El filtrado se neutralizó por la adición de Na₂CO₃ saturado acuoso (~700 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 700 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida produciendo el compuesto del título 201 como un aceite amarillo. La fase acuosa se evaporó luego y el residuo se dividió en dos

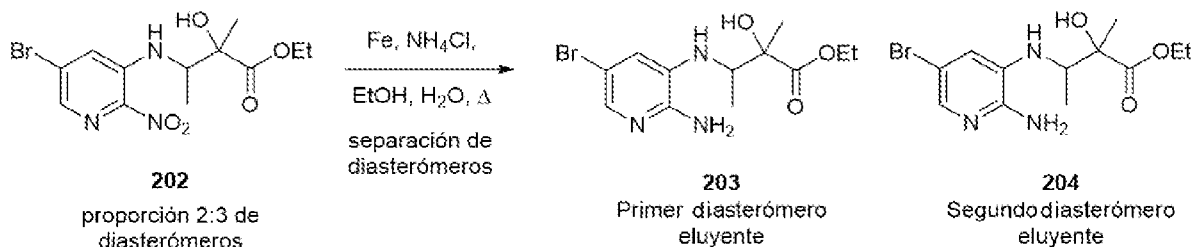
porciones, y cada una de estas se solubilizaron nuevamente en agua (300 ml). El material acuoso se filtró para retirar las sales formadas, extraídas con EtOAc (2 × 400 ml) y DCM (2 × 400 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El análisis ¹H RMN de las tres fracciones fue consistente con la estructura del producto con una pureza del 100 % y estas se combinaron produciendo el compuesto del título 201 como un aceite amarillo (1,12 g, 27 %). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ, ppm δ 4,12-4,07 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 6H), 0,94-0,91 (m, 3H). NH₂ y OH no observado (mezcla de isómeros).



Paso 3. 3-((5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (compuesto 202). Se le añadió trietilamina (1,8 ml, 12,8 mmol) a una disolución con agitación de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (1,3 g, 5,88 mmol) y 3-amino-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo 201 (1,06 g, 4,27 mmol) en EtOH (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante ~16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, luego, se concentró a vacío y el material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-10 %) para generar el producto deseado 202 como un aceite amarillo (1,24 g, 79 %) en una proporción de aproximadamente 3:2 de diastereómeros.

Diastereómero 1: R^t 1,90 min (método 1a) m/z 362/364 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 8,11-8,02 (m, 2H), 7,91-7,84 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

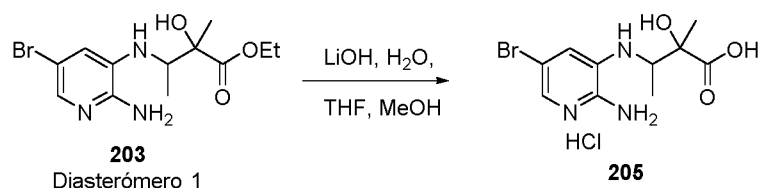
Diastereómero 2: R^t 1,96 min (método 1a) m/z 362/364 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13-8,00 (m, 2H), 7,89-7,85 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15-4,08 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H).



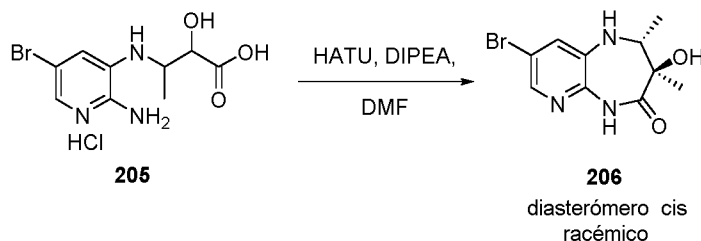
Paso 4. 3-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (compuestos 203 y 204). Se calentó una mezcla de 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo 202 (1,2 g, 3,31 mmol), hierro (1,48 g, 26,5 mmol) y NH₄Cl (0,71 g, 13,3 mmol) en una mezcla de EtOH (20 ml) y H₂O (5 ml) y se agitó bajo reflujo durante ~16 h. La masa de reacción se dejó enfriar hasta RT, luego se cargó seca sobre Celite® y se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 0-50 %) para generar el producto deseado como un sólido marrón: diastereómero 1 203 (154 mg, 14 %) y diastereómero 2 204 (280 mg, 25 %).

Diastereómero 1 203: R^t 1,14 min (método 1a) m/z 332/334 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,39 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86-3,78 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

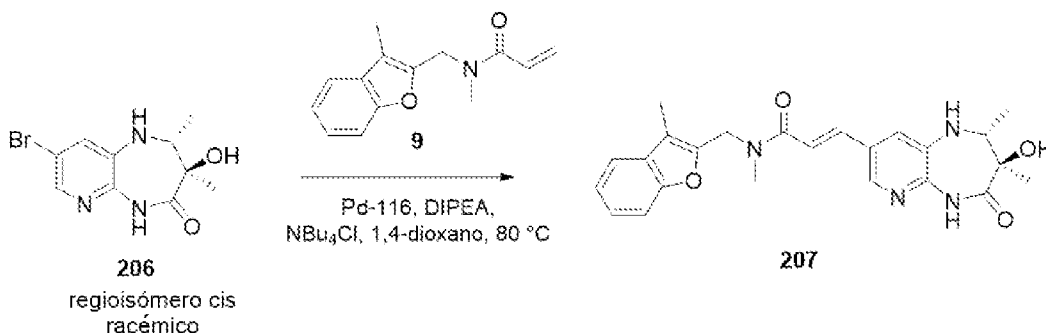
Diastereómero 2 204: R^t 1,13 min (método 1a) m/z 332/334 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,48 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H).



Paso 5. Clorhidrato de ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilbutanoico (compuesto 205). Se añadió hidróxido de litio (1 M acuoso, 0,6 ml, 0,6 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo 203 (65 mg, 0,20 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (1 ml) a RT y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se acidificó a ~pH 5 con la adición de HCl 1 M (acuoso) y se concentró la mezcla de reacción a vacío. El residuo fue azeotropizado con MeCN (5 ml) para generar el producto deseado 205 como un sólido marrón (68 mg, cuant). R^t 0,84 min (método 1a) m/z 304/306 $[M + H]^+$ (ES⁺).



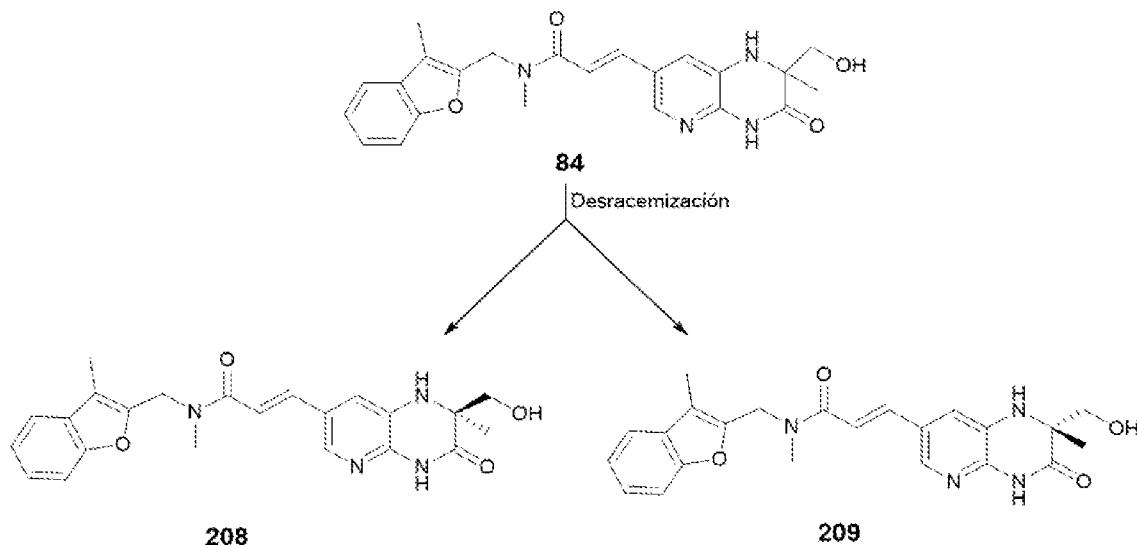
Paso 6. 8-Bromo-3-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 206). Se añadió DIPEA (0,13 ml, 0,76 mmol) a una disolución con agitación de clorhidrato del ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-hidroxi-2-metilbutanoico 205 (65 mg, 0,19 mmol) en DMF (2 ml) a RT. Después 10 minutos, se añadió HATU (75 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante ~16 h. La mezcla de reacción se extinguió con MeOH (5 ml) y H₂O (30 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), secadas con MgSO₄, y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano al 0-50 %) para generar el producto deseado 206 como un sólido blanco (21 mg, 38 %). R^t 1,21 min (método 2a) m/z 286/288 $[M + H]^+$ (ES⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ , ppm 10,25 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H). La estequiometría cis del Diastereómero obtenido se asignó por medio de los estudios con RMN incluyendo experimentos NOE y ROESY.



Paso 7. (E)-3-(3-Hidroxi-2,3-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 207). Se cargó un matraz con 8-bromo-3-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 206 (40 mg, 0,14 mmol), N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (32 mg, 0,140 mmol), NBu₄Cl (4 mg, 0,01 mmol) y Pd-116 (7 mg, 0,01 mmol) y se evacuó y se rellenó el matraz con N₂ tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (2,5 ml) y DIPEA (0,05 ml, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y con agitación durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %) para generar el producto deseado 207 como un sólido amarillo (36 mg, 59 %). R^t 1,93 min (método 1a) m/z 435 $[M + H]^+$ (ES⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆, 363 K): δ , ppm 9,72 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,79 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 44. Síntesis de (S,E)-3-(2-(hidroximetil)-2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 208) y (R,E)-3-(2-(hidroximetil)-2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 209) – ejemplo de referencia.

Separación quiral del compuesto 84



Separación por método quiral: Aparato: Isolera (Biotage). Columna: Chiralpak IA (20 μ m; columna de vidrio; 250 mm $\times$ 25 mm). Eluyente: Acetonitrilo/Etanol (8/2 v/v). Flujo 40 ml/min. Temperatura: 25 $^{\circ}$ C. Tiempo de ejecución: 25 min.

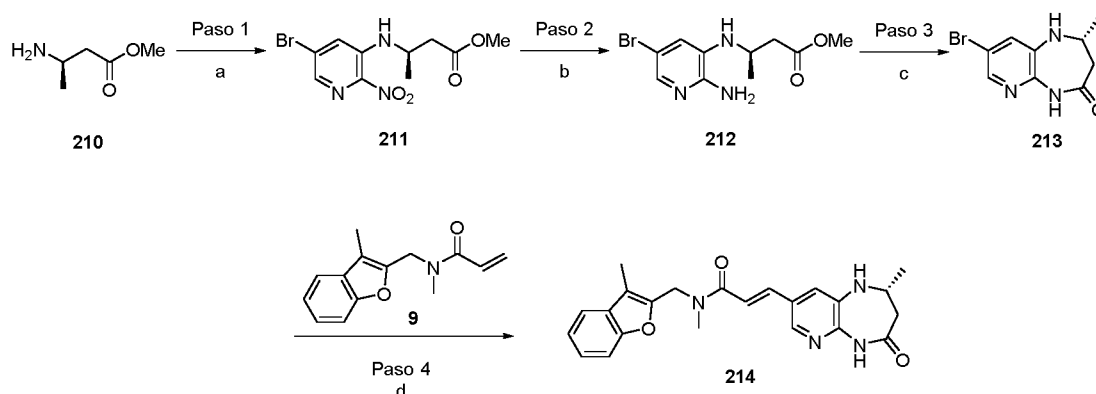
Cantidad inyectada: 30 mg de compuesto 84 en 20 ml de eluyente (disolución bajo reflujo, seguido por enfriamiento e inyección rápida). Se observó algo de degradación del producto durante la disolución caliente, pero no se presentaron productos secundarios en las fracciones de interés.

(S,E)-3-(2-(Hidroximetil)-2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 208). Las fracciones puras del primer enantiómero se recogieron y se concentraron hasta que se observó precipitación. Luego, se realizó evaporación hasta sequedad bajo flujo de nitrógeno a RT. El primer enantiómero se obtuvo como un polvo crema (m = 8,6 mg; pureza quiral: 99,84 %). La esteoquímica del enantiómero obtenido se asignó aleatoriamente.

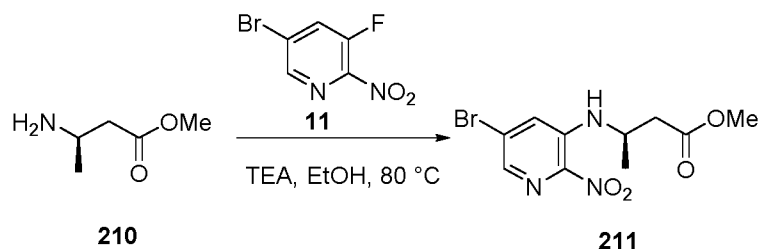
(R,E)-3-(2-(Hidroximetil)-2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 209). Las fracciones puras del segundo enantiómero se recogieron y se concentraron hasta que se observó precipitación. Luego, se realizó evaporación hasta sequedad bajo flujo de nitrógeno a RT. Se obtuvo el enantiómero como polvo crema (m = 6,9 mg; pureza quiral: 99,59 %). La esteoquímica del enantiómero obtenido se asignó aleatoriamente.

Ejemplo 45. Síntesis de (R,E)-N-metil-3-(2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 214) – ejemplo de referencia.

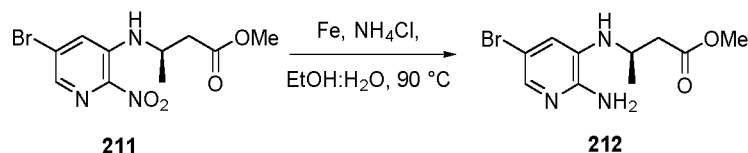
Esquema de síntesis general.



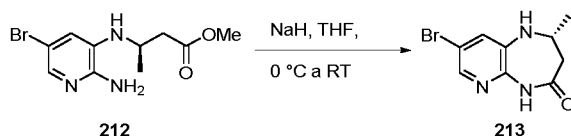
Condiciones de reacción: a) 5-Bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11, TEA, EtOH, 80 $^{\circ}$ C; b) Fe, NH_4Cl , EtOH, Agua, 90 $^{\circ}$ C; c) NaH, THF, 0 $^{\circ}$ C a RT; d) Pd-116, Bu_4NCl , DIPEA, 1,4-Dioxano, 80 $^{\circ}$ C.



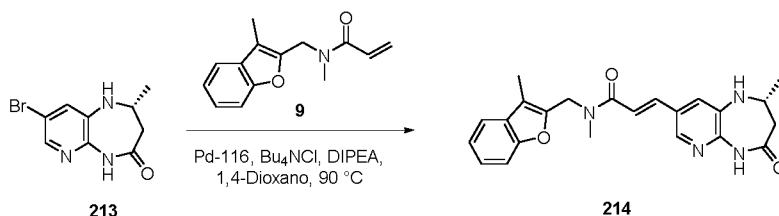
Paso 1. (R)-Metil 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)butanoato (compuesto 211). A una disolución con agitación de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina **11** (430 mg, 1,95 mmol) en MeCN (10 ml), se le añadió clorhidrato de (R)-metil 3-aminobutanoato **210** (300 mg, 1,95 mmol) seguido por TEA (700 µl, 4,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h y luego se dejó enfriar hasta RT. La mezcla de reacción se concentró a vacío, luego el material bruto se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y lavado con agua (10 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/isohexano 0-100 %) para producir el compuesto del título **211** como un sólido amarillo (590 mg, 90 %). R_t 1,89 min (método 1a) m/z 318/320 [M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 2. (R)-3-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)butanoato de metilo (compuesto 212). A una mezcla de 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)butanoato de metilo **211** (570 mg, 1,85 mmol) en EtOH (35 ml) y agua (8,75 ml) se le añadió hierro (415 mg, 7,42 mmol) y clorhidrato de amonio (400 mg, 7,42 mmol). La reacción resultante se calentó y se agitó a 90 °C durante 1 h, antes de se filtró a través de un tapón de Celite[®] mientras aún está caliente. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título **212** como un sólido incoloro (430 mg, 76 %). R_t 1,00 min (método 1a) m/z 288/290 [M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 3. (R)-8-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 213). Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 83 mg, 2,08 mmol) en porciones pequeñas a una disolución con agitación de 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)butanoato de metilo **212** (400 mg, 1,39 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 2 h. La reacción se extinguió con la adición cautelosa de NH₄Cl saturado acuoso (20 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título **213** como un sólido incoloro (170 mg, 45 %). R_t 1,30 min (método 1a) m/z 256/258 [M + H]⁺ (ES⁺).

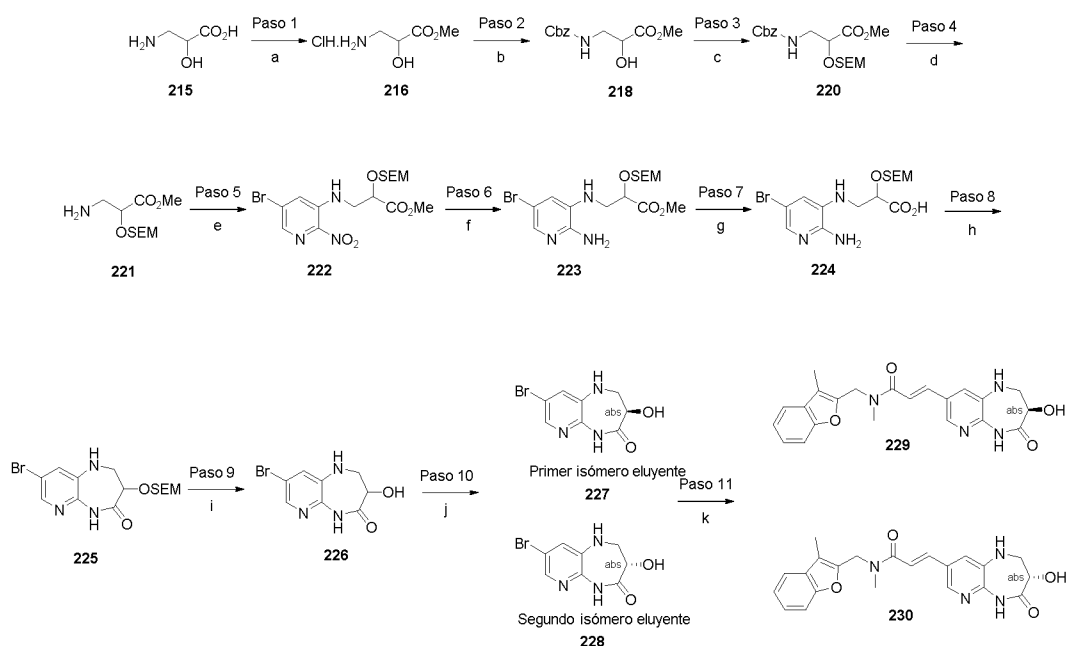


Paso 4. (R,E)-N-Metil-3-(2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 214). Se cargó un matraz con (R)-8-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona **213** (80 mg, 0,31 mmol), N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (**9**) (70 mg, 0,31 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (9,2 mg, 0,03 mmol) y Pd-116 (16 mg, 0,03 mmol) y se evacuó y se rellenó el matraz con N₂ tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (2,5 ml) y DIPEA (0,11 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 h. Luego, se añadió agua (10 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron al pasar sobre un cartucho de separación de fase y se concentró a

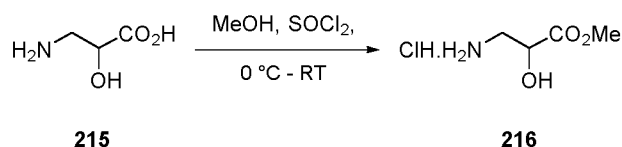
vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 214 como un sólido amarillo (68 mg, 52 %). R^t 1,89 min (método 1a) m/z 405 $[M + H]^+$ (ES⁺). ¹H RMN (DMSO- d_6 , 363K): δ , ppm 9,42-9,22 (m, 1H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,4 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,27 (dtd, J = 20,7 Hz, 7,3 Hz, 1,3 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,57-5,38 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,81 (ddt, J = 7,7 Hz, 6,3 Hz, 3,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,61 (dd, J = 14,3 Hz, 3,1 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 14,4 Hz, 7,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 46. Síntesis de (R,E)-3-(3-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 229) y (S,E)-3-(3-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 230).

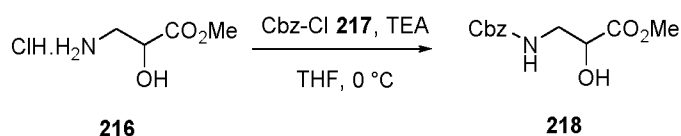
Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) MeOH, SOCl₂, 0 °C-RT; b) CBZ-Cl **217**, TEA, THF, 0 °C; c) SEM-Cl **219**, DIPEA, DCE, 60 °C; d) Pd/C, H₂, 5 bar; e) 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina **11**, TEA, EtOH, reflujo; f) Fe, NH₄Cl, EtOH, H₂O, reflujo; g) LiOH, H₂O, THF, MeOH; h) HATU, DIPEA, DMF; i) a) TFA, b) Na₂CO₃; j) Columna Chiralpak IA (Acetonitrilo 25%: Agua 75%); k) **9**, Pd-116, DIPEA, NBu₄Cl, 1,4-dioxano, 80 °C.

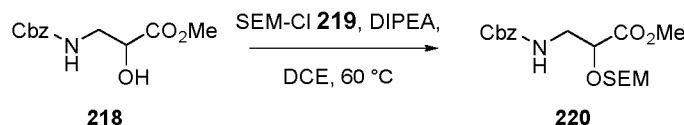


Paso 1. Clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-2-propanoato de metilo (compuesto 216). A una suspensión de ácido 3-amino-2-hidroxi-2-propanoico **215** (4,0 g, 38 mmol) en metanol (154 ml) con agitación en agua helada, se le añadió, gota a gota, cloruro de tionilo (8,3 ml, 114 mmol). Al completar la adición, la mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título **216** como una goma incolora, (6,1 g, cuant.). ¹H RMN (DMSO- d_6): δ , ppm 8,25 (s a, 3H), 6,07 (s a, 1H), 4,41 (dd, J = 8,7 Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H).

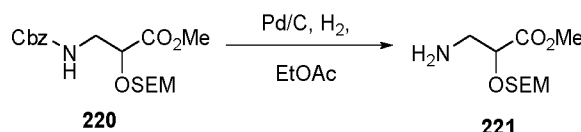


Paso 2. 3-(((Benziloxi)carbonil)amino)-2-hidroxi-2-propanoato de metilo (compuesto 218). A una mezcla helada de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-2-propanoato de metilo **216** (5,92 g, 38 mmol) y trietilamina (22 ml, 152 mmol) en THF (100 ml) se le añadió, gota a gota, cloroformiato de bencilo **217** (5,4 ml, 38 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo volvió a disolverse en acetato de etilo (100 ml), lavado con agua (2 × 100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título **218** como un aceite incoloro (5,50 g, 56 %). ¹H RMN (CDCl₃): δ , ppm 7,40-7,28 (m, 5H), 5,15-5,10 (m, 3H),

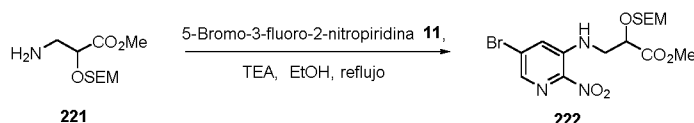
4,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66-3,49 (m, 2H), 3,19 (s, 1H).



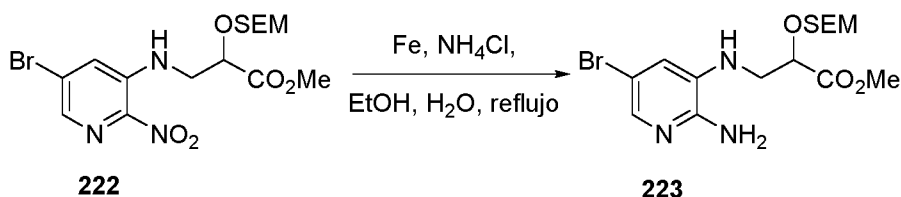
- 5 Paso 3. 3-(((Benziloxi)carbonil)amino)-2-((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoato de metilo (compuesto 220). Una mezcla de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo 219 (2,3 ml, 13,2 mmol), DIPEA (3,4 ml, 19,7 mmol) y 3-(((benziloxy)carbonil)amino)-2-hidroxipropoato de metilo 218 (3,30 g, 13,2 mmol) en DCE (100 ml) se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se eliminó el disolvente a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 220 como un aceite incoloro (4,40 g, 83 %). ¹H RMN (CDCl₃): δ, ppm 7,41-7,32 (m, 5H), 5,19 (s a, 1H), 5,18-5,09 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,29 (dd, J = 6,3 Hz, 4,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (m, 3H), 3,54 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).



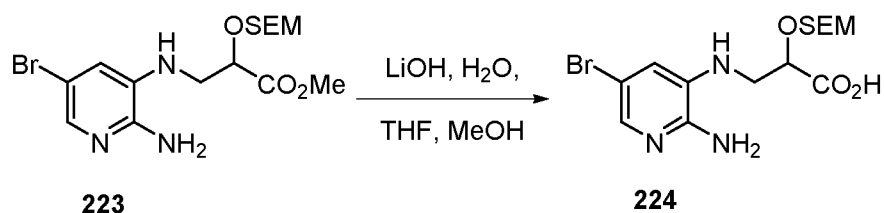
- 15 Paso 4. 3-Amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoato de metilo (compuesto 221). Una mezcla de 3-(((benziloxy)carbonil)amino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoato de metilo 220 (4,40 g, 11,5 mmol) y Pd/C al 10 % (1,2 g, tipo 87L) en un disolvente de acetato de etilo (100 ml) se agitó bajo H₂ a una presión de 5 bar durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad para producir el compuesto del título 221 como un aceite amarillo (2,6 g, 89 %). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ, ppm 4,66 (dd, J = 13,2 Hz, 4,7 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 6,5 Hz, 4,7 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,63-3,50 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,45 (s, 2H), 0,91-0,77 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).



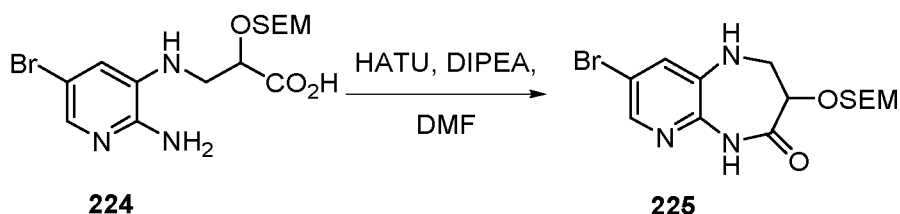
- 25 Paso 5. 3-((5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoato de metilo (compuesto 222). Una mezcla de 3-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoato de metilo 221 (2,60 g, 10,4 mmol), TEA (7,3 ml, 52,1 mmol) y 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina 11 (2,30 g, 10,4 mmol) en un disolvente de EtOH (80 ml), se calentó bajo reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por medio de cromatografía con sílice (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para producir el compuesto del título 222 como un aceite amarillo (4,30 g, 90 %). R_t 2,67 min (método 1a); m/z 448/450 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ, ppm 8,08 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,76-4,62 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 7,2 Hz, 4,6 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 7,3 Hz, 6,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 2H), 0,81-0,70 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).



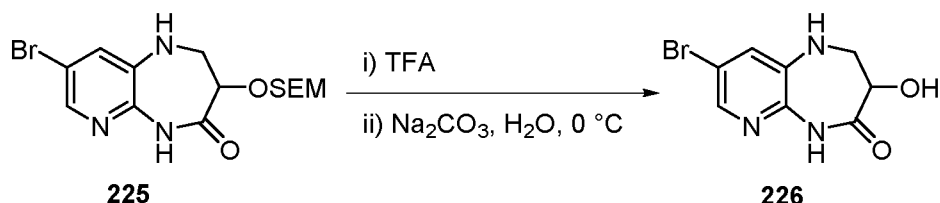
- 35 Paso 6. 3-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoato de metilo (compuesto 223). Una mezcla de 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoato de metilo 222 (4,30 g, 9,5 mmol), polvo de hierro (2,67 g, 47,7 mmol) y cloruro de amonio (5,1 g, 95,0 mmol) en un disolvente de etanol (100 ml) y agua (30 ml), fue calentado y agitado bajo reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo disuelto en DCM (130 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Filtración y evaporación dieron el compuesto del título 223 como un aceite amarillo (3,01 g, 74 %). R_t 1,76 min (método 1a); m/z 420/422 [M + H]⁺ (ES⁺).



Paso 7. Ácido 3-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoico (compuesto 224). A una disolución con agitación de 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoato de metilo 223 (3,30 g, 7,85 mmol) en THF (200 ml) y MeOH (50 ml), se le añadió una disolución de LiOH monohidratado (0,23 g, 9,42 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo disuelto en agua (30 ml) y el pH se ajustó a ~pH 5 por la adición de ácido acético (~1 ml). El sólido se recogió por filtración, lavado con agua (4 ml) y secado para dar el compuesto del título 224 como un sólido beige (2,75 g, 84 %). R^t 1,58 min (método 1a); m/z 406/408 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ , ppm 7,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,75 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,67-4,64 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,55-3,31 (m, 4H), 0,78-0,74 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). No se observó el protón ácido.

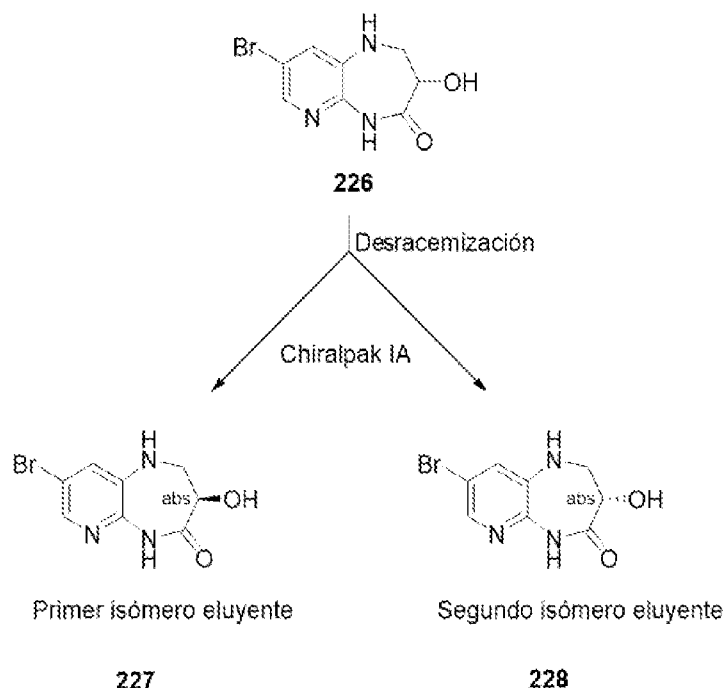


Paso 8. 8-Bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 225). A una disolución de ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propanoico 224 (2,75 g, 6,77 mmol) y DIPEA (6,0 ml, 33,8 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió HATU (3,0 g, 8,12 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 30 minutos. La mezcla se vertió sobre agua helada (30 ml) y el sólido se recogió y se secó para dar el compuesto del título 225 como un sólido beige (2,50 g, 93 %). R^t 2,27 min (método 1b); m/z 388/390 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ , ppm 10,05 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,65 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,56-3,45 (m, 4H), 0,88-0,82 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).



Paso 9. 8-Bromo-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 226). Se añadió TFA (10 ml) en una porción a 8-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 225 (800 mg, 2,1 mmol) y se dejó que la disolución reposara a RT durante 5 minutos antes de ser cuidadosamente vertido sobre hielo molido (100 g). La mezcla resultante se neutralizó cuidadosamente por la adición de carbonato de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación dieron una goma que se trituró con acetonitrilo (10 ml) para dar el compuesto del título 226 como un sólido blanquecino (310 mg, 57 %). R^t 1,04 min (método 1a); m/z 258/260 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ , ppm 10,12 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 6,2$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,16 (ddd, $J = 8,4$ Hz, 4,8 Hz, 3,1 Hz, 1H), 3,45 (ddd, $J = 12,3$ Hz, 6,1 Hz, 3,1 Hz, 1H), 3,29 (td, $J = 9,1$ Hz, 4,5 Hz, 1H).

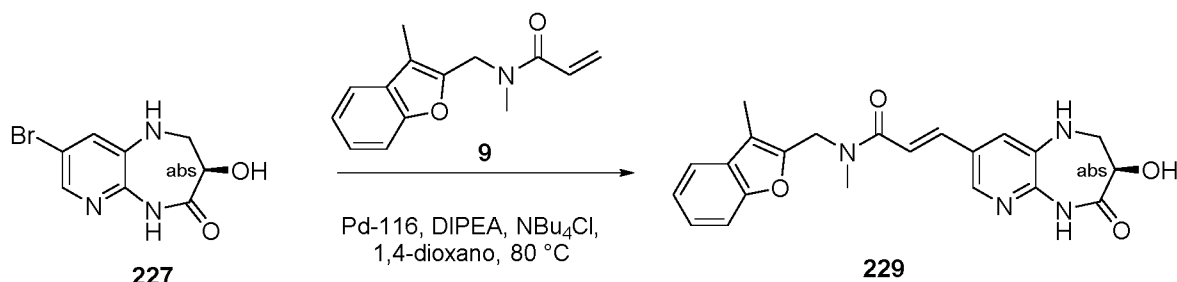
Paso 10. Separación quiral del racemato 226.



Los enantiómeros se separaron con HPLC prep quiral usando una columna Chiralpak® IA (Daicel Ltd.) (2 x 25 cm), velocidad de flujo 13,5 ml min⁻¹ que eluía con una mezcla de acetonitrilo 25 %: agua 75 %, detección UV a 254 nm. Las muestras se cargaron en la columna por medio de una bomba de dilución en la columna, bombeando acetonitrilo (1,5 ml min⁻¹) por la duración de la ejecución, dando una velocidad de flujo combinada de 15 ml min⁻¹. La quiralidad se asignó arbitrariamente.

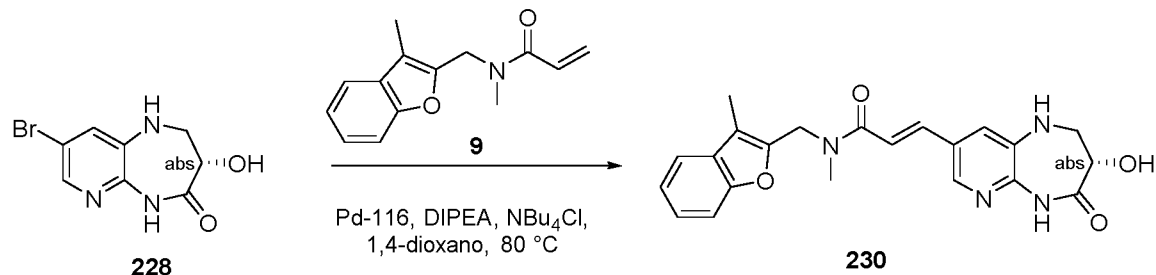
(R)-8-Bromo-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 227). Primer isómero eluyente: R^t 7,98 min (método analítico: columna Chiralpak® IA, (4,6 mm x 25 mm), velocidad de flujo 1 ml min⁻¹, eluyente: 30 % acetonitrilo : 70 % disolución de bicarbonato de amonio acuosa 10 mmol).

(S)-8-Bromo-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 228). Segundo isómero eluyente: R^t 13,09 min (método analítico: columna Chiralpak® IA, (4,6 mm x 25 mm), velocidad de flujo 1 ml min⁻¹, eluyente: 30 % acetonitrilo : 70 % disolución de bicarbonato de amonio acuosa 10 mmol).



Paso 11a. (R,E)-3-(3-Hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 229). Se cargó un vial de reacción con (R)-8-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 227 (50 mg, 0,19 mmol), DIPEA (70 µl, 0,39 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (6 mg, 0,02 mmol), y Pd[P(^tBu)₃]₂ (Pd-116) (10 mg, 0,02 mmol) y el vial se purgó con nitrógeno (5 minutos). Se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (49 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno nuevamente (5 minutos), y luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta RT, luego se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 229 como un sólido amarillo pálido (61 mg, 77 %). R^t 1,77 min (método 1b); m/z 407 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆, 363K): δ, ppm 9,65 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,9₁₋₄,77 (m, 3H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,52 (ddd, J = 12,4

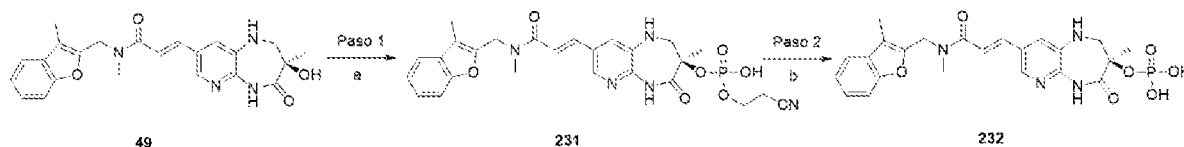
Hz, 6,0 Hz, 3,3 Hz, 1H), 3,27 (ddd, J = 12,1 Hz, 8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).



- 5 Paso 11b. (S,E)-3-(3-Hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 230). Se cargó un vial de reacción con (S)-8-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 228 (50 mg, 0,19 mmol), DIPEA (70 µl, 0,39 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (6 mg, 0,02 mmol) y Pd[P(^tBu)₃]₂ (Pd-116) (10 mg, 0,02 mmol), y el vial se purgó con nitrógeno (5 minutos). Se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (50 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno nuevamente (5 minutos), y luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, luego se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía con sílice (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 230 como un sólido amarillo pálido (58 mg, 73 %). R^t 1,76 min (método 1b); m/z 407 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆, 363K): δ, ppm 9,65 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,27 (dt, J = 21,1 Hz, 7,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,93-5,84 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 3H), 4,18 (dt, J = 8,5 Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 12,3 Hz, 6,1 Hz, 3,4 Hz, 1H), 3,27 (ddd, J = 12,2 Hz, 8,9 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

- 20 Ejemplo 47. Síntesis de fosfato de dihidrógeno de (R,E)-3-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-ilo (compuesto 232).

Esquema de síntesis general.



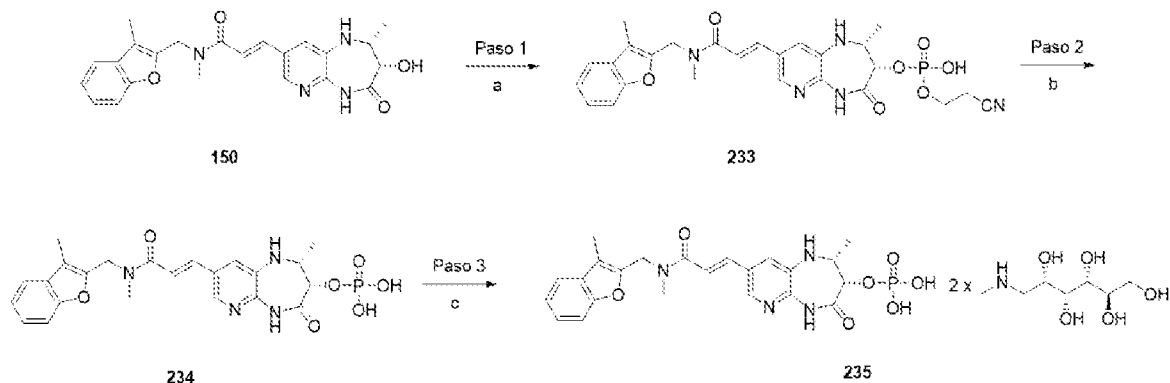
Condiciones de reacción: a) i. bis(2-cianoetil) diisopropilfosforamidita, 1H-tetrazol, 1 día, RT; ii. solución de yodo 0,1 M (agua/2,6-lutidina/THF, 1/19/80) a 0 °C, Na₂S₂O₃ 20% p/p; b) BSTFA, ACN, base de Barton, 35 min a 0 °C luego HCOOH.

- 25 Paso 1. ((R)-3-Metil-8-((E)-3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il)hidrogenofosfato de 2-cianoetil (compuesto 231). A una disolución del sustrato 49 (250 mg, 0,59 mmol, 1 equiv.) en DCM seco (5,95 ml) se le añadió bis(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita (645 mg, 2,38 mmol, 4 equiv.) y 1H-tetrazol (5,29 ml, 2,38 mmol, 4 equiv., 0,45 M en MeCN) bajo N₂ a rt. La mezcla se agitó a rt por 1 día, luego se evaporó parcialmente. El fosfito resultante fue oxidado por medio de tratamiento con una disolución de yoduro 0,1 M (agua/2,6-lutidina/THF, 1/19/80) a 0 °C hasta lograr la persistencia de la coloración del yodo. Se dejó que la mezcla volviera a rt, luego después de 1 h, la mezcla se extinguió usando tiosulfato de sodio al 20 % p/p bajo agitación hasta la desaparición de la coloración del yodo. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, diluida con MeOH y DCM, y se filtró. Después de la evaporación, el bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar, después de la liofilización, el producto deseado 231 (165 mg, 0,30 mmol, 50 %) como un sólido amarillo. El producto fue directamente usado en el siguiente paso.

- 40 Paso 2. Dihidrogenofosfato de (R,E)-3-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-ilo (compuesto 232). A una disolución de 231 (2,65 g, 4,79 mmol, 1 eq.) en MeCN (28,5 ml) se le añadió N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) (6,36 ml, 23,9 mmol, 5 eq.), luego 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (base de Barton) (4,14 ml, 19,9 mmol, 4,1 eq.). La mezcla estuvo a 0 °C durante 35 min, luego se le añadió ácido fórmico para extinguir la reacción. Después de la evaporación, el bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (HCO₂H 0,1 %) en agua (HCO₂H al 0,1 %) y liofilizado para obtener el compuesto deseado 232 (1,26 g, 250 mmol, 52 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,89 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,52-7,02 (m, 6H), 6,20 (m, 1H), 4,95 (s, 0,8H), 4,79 (s, 1,2H), 3,62-3,41 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,31-2,21 (s, 3H). ³¹P RMN (162 MHz, DMSO-d₆) δ -4,8. EM (método 1c): m/z = 501,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 48. Síntesis de la sal de [(2R,3S)-2-metil-8-[(E)-3-[metil-[(3-metilbenzofuran-2-il)metil]amino]-3-oxo-prop-1-enil]-4-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il] dihidrogenofosfato-(2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentol (compuesto 235).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) i. bis(2-cianoetil) diisopropilfosforamidita, 1H-tetrazol. 1 día, RT; ii. solución de yodo 0,1 M (agua/2,6-lutidina/THF, 1/19/80) a 0 °C, Na₂S₂O₃ 20% p/p; b) BSTFA, ACN, 2-tert-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina, 35 min a 0 °C luego HCOOH; c) H₂O y MeCN (60 ml, 1/1), meglumina, 2 eq

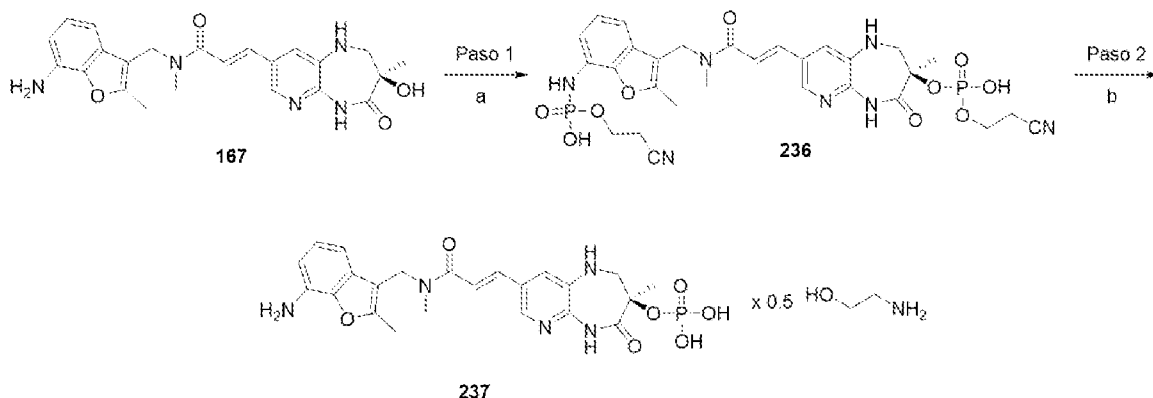
Paso 1. ((2R,3S)-2-Metil-8-((E)-3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il)hidrogenofosfato de 2-cianoetil (compuesto 233). A una mezcla de 150 (129 mg, 0,31 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ seco (2,80 ml), se le añadió bis(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita (0,24 ml, 0,92 mmol, 3 equiv.) y 1H-tetrazol (1,36 ml, 0,61 mmol, 2 equiv., 0,45 M en MeCN). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. Después de completar la reacción, se le añadió una disolución de yoduro 0,2 M (I₂ en agua/piridina/THF, 1/19/80) a 0 °C hasta lograr la persistencia de la coloración del yodo. Se dejó que la mezcla volviera a rt, luego después de 2 h, la mezcla se extinguió usando tiosulfato de sodio (20 % p/p) bajo agitación hasta la desaparición del color del yodo. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, diluida con MeOH y CH₂Cl₂ y filtrada. Después de la evaporación, el bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar, después de la liofilización, el compuesto deseado compuesto 233 (159 mg) como un sólido amarillo. El producto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2. Dihidrogenofosfato de (2R,3S)-2-metil-8-((E)-3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-ilo (compuesto 234). A una mezcla de 233 (159 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) en MeCN seco (14,4 ml), se le añadió N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (0,31 ml, 1,15 mmol, 4 equiv.), luego 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,20 ml, 0,96 mmol, 3,3 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se le añadió ácido fórmico (0,11 ml, 2,87 mmol, 10 eq.) para extinguir la reacción. Después de la evaporación, el bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para producir, después de liofilización, el compuesto deseado 234 (33 mg, 0,06 mmol, 22 %) como un sólido amarillo. El compuesto deseado se usó para hacer sal de meglumina.

Paso 3. Sal de [(2R,3S)-2-metil-8-[(E)-3-[metil-[(3-metilbenzofuran-2-il)metil]amino]-3-oxo-prop-1-enil]-4-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il]dihidrogenofosfato-(2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentol (compuesto 235). A una disolución del sustrato 234 (1 equiv.) en agua y MeCN (60 ml, 1/1) a rt, se le añadió la base correspondiente (meglumina, 2 eq.). La mezcla se agitó, sonico y liofilizó para producir el producto deseado 235. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ, ppm 7,80-7,65 (m, 1H), 7,25-7,46 (m, 7H), 4,52-4,25 (m, 2H), 4,18-4,02 (m, 3H), 3,83-3,69 (m, 6H), 3,67-3,56 (m, 4H), 3,26-3,04 (m, 4H), 2,89-2,75 (m, 6H), 2,72 (s, 6H), 1,84 (s, 3H), 1,25-1,16 (m, 6H). ³¹P RMN (162 MHz, D₂O) δ 3,1. EM (método 1c): m/z = 501,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 49. Síntesis de 2-aminoetanol; (R,E)-8-3-(((7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-ilo dihidrogenofosfato (compuesto 237).

Esquema de síntesis general.

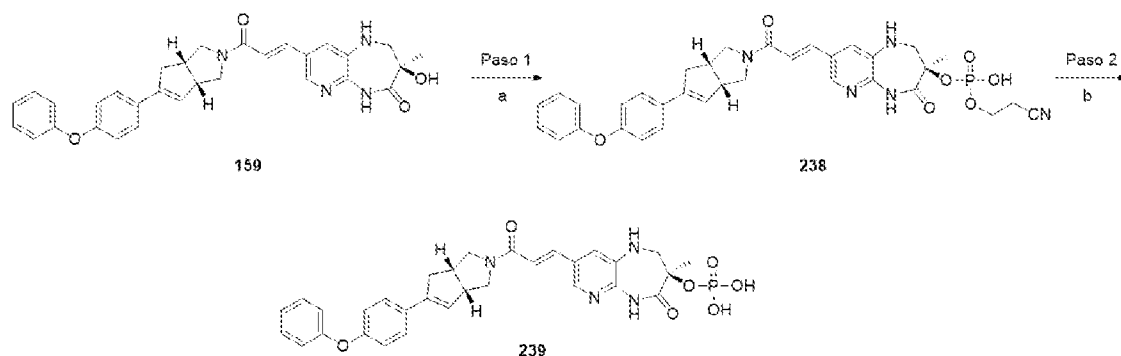


Condiciones de reacción: a) i. bis(2-cianoetil) diisopropilfosforamidita, 1H-tertrazol, 1 día, RT; ii. solución de yodo 0,1 M (agua/2,6-lutidina/THF, 1/19/80) a 0 °C, 20% p/p Na₂S₂O₃; b) i. BSTFA, ACN, base de Barton, 35 min a 0 °C luego HCOOH; ii. agua, HOCH₂CH₂NH₂ (5,0 eq.)

- Paso 1. (3-(((E)-3-((3R)-3-(((2-Cianoetoxi)(hidroxi)fosforil)oxi)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamido)metil)-2-metilbenzofuran-7-il)fosforamidato de 2-cianoetilo-hidrógeno (compuesto 236). A una mezcla de 167 (200 mg, 0,46 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ seco (4,59 ml), se le añadió bis(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita (0,48 ml, 1,84 mmol, 4 eq.) y 1H-tetrazol (4,08 ml, 1,84 mmol, 4 eq., 0,45 M en MeCN). La mezcla se agitó a rt durante 16 h, luego se evaporó parcialmente y se le añadió una disolución de yodo 0,2 M (agua/piridina/THF, 1/19/80) a 0 °C hasta lograr la persistencia del color de yodo. Se permitió que la mezcla volviera a rt. Después de 2 h, la mezcla se extinguió usando tiosulfato de sodio 20 % p/p bajo agitación hasta la desaparición del color de yodo. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, diluida con MeOH y CH₂Cl₂ y filtrada. Después de la evaporación, el bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para producir, después de la liofilización, el compuesto deseado 236 (245 mg) como un sólido amarillo.
- Paso 2. 2-Aminoetanol; (R,E)-8-(3-(((7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)(metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-ilo dihidrogenofosfato (compuesto 237). A una mezcla de 236 (240 mg, 0,34 mmol, 1 eq.) en MeCN seco (18,9 ml), se le añadió BSTFA (0,91 ml, 3,42 mmol, 10 eq.), luego 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (base de Barton) (0,59 ml, 2,85 mmol, 8,3 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5/10 min, luego se le añadió HCOOH para extinguir la reacción y agua (1 ml). Después de la evaporación, el bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para producir un polvo con el fosfato dihidrógeno deseado. El residuo se disolvió en agua + etanolamina en exceso (> 5 equiv.). La mezcla se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % en agua para dar, después de la liofilización, el compuesto deseado 237 (89 mg, 0,15 mmol, 45 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ, ppm 7,88-7,78 (m, 1H), 7,44-7,26 (m, 2H), 7,21-6,61 (m, 4H), 4,76-4,59 (m, 2H), 3,59 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,00-2,81 (m, 3H), 2,77 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,46-2,28 (m, 3H), 1,59-1,46 (m, 3H). ³¹P RMN (162 MHz, D₂O) δ 0,0. EM (método 1c): m/z = 516,1 [M + H]⁺.

- Ejemplo 50. Síntesis de (R)-3-metil-4-oxo-8-((E)-3-oxo-3-((3aS,6aR)-5-(4-fenoxifenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-ilo dihidrogenofosfato (compuesto 239).

Esquema de síntesis general.



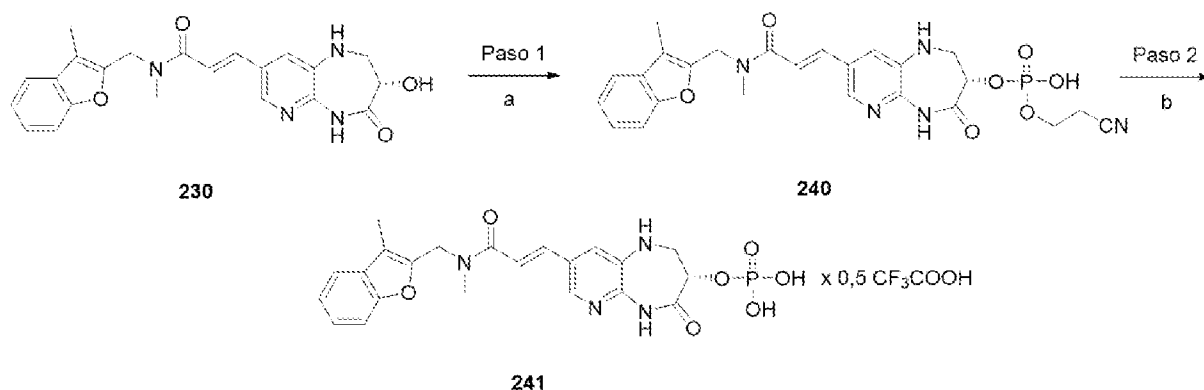
Condiciones de reacción: a) i. bis(2-cianoetil) diisopropilfosforamidita, 1H-tetrazol, 1 día, RT; ii. solución de yodo 0,1 M (agua/2,6-lutidina/THF, 1/19/80) a 0 °C, Na₂S₂O₃ 20% p/p; b) BSTFA, ACN, base de Barton, 35 min a 0 °C luego HCOOH.

Paso 1. ((R)-3-Metil-4-oxo-8-((E)-3-oxo-3-((3aS,6aR)-5-(4-fenoxifenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il)hidrogenofosfato de 2-cianoetilo (compuesto 238). A una mezcla de 159 (400 mg, 0,77 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ seco (7,65 ml), se le añadió bis(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita (831 mg, 3,06 mmol, 4 eq.) y 1H-tetrazol (6,80 ml, 3,07 mmol, 4 eq., 0,45 M en MeCN). La mezcla se agitó a rt durante 16 h, luego se evaporó y se le añadió una disolución de yodo 0,2 M (agua/piridina/THF, 1/19/80) a 0 °C hasta lograr la persistencia del color del yodo. Se dejó que la mezcla retornara a rt, luego después de 2 h, la mezcla se extinguió usando tiosulfato de sodio acuoso 20 % p/p hasta la desaparición del color del yodo. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, diluida con MeOH y CH₂Cl₂ y filtrada. Después de la evaporación, el bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto deseado 238 (421 mg) como un sólido amarillo. El producto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2. Dihidrogenofosfato de (R)-3-metil-4-oxo-8-((E)-3-oxo-3-((3aS,6aR)-5-(4-fenoxifenil)-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)prop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-ilo (compuesto 239). A una mezcla de 238 (421 mg, 0,64 mmol, 1 eq.) en MeCN seco (35,54 ml) se le añadió BSTFA (1,71 ml, 6,42 mmol, 10 eq.), luego base de Barton (1,11 ml, 5,35 mmol, 8,3 eq.). La mezcla se agitó a rt por 5/10 min, luego se le añadió ácido fórmico para extinguir la reacción. Después de la evaporación, el residuo se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %). El precipitado fue recuperado y liofilizado para producir el compuesto deseado 239 (123 mg, 0,20 mmol, 32 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 9,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11-7,90 (m, 1H), 7,59-7,27 (m, 7H), 7,15 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09-6,93 (m, 5H), 6,86 (dd, J = 15,5, 6,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,15-2,78 (m, 9H), 2,62 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 1,61-1,49 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73,6 (trazas residuales de TFA). ³¹P RMN (162 MHz, DMSO-d₆) δ -4,8. EM (método 1c): m/z = 603,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 51. Síntesis de (S,E)-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-yl dihidrogenofosfato 2,2,2-trifluoroacetato (compuesto 241).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) i. bis(2-cianoetil) diisopropilfosforamidita, 1H-tetrazol, 1 día, RT; ii. solución de yodo 0,1 M (agua/2,6-lutidina/THF, 1/19/80) a 0 °C, Na₂S₂O₃ 20% p/p; b) BSTFA, ACN, base de Barton, 35 min a 0 °C luego HCOOH.

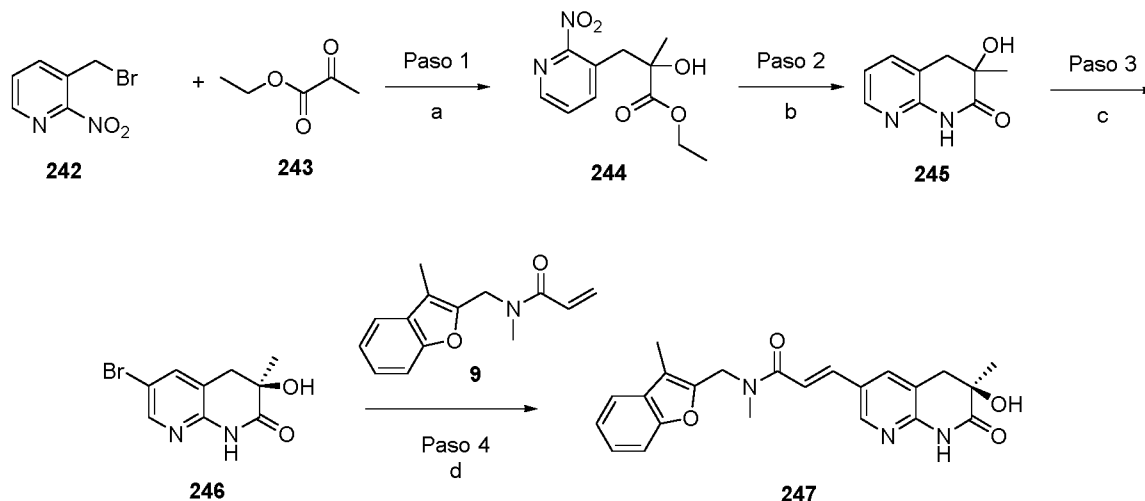
Paso 1. ((S)-8-((E)-3-(Metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il)hidrogenofosfato de 2-cianoetilo (compuesto 240). A una mezcla de 230 (200 mg, 0,49 mmol, 1 equiv.) en DMF seco (4,92 ml) se le añadió bis(2-cianoetil)diisopropilfosforamida (0,51 ml, 1,97 mmol, 4 equiv.) y 1H-tetrazol (4,37 ml, 1,97 mmol, 4 equiv., 0,45 M en MeCN). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas, luego se evaporó el MeCN y se le añadió una disolución de yodo 0,2 M (I₂ en agua/piridina/THF, 1/19/80) a 0 °C hasta lograr la persistencia del color del yodo. Se dejó que la mezcla retornara a rt, luego después de 2 h, la mezcla se extinguió usando tiosulfato de sodio 20 % p/p bajo agitación hasta la desaparición del color de yodo. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se diluyó con MeOH y CH₂Cl₂, y se filtró. Después de la evaporación, el bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto deseado 240 (199 mg) después de la liofilización. El producto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2. 2,2,2-Trifluoroacetato-dihidrogenofosfato de (S,E)-8-(3-(Metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-ilo (compuesto 241). A una mezcla de 240 (120 mg, 0,22 mmol, 1 eq.) en MeCN seco (12,3 ml) se le añadió BSTFA (0,59 ml, 1,85 mmol, 8,3 eq.), luego base de Barton (0,39 ml, 2,22 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a rt durante 10 min, luego se le añadió ácido fórmico (0,08 ml, 2,22 mmol, 10 eq.) para extinguir la reacción y MeOH (1 ml). Después de la evaporación, el producto bruto se purificó que eluía con MeCN al 5-100 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para producir, después de liofilización, el compuesto deseado (42 mg, 0,07 mmol, 31 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 10,23 (s, 1H), 8,18-8,04 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,54-7,35 (m, 4H), 7,31-7,07 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,96 (s, 0,8H), 4,80 (s, 1,2H), 4,74-4,57 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 12,3, 8,5 Hz, 1H), 3,18 (s, 1,7H), 2,95 (s, 1,3H), 2,28 (d, J = 4,4 Hz, 3H). ³¹P RMN (162 MHz, DMSO-d₆) δ -1,9. ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74,1 (trazas de TFA)

EM (método 1c): m/z = 487,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 52. Síntesis de (R,E)-3-(6-hidroxi-6-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 247) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.



Condiciones de Reacción: a) N1,N1,N'1,N'1,N2,N2,N'2,N'2-octametilten-1,1,2,2-tetraamina, DMF, -20 °C a RT; b) Fe, NH₄Cl, EtOH, agua, 90 °C; c) NBS, K₂CO₃, MeCN, seguido por separación quiral; d) Pd-116, DIPEA, NBu₄Cl, 1,4-dioxano, 80 °C.

Paso 1. 2-Hidroxi-2-metil-3-(2-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo (compuesto 244). A una disolución con agitación de 3-(bromometil)-2-nitropiridina 242 (850 mg, 3,92 mmol) en DMF anhidro (15 ml), se le añadió piruvato de etilo 243 (1,3 ml, 11,8 mmol) a -20 °C. La disolución resultante se agitó y mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Luego se le añadió N1,N1,N'1,N'1,N2,N2,N'2,N'2-octametilten-1,1,2,2-tetraamina (1,0 ml, 4,31 mmol). Inmediatamente se desarrolló un color rojo con la formación de un precipitado blanco fino. La disolución se agitó vigorosamente a -20 °C durante 1 h y luego se entibió a RT durante 2 h. La disolución turbia naranja rojiza se filtró y se le añadió agua (80 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 40 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó

por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 244 como un sólido incoloro (630 mg, 57 %). R^t 1,48 min (método 1a) m/z 255 $[M + H]^+$ (ES^+).

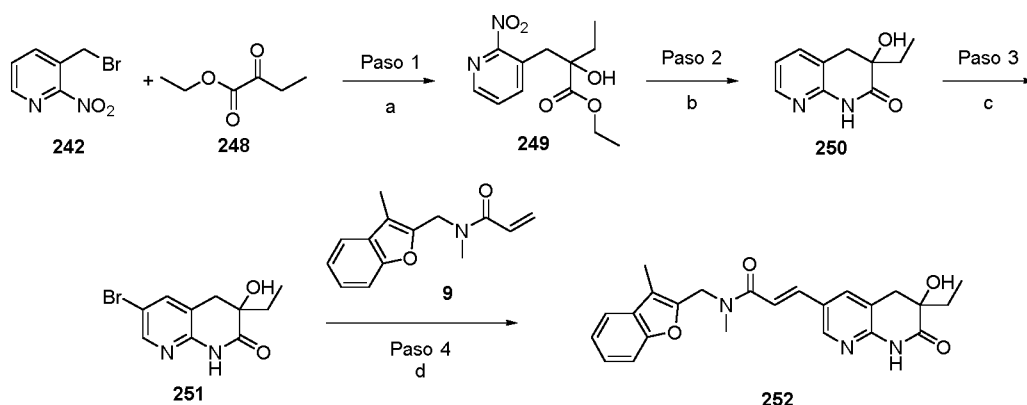
Paso 2. 3-Hidroxi-3-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (compuesto 245). A una disolución de 2-hidroxi-2-metil-3-(2-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo 244 (630 mg, 2,48 mmol) en etanol (35 ml) y agua (8,8 ml), se le añadió hierro (554 mg, 9,9 mmol) y cloruro de amonio (530 mg, 9,91 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® cuando aún estaba caliente. El filtrado se evaporó luego hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 245 como un sólido incoloro (350 mg, 75 %). R^t 0,56 min (método 1a) m/z 179 $[M + H]^+$ (ES^+).

Paso 3. (R)-6-Bromo-3-hidroxi-3-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (compuesto 246). Se añadió N-bromosuccinimida (619 mg, 3,48 mmol) y K_2CO_3 (962 mg, 6,96 mmol), en una porción, a una disolución con agitación de 3-hidroxi-3-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona 245 (310 mg, 1,74 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C. Se dejó que la reacción se calentara hasta RT y luego se agitó durante la noche. Después de esto, se añadió más N-bromosuccinimida (619 mg, 3,48 mmol) y K_2CO_3 (962 mg, 6,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. La reacción se extinguió por medio de la adición de H_2O (10 ml), luego extraída con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron al pasar a través de un cartucho de separación de base y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/isohexano 0-100 %) para producir el racemato como un sólido blanco (200 mg, 42 %). El racemato se sometió a separación quiral dando un primer pico (R)-6-bromo-3-hidroxi-3-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona 246 (60 mg). R^t 1,19 min (método 1a) m/z 257/259 $[M + H]^+$ (ES^+). La configuración absoluta asignada arbitrariamente.

Paso 4. (R,E)-3-(6-Hidroxi-6-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 247). Se cargó un matraz con (R)-6-bromo-3-hidroxi-3-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona 246 (60 mg, 0,23 mmol), N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (54 mg, 0,23 mmol), NBu_4Cl (7 mg, 0,03 mmol) y Pd-116 (12 mg, 0,03 mmol), y se evacuó y se relleno el matraz con N_2 tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (2 ml) y DIPEA (85 μ l, 0,46 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Luego, se añadió agua (2 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron al pasar a través de un cartucho de separación de fase y concentrados a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (MeOH/DCM al 0-5 %). El producto resultante se trituró con MeCN (2 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título 247 como un sólido amarillo pálido (30 mg, 32 %). R^t 1,83 min (método 1a) m/z 406 $[M + H]^+$ (ES^+). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ , ppm 10,29 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61-7,43 (m, 3H), 7,34-7,14 (m, 3H), 5,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 53. Síntesis de (E)-3-(6-etil-6-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 252) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) $N1,N1,N'1,N'1,N2,N2,N'2,N'2$ -octametilten-1,1,2,2-tetraamina, DMF, -20 °C; b) Fe, NH_4Cl , EtOH, agua, 90 °C; c) NBS, K_2CO_3 , ACN, 0 °C-RT; d) Pd-116, DIPEA, NBu_4Cl , 1,4-dioxano, 80 °C.

Paso 1. 2-Hidroxi-2-etil-3-(2-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo (compuesto 249). A una disolución con agitación de 3-(bromometil)-2-nitropiridina 242 (425 mg, 1,96 mmol) en DMF anhidro (7,5 ml) se le añadió 2-oxobutanoato de etilo 248 (765 mg, 5,88 mmol) a -20 °C. La disolución resultante se agitó durante 30 min. Después de esta vez se le añadió $N1,N1,N'1,N'1,N2,N2,N'2,N'2$ -octametilten-1,1,2,2-tetraamina (0,5 ml, 2,15 mmol). La disolución se agitó vigorosamente a -20 °C durante 1 h y luego se entibió hasta RT y se agitó durante 2 h. La disolución turbia naranja rojiza se filtró e hidrolizada con agua (40 ml). La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las

fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 249 como un sólido incoloro (380 mg, 66 %). R^t 1,75 min (método 1a) m/z 269 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+).

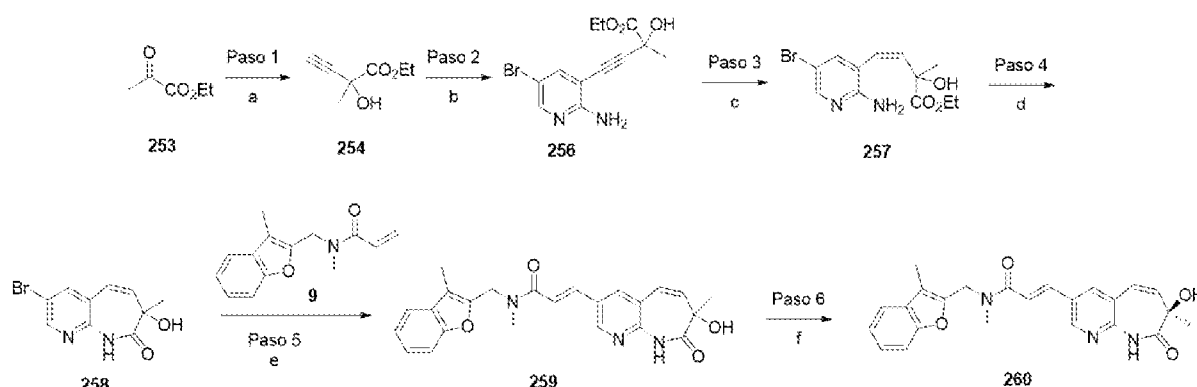
Paso 2. 3-Hidroxi-3-etil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (compuesto 250). A una disolución con agitación de etil 2-hidroxi-2-((2-nitropiridin-3-il)metil)butanoato 249 (370 mg, 1,38 mmol) en etanol (18 ml) y agua (5 ml), se le añadió hierro (308 mg, 5,52 mmol) y clorhidrato de amonio (295 mg, 5,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 250 como un sólido incoloro (200 mg, 72 %). R^t 0,89 min (método 1a) m/z 193 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+).

Paso 3. 6-Bromo-3-hidroxi-3-etil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (compuesto 251). Se añadió N-Bromosuccinimida (361 mg, 2,03 mmol) y K_2CO_3 (561 mg, 4,06 mmol) en una porción, a una disolución con agitación de 3-etil-3-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona 250 (195 mg, 1,01 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 0 °C. Se dejó que la reacción volviera hasta RT y se agitó durante la noche. La reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite, y los sólidos se enjuagaron con acetonitrilo (20 ml). El filtrado se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/isohehexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 251 como un sólido blanco (142 mg, 51 %). R^t 1,20 min (método 2a) m/z 271/273 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ , ppm 9,21 (s, 1H), 8,32 (dd, $J = 2,3$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,14 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 3,07 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 1,68-1,50 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Paso 4. (E)-3-(6-Etil-6-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 252). Se cargó un vial de reacción con N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (118 mg, 0,52 mmol), 6-bromo-3-etil-3-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona 251 (140 mg, 0,52 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (15 mg, 0,05 mmol) y Pd-116 (26 mg, 0,05 mmol) y el vial se purgó con nitrógeno (5 minutos). Se añadió 1,4-dioxano (8 ml) y DIPEA (180 μl , 1,03 mmol) al vial, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 50 minutos. El material bruto se evaporó a vacío y purificado por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %). El producto se recrystalizó en DCM/hexanos (5 ml), luego triturado con acetonitrilo (2 ml) para dar el compuesto del título 252 como un sólido blanco (144 mg, 66 %). R^t 1,59 min (método 2a) m/z 420 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 363K): δ , ppm 10,33 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 3H), 4,95 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,66-1,48 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 54. Síntesis de (R,E)-3-(7-hidroxi-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 260) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) bromuro de etil magnesio, -78 °C a RT. b) cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), 5-bromo-3-yodo-piridil-2-amina 255, Cul, TEA, THF, 80 °C; c) H_2 , Pd/C, EtOAc; d) NaH, THF, 0 °C - RT. e) Pd-116, DIPEA, NBu_4Cl , 1,4-Dioxano, 80 °C; f) separación quiral.

Paso 1. 2-Hidroxi-2-metilbut-3-inoato de etilo (compuesto 254). Se añadió una disolución de bromuro de etilmagnesio (0,5 M en THF, 99 ml, 49,6 mmol), gota a gota, durante ~1 h, a una disolución de 2-oxopropanoato de etilo 253 (4,6 ml, 41,3 mmol) en THF (60 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos adicionales, luego se dejó calentar hasta RT. La mezcla de reacción fue luego vertida sobre disolución de cloruro de amonio saturada (50 ml) y la mezcla se extrajo con TBME (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, concentrados a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía con

silíce (MTBE/isohexano al 0-40 %) para dar el compuesto del título 254 como un amarillo pálido (0,85 g, 14 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 6,28 (s, 1H), 4,15 (qd, $J = 7,1$ Hz, 1,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso 2. 4-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilbut-3-inoato de etilo (compuesto 256). Se cargó un vial con yoduro de cobre (31 mg, 0,16 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (94 mg, 0,13 mmol) y 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina 255 (0,80 g, 2,7 mmol), y se evacuó y se rellenó el vial con N_2 tres veces. Se añadió 2-hidroxi-2-metilbut-3-inoato de etilo 254 (0,42 g, 2,95 mmol), TEA (1,1 ml, 8,1 mmol) y THF (10 ml), y la mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 minutos antes de calentarse hasta reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT, filtró a través de un tapón de Celite® y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía con silíce (EtOAc/isohexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 256 como un aceite amarillo transparente (810 mg, 91 %). R^t 1,66 min (método 1a); m/z 313/315 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 8,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso 3. (Z)-4-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilbut-3-enoato de etilo (compuesto 257). Una mezcla de 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilbut-3-inoato de etilo 256 (0,45 g, 1,44 mmol) y Pd/C al 5 % (0,15 g, 1,44 mmol) en EtOAc (50 ml), se agitó bajo H_2 a 1 bar durante 30 min. El catalizador se retiró por filtración, luego el filtrado se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/isohexano 0-100 %) para generar el producto deseado 257 como un aceite incoloro (0,17 g, 27 %). R^t 0,98 min (método 1a); m/z 315/317 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 7,87 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,81 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,83-3,68 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,03 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso 4. 3-Bromo-7-hidroxi-7-metil-7H-pirido[2,3-b]azepin-8(9H)-ona (compuesto 258). Se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,03 g, 0,79 mmol) en porciones pequeñas a una disolución con agitación de (Z)-etil 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilbut-3-enoato 257 (0,17 g, 0,52 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 2 h. La reacción se extinguió por medio de la adición cuidadosa de NH_4Cl saturado acuoso (50 ml) y la mezcla acuosa fu extraída con EtOAc (3 $\times$ 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 $\times$ 100 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío para generar el producto deseado 258 como un sólido blanquecino (0,17 g, cuant) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 1,38 min (método 1a); m/z 269/271 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ , ppm 10,93 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 1,23 (s, 3H).

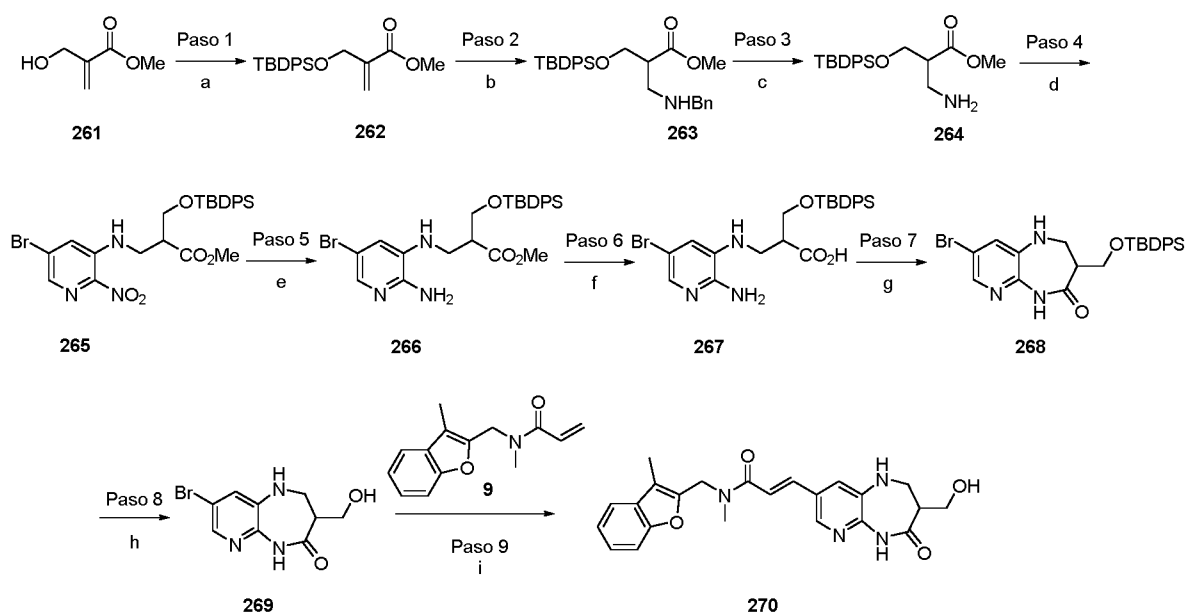
Paso 5. (E)-3-(7-Hidroxi-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 259). Se cargó un matraz con 3-bromo-7-hidroxi-7-metil-7H-pirido[2,3-b]azepin-8(9H)-ona 258 (0,08 g, 0,30 mmol), N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (0,07 g, 0,31 mmol), Bu_4NCl (9 mg, 0,03 mmol) y Pd-116 (15 mg, 0,03 mmol), y el matraz se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (2,5 ml) y DIPEA (0,2 ml, 1,15 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y con agitación durante 2 h. La reacción se dejó enfriar hasta RT, se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna (MeOH/DCM 0-3 %) para generar el producto deseado 259 como un sólido blanco (71 mg, 56 %). R^t 1,96 min (método 1a); m/z 418 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ES^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 363 K): δ , ppm 10,52 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39-7,17 (m, 3H), 6,72 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Paso 6. La separación quiral del compuesto 259. Separación del método quiral: aparato: Isolera (Biotage). Columna: Chiralpak IA (20 μm ; columna de vidrio; 250 mm $\times$ 25 mm). Eluyente: CH_3CN 90-Acetato de etilo 10. Flujo: 50 ml/min. Temperatura: 25 °C. Cantidad inyectada: 38,4 mg de 259 en 10 ml de CH_3CN 90-Acetato de etilo 10 y 2 ml de MeOH (disolución a 50 °C en baño ultrasónico), seguido por enfriamiento e inyección rápida).

(R,E)-3-(7-Hidroxi-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-pirido[2,3-b]azepin-3-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 260). Las fracciones puras del primer enantiómero se recogieron y se concentraron hasta sequedad. El sólido fue luego mezclado en dietil éter, transferido en un vial de registro y concentrado primero bajo un flujo de nitrógeno, luego a vacío a RT. Se obtuvo el primer enantiómero como un sólido blanco ($m = 13,04$ mg; pureza quiral: 100 %). La configuración absoluta asignada arbitrariamente.

Ejemplo 55. Síntesis de (E)-3-(3-(hidroximetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 270).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) TBDPSCI, imidazol, DMF, 0 °C-RT; b) Benzilamina, MeOH, 0 °C-RT; c) H₂, Pd/C, MeOH, 50 °C; d) 5-Bromo-3-fluoro-2-nitropiridina **11**, TEA, EtOH, reflujo; e) Fe, NH₄Cl, EtOH, H₂O, reflujo; f) LiOH, H₂O, THF, MeOH; g) HATU, DIPEA, DMF; h) TBAF, THF; i) Pd-116, DIPEA, NBu₄Cl, 1,4-dioxano, 80 °C.

Paso 1. 2-(((Terc-butildifenilsilil)oxi)metil)acrilato de metilo (compuesto 262). Se añadió imidazol (1,29 g, 19,0 mmol) y terc-butilclorodifenilsilano (4,95 ml, 19,0 mmol) a una disolución con agitación de 2-(hidroximetil)acrilato de metilo 261 (1,77 ml, 17,2 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante ~16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se le añadió NaHCO₃ (30 ml, saturado acuoso). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (3 × 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 50 ml) y salmuera (2 × 50 ml), se secaron usando MgSO₄ y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano al 0-50 %) para generar el producto deseado 262 como un aceite incoloro (5,34 g, 87 %). R_t 3,16 min (método 1a) m/z 377 [M + Na]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 7,66-7,59 (m, 4H), 7,52-7,41 (m, 6H), 6,25 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 6,03 (q, J = 2,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

Paso 2. 3-(Bencilamino)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoato de metilo (compuesto 263). Se le añadió bencilamina (disolución al 10 % en MeOH, 7,4 ml, 6,77 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de 2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)acrilato de metilo 262 (2,4 g, 6,77 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C, y se dejó que la reacción volviera hasta RT. La reacción se agitó durante ~16 h, luego se concentró a vacío y el material bruto se purificó con cromatografía en columna (EtOAc/isohexano 0-20 %) para dar el compuesto deseado 263 como un aceite incoloro (0,99 g, 31 %). R_t 2,11 min (método 1a) m/z 462 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 7,62-7,56 (m, 4H), 7,50-7,38 (m, 6H), 7,31-7,17 (m, 5H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,83 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 11,7 Hz, 7,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 11,7 Hz, 6,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 0,94 (s, 9H).

Paso 3. 3-Amino-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoato de metilo (compuesto 264). Una disolución de 3-(bencilamino)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoato de metilo 263 (1,5 g, 3,25 mmol) y paladio sobre carbono (0,35 g, 3,25 mmol) en MeOH (65 ml), se hidrogenó a 5 bar y 50 °C durante 24 h. El paladio se retiró por filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró a vacío para generar el producto deseado 264 como una mezcla aceitosa amarilla pálida (1,05 g, 87 %), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 4. 3-((5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoato de metilo (compuesto 265). A una disolución con agitación de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina **11** (630 mg, 2,83 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió 3-amino-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoato de metilo 264 (1,0 g, 2,83 mmol) seguido por TEA (1,0 ml, 7,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h, antes de concentrarse a vacío. El material bruto se purificó con cromatografía en columna (acetato de etilo/isohexano 0-100 %) para dar el compuesto del título 265 como un aceite marrón (490 mg, 29 %). R_t 3,15 min (método 1a) m/z 572/574 [M + H]⁺ (ES⁺).

Paso 5. 3-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoato de metilo (compuesto 266). A una mezcla de 3-((5-bromo-2-nitropiridin-3-il)amino)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoato de metilo 265 (500 mg, 0,85 mmol) se le añadió hierro (190 mg, 3,42 mmol) y cloruro de amonio (185 mg, 3,42 mmol) en etanol (35 ml) y agua (8,8 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 90 °C durante 1 hora, antes de se filtró a través de un tapón de Celite® mientras aún está caliente. El filtrado se evaporó luego hasta sequedad. El producto bruto se purificó con (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 266 como un sólido incoloro

(300 mg, 64 %). R^t 2,59 min (método 1a) m/z 542/544 $[M + H]^+$ (ES^+).

Paso 6. Ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoico (compuesto 267). Se añadió hidróxido de litio (acuoso 1 M, 618 μ l, 0,618 mmol), gota a gota, a una disolución con agitación de 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoato de metilo 266 (305 mg, 0,56 mmol) en THF (8,0 ml) y MeOH (1,5 ml). La reacción se agitó a la misma temperatura por 80 minutos, luego se almacenó a -20°C durante la noche. La mezcla se extinguió con AcOH (0,5 ml) y los disolventes evaporados en vacío. El material bruto resultante se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título 267 como un sólido blanco (76 mg, 25 %). R^t 1,77 min (método 2a) m/z 528/530 $[M + H]^+$ (ES^+).

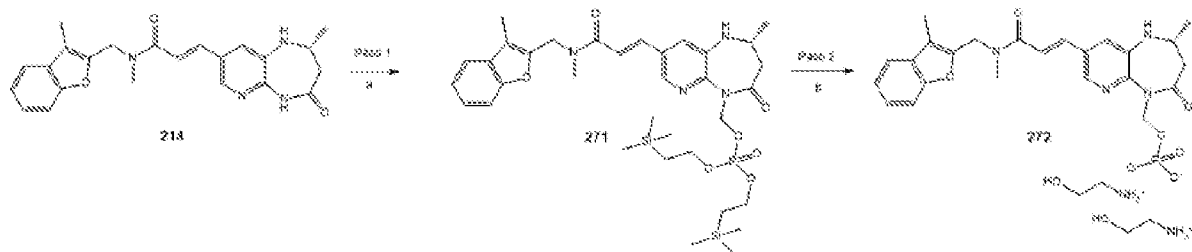
Paso 7. 8-Bromo-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 268). Se le añadió DIPEA (0,13 ml, 0,72 mmol) a una disolución con agitación de ácido 3-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)amino)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)propanoico 267 (76 mg, 0,14 mmol) en DMF (2,0 ml). Se le añadió HATU (66 mg, 0,17 mmol) a la mezcla y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se extinguió con MeOH (4,0 ml) y se dividió entre agua (65 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título 268 como un aceite ámbar (101 mg, 85 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R^t 2,33 min (método 2a) m/z 510/512 $[M + H]^+$ (ES^+).

Paso 8. 8-Bromo-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (compuesto 269). Una disolución de 8-bromo-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 268 (101 mg, 0,12 mmol) en THF (4,0 ml) se trató con TBAF (1 M en THF, 0,2 ml, 0,2 mmol). Después de 20 minutos, el disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía sobre sílice gel (EtOAc/isohexano 0-100 %) para producir el compuesto del título 269 como un sólido blanco (26 mg, 78 %). R^t 0,93 min (método 2a) m/z 272/274 $[M + H]^+$ (ES^+).

Paso 9. (E)-3-(3-(Hidroximetil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 270). Se cargó un vial con N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 9 (22 mg, 0,096 mmol), 8-bromo-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 269 (26 mg, 0,096 mmol), hidrato de cloruro de tetrabutilamonio (2,8 mg, 9,56 μ mol), Pd-116 (4,9 mg, 9,56 μ mol). El vial se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) y DIPEA (33 μ l, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 1 hora, luego se dejó enfriar hasta RT. El disolvente se evaporó a vacío, y el material bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %). El material resultante se trituró adicionalmente con MeCN (2,0 ml) para producir el compuesto del título 270 como un sólido amarillo pálido (20 mg, 49 %). R^t 1,45 min (método 2a) m/z 421 $[M + H]^+$ (ES^+). ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 363K): δ , ppm 9,18 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 56. Síntesis de (R,E)-(2-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metilfosfato de 2-hidroxietan-1-aminio (compuesto 272) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.



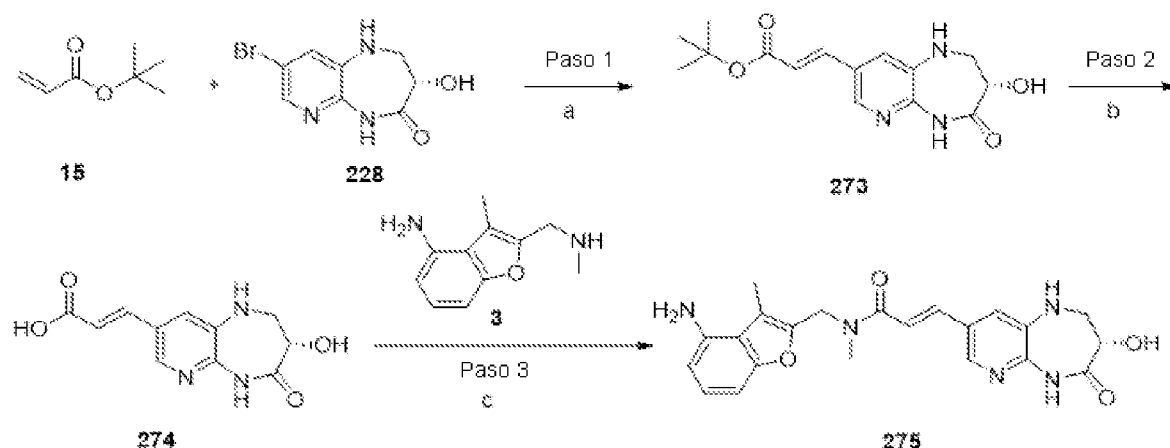
Condiciones de reacción: a) 1. 18-corona-6, NMP/N-etilpirrolidona, RT 2. t-BuOK a -20°C hasta -35°C , luego clorometil bis(2-(trimetilsilil)etil) fosfato 21, b) TFA/DCM, trabajo largo

Paso 1. [(2R)-2-Metil-8-[(E)-3-[metil-[(3-metilbenzofuran-2-il)metil]amino]-3-oxo-prop-1-enil]-4-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il]metil bis(2-trimetilsililetil)fosfato (compuesto 271). A un vial de matraz de 25 ml bajo nitrógeno, conteniendo (E)-N-metil-N-[(3-metilbenzofuran-2-il)metil]-3-[(2R)-2-metil-4-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il]prop-2-enamida 214 (1,0 g, 2,47 mmol, 1 eq.) en suspensión en DMSO anhidro (10 ml) a 25°C se le añadió una disolución de 2-metilpropan-2-olato de potasio (2,6 ml, 2,6 mmol, 1,05 eq., 1 M en THF) durante 5 minutos bajo agitación. Luego, la disolución naranja resultante se agitó a 25°C durante 15 minutos y se añadió, gota a gota, a 25°C durante 30 minutos a una disolución de clorometil bis(2-(trimetilsilil)etil) fosfato (4,8 ml, 3,46 mmol,

1,4 eq., 30 % en hexano) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó luego a 25 °C durante 10 minutos hasta casi finalizar como se indicó con UPLC/EM (método: estándar ácido 3min; 254 nm; R_t = 1,56 min (material de partida; 7 %); R_t = 1,62 min (no determinado; 4 %); R_t = 1,79 min (no determinado; 4 %); R_t = 2,27 min (otro regioisómero; 15 %); R_t = 2,57 min (producto esperado; 70 %). La mezcla de reacción se lavó con n-heptano (2 × 40 ml) luego la fase de DMSO se extinguió con una disolución saturada de acetato de amonio (50 ml) y la fase acuosa se extrajo luego con MTBE (4 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas en un rotoevaporador a vacío (temperatura del baño : 20 °C) para dar el compuesto bruto del título 271 como una espuma amarilla (1,686 g, 1,768 mmol, rendimiento del 71,5 %). UPLC-EM (método 1c): estándar ácido 3min; 254 nm; 75 %.

Paso 2. Fosfato de 2-hidroxietan-1-amino (R,E)-(2-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metilo (compuesto 272). A un matraz de 3 bocas de 100 ml bajo nitrógeno, que contenía una disolución de bis(2-trimetilsililetil)fosfato de [(2R)-2-metil-8-(E)-3-[metil-[(3-metilbenzofuran-2-il)metil]amino]-3-oxo-prop-1-enil]-4-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il]metilo (1686 mg, 1,77 mmol, 1 eq.) en diclorometano anhidro (27,0 ml) a -20 °C bajo agitación se le añadió, gota a gota, una disolución de ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,6 ml, 33,6 mmol, 19 eq.) en DCM anhidro (27 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -15 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -12 °C durante 1h 30 min hasta la finalización como indicó la UPLC/EM (la muestra se preparó en acetonitrilo con una gota de etanolamina; estándar ácido 3min; 254 nm; R_t = 1,35 min (producto esperado; ES- : 513,2; 74 %); R_t = 1,56 min (API; 12 %); R_t = 1,81 min (fosfato hemihidrolizado)). La temperatura se redujo a -20 °C y se le añadió una disolución de etanolamina (2,7 ml, 44,22 mmol, 25 eq.) en DCM anhidro (27 ml) durante 5 minutos. Subsecuentemente, la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 h y fue luego concentrada (rotoevaporador) a vacío profundo manteniendo temperatura del baño a 5 °C. Luego, el residuo se disolvió en 100 ml de ciclopentil metil éter y la suspensión resultante se filtró para dar sal etanolamina de TFA como un sólido amarillento. El filtrado se concentró (rotoevaporador) a vacío profundo manteniendo la temperatura del baño a 5 °C para dar el producto del título bruto como un aceite amarillo m = 3,76 g (UPLC/EM; estándar ácido 3min; 254 nm; pureza : 87 %). Almacenado a -20 °C durante la noche. El producto se purificó por medio de chromatoflash en equipo Isolera (Biotage). Cartucho: C18 (25 μm); 120 g. Inyección: producto bruto (3,76 g) se solubilizó en 25 ml de (etanolamina al 0,2 % en agua - CH_3CN 0,2 % etanolamina (95-5)) antes de la inyección. Las fracciones de interés se combinaron y liofilizadas para dar el producto del título 272 como un sólido amarillo (m = 738 mg) que mostró un exceso de etanolamina con RMN. El producto se disolvió en metanol (5 ml), se sonicó y se filtró la suspensión. El polvo amarillo pálido se lavó con metanol (2 × 5 ml) y secado a vacío para dar el compuesto del título 272 como un polvo amarillo pálido (m = 300,3 mg; rendimiento del 26,7 %). UPLC-EM (Método 1c): estándar ácido 3min; 254 nm; pureza 100 % (AUC), ES- : 513,2. ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ , ppm 8,26 (1H, dd, J = 1,8, 15,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,0, 16,2 Hz), 7,54-7,32 (3H, m), 7,29-7,16 (2,5H, m), 7,04 (0,5H, d, J = 15,6 Hz), 5,48-5,37 (2H, m), 4,81 (0,8H, s), 4,73 (1,2H, s), 3,99 (1H, qd, J = 6,1, 18,2 Hz), 3,72 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,15 (1,6H, s), 3,04 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,00 (1,4H, s), 2,64-2,55 (1H, m), 2,31-2,22 (1H, m), 2,19 (1,6H, s), 2,18 (1,4H, s), 1,20 (3H, dd, J = 2,8, 6,1 Hz). contenido de sal etanolamina de TFA: 0,07 % p/p.

Ejemplo 57. Síntesis de (E)-N-[(4-amino-3-metil-benzofuran-2-il)metil]-3-[(3S)-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il]-N-metil-prop-2-enamida (compuesto 274).



Condiciones de reacción: a) Pd-162 , DIPEA, $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$, dioxano-1,4, 90 °C, 5 h; TFA/DCM; c) DIPEA, HATU, DMF, rt.

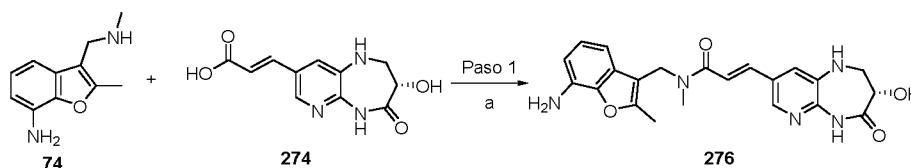
Paso 1. (S,E)-3-(3-Hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilato de terc-butilo (compuesto 273). Se añadió una mezcla de (3S)-8-bromo-3-hidroxi-1,2,3,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona 228 (182,76

mg, 0,70 mmol, 1 eq.), cloruro de tetrabutilamonio (23,39 mg, 0,08 mmol, 0,12 eq.), cloro(crotil)(tri-terc-butilfosfina)-paladio(II) (14,72 mg, 0,04 mmol, 0,05 eq.) en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno. El matraz se purgó y rellenado con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (4,95 ml), terc-butil acrilato 15 (0,24 ml, 1,68 mmol, 2,4 eq.), y DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol, 2,0 eq.) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró usando filtros PTFE de 0,22 µm. Los filtros fueron luego lavados con DCM/MeOH 50/50. El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad. Se le añadió ACN y la suspensión amarilla resultante se puso en un baño de ultrasonido por unos minutos y luego filtrada sobre una frita de porosidad 3. El sólido amarillo resultante se lavó con éter frío para producir 273 (110 mg, 0,35 mmol, rendimiento del 51,07 %) como un sólido amarillo. UPLC-EM (Método 1c): m/z 306,1 [M + H]⁺ (ES⁺).

Paso 2. Ácido (S,E)-3-(3-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrílico (compuesto 274). Se diluyó (S,E)-3-(3-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilato de terc-butilo 273 (110 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq.) con DCM (0,23 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió ácido trifluoroacético (0,23 ml), gota a gota. La disolución amarilla resultante se agitó durante 3 horas. El análisis de UPLC mostró conversión completa. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo resultante se trató con éter frío. La suspensión resultante se puso en un baño de ultrasonidos y se filtró. El sólido amarillo resultante se secó durante la noche a alto vacío para producir el compuesto del título 274 (90 mg, 0,35 mmol, rendimiento del 98,23 %) como un sólido amarillo. UPLC-EM (Método 1c): m/z 250,1 [M + H]⁺ (ES⁺).

Paso 3. (E)-N-[(4-Amino-3-metil-benzofuran-2-il)metil]-3-[(3S)-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il]-N-metil-prop-2-enamida (compuesto 275). Se disolvió 3-metil-2-(metilaminometil)benzofuran-4-amina 3 (32,1 mg, 0,169 mmol, 1,2 eq.) y ácido ((S,E)-3-(3-Hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrílico 274 (35,1 mg, 0,141 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,7 ml). Subsecuentemente, se añadió HATU (83,76 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.) en una porción. A esto, se le añadió DIPEA (0,098 ml, 0,564 mmol, 4,0 eq.), gota a gota, a RT y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. La masa de reacción marrón resultante se concentró a vacío (sin trabajo), el material marrón bruto se disolvió en una mezcla de MeCN/H₂O (5 ml, 4:1 v/v, 2 inyecciones) y purificado con HPLC semi-preparativa (98-100-30 min; disolvente A al 90 %, disolvente B al 10 %, 30 min) y liofilizó durante la noche para producir el compuesto del título 275 como un polvo amarillo con una pureza del 89,19 % (49 mg, rendimiento del 82 %). El sólido, obtenido de esta manera, se secó y solubilizado en DMSO (0,5 -1 ml) y agregado lentamente en agua (6 ml). Se recuperó el producto precipitando rápidamente con una pureza del 93,14 % por centrifugación y liofilizó durante la noche. Se obtuvo un polvo beige (10,5 mg). UPLC-EM (método 1c): m/z 422,1 [M + H]⁺ (ES⁺); t_{ret} = 1,02 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 10,07 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 2,4H), 7,06 (d, J = 15,4 Hz, 0,6H), 6,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58-6,56 (d, 1H), 6,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,02 (a m, 1H), 5,13-5,11 (m, 3H), 4,77, 4,62 (rotámeros, 2s, 2H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,01, 2,84 (rotámeros, 2s, 3H), 2,34 (s, 3H).

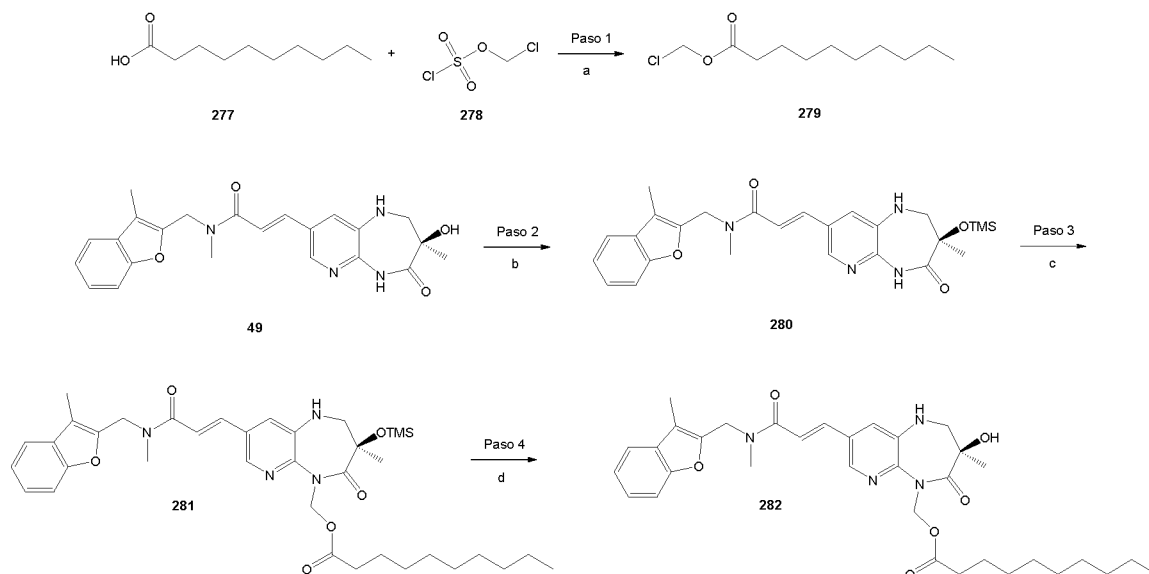
Ejemplo 58. Síntesis de (S,E)-N-((7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 276).



Condiciones de reacción: a) DIPEA, HATU, DMF, rt.

Paso 1. (S,E)-N-((7-Amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 276). Se disolvió 2-metil-3-((metilamino)metil)benzofuran-7-amina 74 (31 mg, 0,164 mmol, 1,2 eq.) y ácido (S,E)-3-(3-Hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrílico 274 (34,14 mg, 0,137 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,7 ml). Subsecuentemente, se le añadió HATU (81,37 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.) en una porción. A esto, se le añadió DIPEA (0,096 ml, 0,54 mmol, 4,0 eq.), gota a gota, a RT y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas. La masa de reacción marrón resultante se trató con agua (5 ml). El producto que precipitó rápidamente se recogió por medio de centrifugación. El sólido amarillo con una pureza del 66,53 % se aisló (48 mg). El material impuro resultante volvió a purificarse con HPLC preparativa. El producto amarillo, se suspendió en 4 ml de una mezcla de MeOH/DCM (sonicación 1-2 min) y se transfirió a un vial con código de barra de 4 ml. Después de la evaporación del disolvente y secado bajo alto vacío durante la noche a RT, se obtuvo un sólido amarillo con una pureza del 100 % (9,6 mg, rendimiento del 16,6 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 10,14 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 2,3H), 7,06 (d, J = 15,4 Hz, 0,7H), 6,84 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74, 6,57 (2 d, 1H), 6,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,08 (a m, 1H), 5,20 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,82, 4,67 (rotámeros, 2s, 2H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 3,3, 6,1 y 12,2 Hz, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,01, 2,82 (rotámeros, 2s, 3H), 2,50, 2,45 (rotámeros, 2s, 3H). UPLC-EM (Método 1c): m/z 422,1 [M + H]⁺ (ES⁺); t_{ret} = 1,00 min.

Ejemplo 59. Síntesis de decanoato de (R,E)-(3-hidroxi-3-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metilo (compuesto 282).



Condiciones de reacción: a) $n\text{-Bu}_4\text{N HSO}_4$, NaHCO_3 , $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1 V/V), 0 °C a RT, durante la noche; b) 1-metil-1H-imidazol, DMSO, RT; c) tBuOK , DMSO, RT, 30 min; d) HCl 1M aq.

Paso 1. Decanoato de clorometilo (compuesto 279). Se mezcló en un matraz ácido decanoico 277 (1,0 g, 5,69 mmol, 1,0 eq.), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (99,57 mg, 0,28 mmol, 0,05 eq.) y bicarbonato de sodio (1,92 g, 22,76 mmol, 4,0 eq.). Se añadió DCM (20 ml) y agua (20 ml). La disolución bifásica resultante se enfrió hasta 0 °C y luego tratada con una disolución de clorosulfato de clorometilo 278 (1,03 g, 6,26 mmol, 1,1 eq.) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos y luego a RT durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y extraída dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 para producir decanoato de clorometilo 279 (0,89 g, 4,06 mmol, rendimiento del 71,35 %) como un aceite incoloro.

Paso 2. (R,E)-N-Metil-3-(3-metil-4-oxo-3-((trimetilsilil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida (compuesto 280). A una disolución de 1-metil-1H-imidazol (1,33 ml, 16,65 mmol, 7,0 eq.) en DMSO anhidro (10 ml) se le añadió (E)-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metil-4-oxo-2,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)prop-2-enamida 49 (1,0 g, 2,38 mmol, 1,0 eq.) en una porción a RT. La disolución amarilla se agitó a RT durante 5 minutos, luego se añadió TMSCl (1,54 ml, 11,89 mmol, 5,0 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h, diluyó con agua y salmuera (1:1 V/V) y se extrajo con AcOEt (3 $\times$). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , filtradas y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título 280 (1,12 g, 2,27 mmol, rendimiento del 95,59 %) como un sólido amarillo. UPLC-EM (Método 1c): $R_t = 2,04$ min. $\text{ES}^+ = 493,3$.

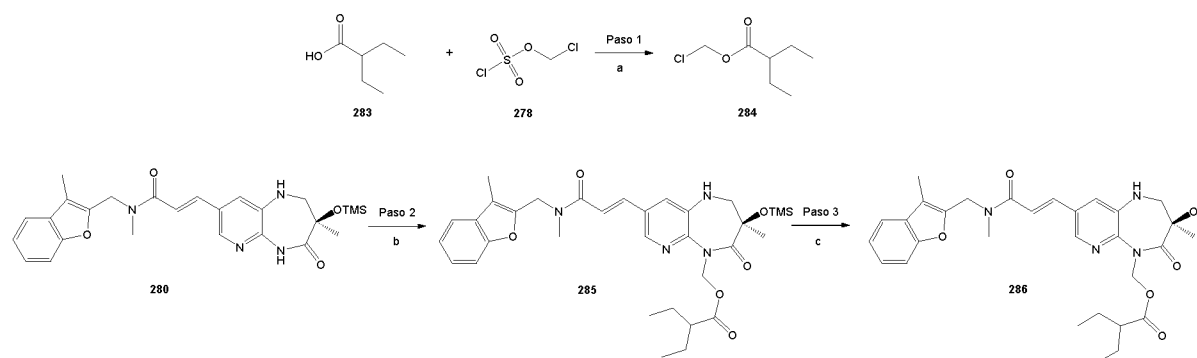
Paso 3. (R,E)-(3-Metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-3-((trimetilsilil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metil decanoato (compuesto 281). Se diluyó (R,E)-N-Metil-3-(3-metil-4-oxo-3-((trimetilsilil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)acrilamida 280 (0,569 g, 1,16 mmol, 1,0 eq.) con DMSO (5 ml). A la disolución amarilla resultante se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (150,07 mg, 1,27 mmol, 1,1 eq.). Esta mezcla de reacción se añadió, gota a gota, por 7 minutos a un vial conteniendo decanoato de clorometilo 279 (1,02 g, 4,62 mmol, 4,0 eq.). La masa de reacción se agitó a RT durante 30 minutos, diluyó con agua y extrajo dos veces con EtOAc . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una columna SNAP Ultra (50g) y DCM/EtOAc 90/10 a 0/100 como eluyente. Se recogieron las fracciones buenas y se concentraron hasta sequedad para producir el producto 281 como una espuma beige (67 mg, rendimiento del 24 %). UPLC-EM (Método 1c): $R_t = 2,91$ min. $\text{ES}^+ = 677,5$.

Paso 4. (R,E)-(3-Hidroxi-3-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metil decanoato (compuesto 282). Se disolvió decanoato de (R,E)-(3-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-3-((trimetilsilil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metilo 281 en MeOH (2 ml). Se le añadió HCl 1 M en agua (0,58 ml, 0,57 mmol, 2,0 eq.) a RT. Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, el análisis de UPLC mostró conversión completa. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para producir un aceite amarillo que se diluyó con EtOAc y lavado dos veces con una disolución de NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron hasta sequedad. Este producto bruto se purificó con cromatografía instantánea usando columna SNAP Ultra (25 g) y DCM/AcOEt 50/50 a 0/100 como un eluyente. Las fracciones

buenas se recogieron y se concentraron hasta sequedad para producir el profármaco lipófilo 282 como un sólido beige (103 mg, 0,16 mmol, rendimiento del 56,17 %). UPLC-EM (Método 1c): Rt = 2,46 min ES+ = 605,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 7,88-7,85 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,60 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,20-7,06 (m, 1H), 6,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,26-5,17 (m, 2H), 4,86, 4,69 (2s, 2H, rotámeros), 4,08 (s a, 1H), 3,72 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,21, 3,07 (2s, 3H, rotámeros), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,15-1,35 (m, 12 H), 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 60. Síntesis de 2-etilbutanoato de (R,E)-(3-hidroxi-3-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metilo (compuesto 286).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) n-Bu₄NHSO₄, NaHCO₃, DCM/H₂O (1:1 V/V), 0 °C a RT, durante la noche; b) tBuOK, DMSO, RT, 30 min; c) HCl 1M aq.

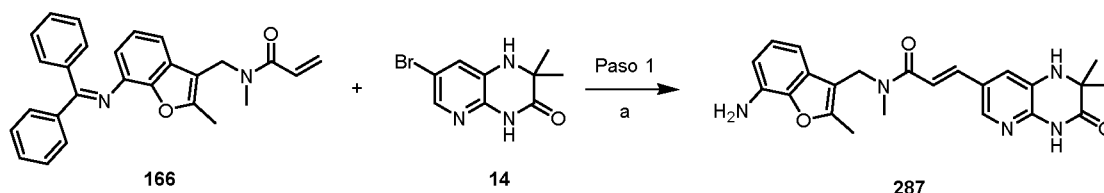
Paso 1. Se sintetizó 2-etilbutanoato de clorometilo (compuesto 284) a partir de ácido 2-etilbutanoico (283) y clorosulfato de clorometilo 278 como se describió para el compuesto 279 (rendimiento del 77,5 %).

Paso 2. Se obtuvo 2-etilbutanoato de (R,E)-(3-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-3-((trimetilsilil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metil (compuesto 285) según el procedimiento descrito para el compuesto 281 (rendimiento del 49 %). UPLC-EM (método 1c): Rt = 2,54 min ES+ = 621,4.

Paso 3. Se obtuvo 2-etilbutanoato de (R,E)-(3-Hidroxi-3-metil-8-(3-(metil((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-il)metil (compuesto 286) como se describió para el compuesto 282 (rendimiento del 79 %). UPLC-EM (Método 1c): Rt = 1,96 min. ES+ = 549,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 7,87-7,84 (m, 1H), 7,67 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 1,3H), 6,79 (d, J = 15,4 Hz, 0,7H), 5,27-5,19 (m, 2H), 4,82, 4,69 (2s, 2H, rotámeros), 4,08 (s a, 1H), 3,76 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,20, 3,08 (2s, 3H, rotámeros), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,56-1,37 (m, 4H), 0,81-0,72 (m, 6H).

Ejemplo 61. Síntesis de (E)-N-((7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 287) – ejemplo de referencia.

Esquema de síntesis general.



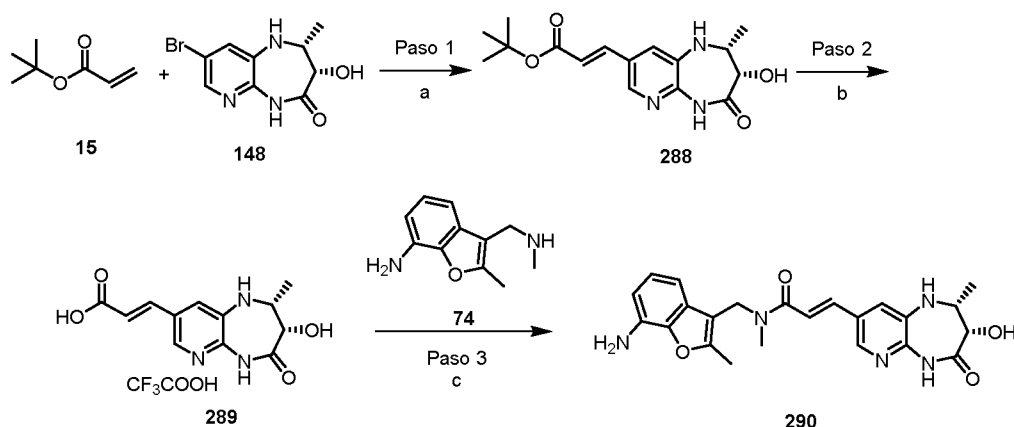
Condiciones de reacción: a) i) Pd-116, DIPEA, 1,4-dioxano, 80 °C; ii) HCl, MeOH

Paso 1. (E)-N-((7-Amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-(2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilacrilamida (compuesto 287). A una mezcla de N-((7-((difenilmetil)amino)-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-N-metilacrilamida 166 (72 mg, 0,18 mmol), 7-bromo-2,2-dimetil-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona 14 (45 mg, 0,18 mmol) y Pd-116 (9 mg, 0,02 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (2 ml) y DIPEA (0,06 ml, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂, calentada a 80 °C y con agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta

RT, luego se diluyó con MeOH (2 ml) y se le añadió HCl (5 ml, 1 M Acuoso). La mezcla resultante se agitó durante 10 min, luego se diluyó con HCl (5 ml, 1 M Acuosa). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), neutralizada con NaHCO₃ sólido hasta ~pH 8 y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se hicieron pasar a través de un separador de fase y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM al 0-10 %) para producir el compuesto del título 287 como un sólido amarillo pálido (26 mg, 34 %). R^t 1,51 min (método 1a) m/z 420 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆, 363 K): δ, ppm 10,41 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 62. Síntesis de (E)-N-((7-amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 290).

Esquema de síntesis general.



Condiciones de reacción: a) Pd-116, DIPEA, 1,4-dioxano, 90 °C; b) TFA, DCM; c) HATU, DIPEA, DMF

Paso 1. 3-((2R,3S)-3-Hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilato de (E)-terc-butilo (compuesto 288). Se añadieron (2R,3S)-8-Bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona 148 (350 mg, 1,29 mmol) y Pd-116 (33 mg, 0,064 mmol) a un vial, y el vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 veces). Se añadió 1,4-dioxano (7 ml), DIPEA (0,45 ml, 2,57 mmol), y acrilato de terc-butilo 15 (0,37 ml, 2,57 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar hasta RT y luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (EtOAc/isohehexano al 0-50 %) para dar el compuesto del título 288 como un sólido amarillo (414 mg, 96 %). UPLC-EM (Método 1c): R^t = 1,74 min. m/z 320 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 10,30 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 4,8, 3,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Paso 2. 2,2,2-Trifluoroacetato de ácido (E)-3-((2R,3S)-3-Hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico (compuesto 289). Una mezcla de 3-((2R,3S)-3-hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilato de (E)-terc-butilo 288 (411 mg, 1,29 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar una goma naranja pálido. La goma se trituró con TBME (10 ml) para proporcionar sólidos amarillos que fueron filtrados y lavados con TBME adicional (10 ml) y luego MeCN (2 x 10 ml) para dar el compuesto del título 289 como un sólido amarillo brillante (260 mg, 53 %). UPLC-EM (Método 1c): R^t = 0,90 min. m/z 264 [M + H]⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ, ppm 12,41 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,19 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Paso 3. (E)-N-((7-Amino-2-metilbenzofuran-3-il)metil)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)-N-metilacrilamida (compuesto 290). Se le añadió DIPEA (110 µl, 0,63 mmol) a una suspensión de 2,2,2-trifluoroacetato de ácido (E)-3-((2R,3S)-3-hidroxi-2-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-8-il)acrilico 289 (60 mg, 0,16 mmol) y HATU (72 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla se agitó a RT durante 2 minutos. Se le añadió 2-metil-3-((metilamino)metil)benzofuran-7-amina 74 (30 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) en una única porción y se agitó la mezcla de reacción a RT por 1,5 h. Se le añadió H₂O (10 ml) y los sólidos amarillos resultantes se filtraron y lavaron con H₂O (5 ml). El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (MeOH/DCM 2,5-5 %) para producir el compuesto del título 290 como un sólido amarillo (16 mg, 23 %).

R^t 1,36 min (método 1a) m/z 436 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 363K): δ, ppm 9,80 (s, 1H), 7,97 (d, J

= 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,21 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

5 Ejemplo 63. Ejemplos de formulación:

El compuesto de la presente invención se formula como una disolución a una concentración de 10 mg/ml en un vehículo acuoso de Captisol al 40 % o vehículo de Kleptose al 30 % (30 minutos de agitación magnética a temperatura ambiente). Esta formulación es adecuada para vía IV.

El compuesto de la presente invención se formula como una dispersión sólida en una carga de fármaco del 20 % en HPMC AS: El compuesto y el polímero se solubilizan en una mezcla de cloruro de metileno: metanol (proporción 3:1 p/p), siendo la concentración del polímero 1,4 % p/p en la fase orgánica (escala del lote 85 mg). Esta disolución se seca luego por aspersión en un secador por aspersión Procept 4M8-Trix (parámetros del proceso: ciclón S, velocidad del aire 0,35 m³/min, temperatura de entrada 50 °C, velocidad de alimentación de la disolución: 6 g/min, presión de la boquilla 10 l/min, enfriamiento del aire 80 l/min). La recuperación es del 64 %. Los análisis de DSC y XRPD confirman que se obtuvo una disolución sólida (forma física amorfa, Tg única a 95 °C). La formulación es luego formulada como comprimidos o gránulos para la vía PO.

El compuesto de la presente invención se formula (a una concentración de 1 mg/ml a 300mg/ml) como una nanosuspensión o microsuspensión en agua o aceite y se estabiliza con un polímero tal como celulosa, 2-hidroxipropil éter o etil éter celulosa en una concentración entre el 0,01 y el 10 %. Dicha formulación además comprende un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilen 20-sorbitano en una concentración de entre el 0,01 y el 10 %. Esta formulación es adecuada para la administración por medio de la vía oral.

El compuesto de la presente invención se formula (a una concentración de 1 mg/ml a 300mg/ml) como una nanosuspensión o microsuspensión en agua o aceite. La formulación además comprende un polímero tal como polietilenglicol 4000 o a-hidro-o-hidroxipoli(oxi-1,2-etandiilo) en una concentración de entre el 0,01 y el 10 %, y un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilen 20-sorbitano en una concentración de entre el 0,01 y el 10 %. La formulación es una formulación de liberación sostenida (liberación sostenida entre 12 y 72h). Esta formulación es adecuada para la administración por medio de la vía intramuscular.

El compuesto de la presente invención se formula como una nanosuspensión o microsuspensión en agua a una concentración de 10 mg/ml. La formulación además comprende polietilenglicol 4000 en una concentración del 10 %, y monooleato de polioxietilen 20-sorbitano en una concentración del 10 %. Esta formulación es adecuada para la administración por medio de la vía intramuscular.

El compuesto de la presente invención se formula (a una concentración de 1 mg/ml a 300mg/ml) como una nanosuspensión o microsuspensión en agua en combinación con un profármaco hidrofílico de la invención en una proporción (compuesto:compuesto fármaco hidrofílico) de desde 1:99 a 99:1. La composición además comprende un polímero tal como copovidona o polímero de éster etenílico de ácido acético con 1-etenil-2-pirrolidinona en una concentración de entre el 0,01 y el 10 %, y un tensioactivo, por ejemplo, Polioxietileno 20 monooleato de sorbitano en una concentración de entre el 0,01 y el 10 %. La formulación es una formulación de liberación sostenida (liberación sostenida entre 12 y 72 h). Esta formulación es adecuada para la administración por medio de la ruta intramuscular.

El compuesto de la presente invención se formula (a una concentración de 1 mg/ml a 300 mg/ml) como una dispersión sólida, hecha de microgránulos, microesferas o de un implante, con una carga de fármaco del 10 – 95 % en una PLGA (u otra matriz adecuada como PLA) en un medio acuoso u oleoso, tal como, aceite de sésamo. La formulación es estabilizada con un polímero, tal como copovidona o polímero de éster etenílico de ácido acético con 1-etenil-2-pirrolidinona, en una concentración de entre el 0,01 y el 10 %. Dicha formulación además comprende un tensioactivo, Polioxietileno 20 monooleato de sorbitano, en una concentración de entre el 0,01 y el 10 %. La formulación es una formulación de liberación sostenida (liberación sostenida entre 12 y 72 h, por ejemplo 24 y 72 h). Esta formulación es adecuada para la administración por medio de la ruta intramuscular.

El compuesto de la presente invención se formula (a una concentración de 1 mg/ml a 300 mg/ml) como un hidrogel o un oleogel comprendiendo un polímero tal como PEG-PLA polietilenglicol-ácido poliláctico o polisacáridos en una concentración de entre el 0,01 y el 50 %. La formulación es una formulación de liberación sostenida (liberación sostenida entre 12 y 72 h, por ejemplo, 24 y 72 h). Esta formulación es adecuada para la administración por medio de la vía intramuscular.

El compuesto de la presente invención se formula como un sólido lipofílico o profármaco aceitosa (a una concentración de 1 mg/ml a 300 mg/ml) con un aceite, tal como aceite de sésamo y un cosolvente, por ejemplo, alcohol bencílico y/o etanol. La formulación es una formulación de liberación sostenida (liberación sostenida entre 12 y 72 h). Esta formulación es adecuada para la administración por medio de la vía intramuscular.

Ejemplo 64. Actividad antibacteriana

Los compuestos ejemplificados se analizaron para determinar su actividad, confiando en los siguientes procedimientos de prueba:

Ensayo de inhibición de FabI de *Neisseria gonorrhoeae*:

La inhibición de la enzima FabI de *Neisseria gonorrhoeae* se analizó al medir la velocidad de consumo de NADH (Δ absorbancia a 340 nm/min) a 30 °C en un formato de placa de 96 pocillos usando un lecto de placas automatizado en presencia o ausencia del compuesto de prueba. La mezcla de ensayo contenía Tris-HCl 100 mM, pH 7,2, acetato de amonio 100 mM, Pluronic F-68 al 0,05 %, crotonilo ACP 25 μ M, NADH 50 μ M, 50 pM de proteína FabI recombinante de *N. gonorrhoeae*, DMSO al 7,5 % y compuestos de prueba a concentraciones que oscilan desde 0,17 a 10.000 nM en un volumen de pocillo final de 100 μ l. Este ensayo dosis respuesta de inhibición se realizó usando una serie de dilución en serie de 11 puntos para cada compuesto de prueba. Los valores CI_{50} para cada compuesto de prueba fueron asignados por medio de un ajuste de curva sigmoidea logística de las curvas de dosis respuesta a la inhibición.

CIM50: CIM se determinaron según la metodología apropiada de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) por medio del método de prueba de susceptibilidad a la dilución de agar en base de agar GC. El panel de detección de aislados usado para la evaluación de la actividad contra diversas cepas de *Neisseria gonorrhoeae* y para determinar la CIM50 contenía un mínimo de 15 aislados clínicos de *N. gonorrhoeae* incluyendo varias cepas de la colección de referencia ATCC y cepas resistentes a ciprofloxacino. La CIM50 representa el valor de CIM al cual ≥ 50 % de los aislados en una población de prueba son inhibidos; es equivalente al valor de MIC mediano.

Ensayo Caco-2: Los compuestos se incubaron en un sistema Transwell de 24 pocillos Caco-2 (Solve Biotechnologies, Hungría) durante 120 min, luego del cual las muestras se tomaron de los compartimentos de dadores y aceptores del sistema Transwell. La integridad de cada monocapa de células se controló al medir la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) antes del experimento. También se evaluó la permeabilidad de amarillo Lucifer (B a A) como un control en la misma placa (todos los pocillos) después del experimento real. Las muestras se analizaron usando UPLC/EM/EM. La permeabilidad de los compuestos se monitorizó usando áreas de picos de CL/EM/EM relativas (muestra de disolución del dador inicial = 100 %). Los datos se usaron para calcular la permeabilidad aparente (Papp en $cm/s \times 10^{-6}$) y recuperación durante el experimento.

Predicción de la tasa de extracción hepática (ER): La estabilidad metabólica *in vitro* se evaluó al determinar la depuración metabólica intrínseca después de la incubación de los compuestos de prueba con microsomas hepáticos de ratón y humanos. En corto, los compuestos de estudio se incubaron con microsomas hepáticos suplementado con cofactores (NADPH 1 mM, UDPGA 1 mM + alameticina 15 mM). En puntos de tiempo seleccionados, los ensayos se extinguen usando un volumen igual de acetonitrilo frío y las muestras se analizaron usando UPLC/HR-EM para monitorizar la tasa de desaparición de los compuestos. El agotamiento del sustrato se estimó en función de las áreas de picos (0 min = 100 %), y se usa para calcular las semividas y luego depuración *in vitro* (CLint, en μ l/min/mg de proteína). Con el uso de factores de escala basados en fisiología de especies específicas (PBSF) y el modelo bien agitado de depuración hepática como lo modificó Poulin *et al*, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 101, n.º 2, febrero de 2012 y Poulin *et al*, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 101, n.º 11, noviembre de 2012, CLint *in vitro* se transformó adicionalmente en CLint *in vivo* y a tasa de extracción hepática (ER) tanto para ratones y humanos.

Determinación de la PK de casete y biodisponibilidad oral en ratones: ratones BALB/c hembras (n = 24 por grupo) recibieron dosis únicas de los compuestos por vía intravenosa (iv, 1 mg/kg) u oral (po, 2 mg/kg). Los volúmenes de dosis fueron 5 ml/kg y 10 ml/kg para la administración IV y oral, respectivamente. Los compuestos se formularon conjuntamente en una formulación de DMSO al 10 % (v/v) y Captisol al 40 % (p/v) en solución salina (hasta 3 compuestos en un casete). Se tomaron muestras de sangre (3 ratones por punto de tiempo) a 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 horas después de la administración y se midieron las concentraciones del compuesto en plasma usando métodos analíticos de HPLC/EM estándar. Se estimó T_{max} , C_{max} , AUC, depuración, volumen de distribución y biodisponibilidad oral a partir de las concentraciones plasmáticas usando modelos farmacocinéticos no compartimentalizados. En particular, se definió la biodisponibilidad oral (F%) como $F = (dosis_{iv} \times AUC_{po}) / (dosis_{po} \times AUC_{iv}) \times 100$.

Citotoxicidad HepG2

Día -1 : Preparación de las placas C

- Los ensayos de citotoxicidad se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos (Biofil, TCP 011096), los pocillos interiores (60 pocillos interiores rodeados por agua estéril) recibieron 190 μ l de medio de cultivo con un número predeterminado de células (7'500 células viables/pocillo). Se preparó una placa C conteniendo células para 2 compuestos (8 concentraciones, n=3/concentración). Se preparó una placa de fondo sin células para 6 compuestos (8 concentraciones, n=1/concentración).

ES 3 009 675 T3

- Las placas se dejaron en el banco durante 30 min para permitir la adhesión homogénea de células en los pocillos.

- 5
- Las placas se incubaron luego durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5 %.

Día 0: Preparación de la placa A

- 10
- Las disoluciones de reserva se diluyeron en serie (dilución semilogarítmica, 3,16x) en DMSO al 100 % correspondiente en una placa PP de 96 pocillos (Greiner Bio-One, 7.651.261): 79 µl de una disolución stock a 10'000 µM en DMSO 100 % se añadió en la columna 3, 54 µl de DMSO 100 % se añadió en las columnas 4 a 11. se transfirieron 25 µl de disolución stock de compuesto desde la columna 3 a la columna 4 (pipeteada arriba y abajo 3X, se cambiaron las puntas después de cada transferencia). Esto se continuó hasta la columna 10. Par el control positivo, doxorubicina, se usó una disolución stock a 1'000 µM como punto de partida.
- 15

Placa A:

	Compuesto 1 10000 uM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 100 %	
	Compuesto 2 10000 uM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 100 %	
	Compuesto 3 10000 uM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 100 %	
	Compuesto 4 10000 uM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 100 %	
	Compuesto 5 10000 uM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 100 %	
	Compuesto 6 10000 uM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 100 %	
	Compuesto 7 10000 uM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 100 %	
	Doxorubicina 1000 uM	316,46	100,14	31,69	10,03	3,17	1,00	0,32	DMSO al 100 %	

20

Preparación de la placa B

- 25
- Los compuestos preparados en la placa A se diluyeron 5X en 200 µl en medio completo en una placa PP de 96 pocillos (Greiner Bio-One, 7.651.261): En la columna 2, se añadieron 200 µl de medio conteniendo Triton X-100 al 16 %. En las columnas 3 a 11, se añadieron 160 µl de medio. Se transfirieron 40 µl de los compuestos diluidos previamente desde la placa A a las columnas 3 a 11 (pipeteados arriba y abajo 3X, las puntas se cambiaron después de cada transferencia).

Placa B:

30

Triton X al 16 %	Compuesto 1 2000000 nM	632911,39	200288,42	63382,41	20057,72	6347,38	2008,66	635,65	DMSO al 20 %	
Triton X al 16 %	Compuesto 2 2000000 nM	632911,39	200288,42	63382,41	20057,72	6347,38	2008,66	635,65	DMSO al 20 %	
Triton X al 16 %	Compuesto 3 2000000 nM	632911,39	200288,42	63382,41	20057,72	6347,38	2008,66	635,65	DMSO al 20 %	
Triton X al 16 %	Compuesto 4	632911,39	200288,42	63382,41	20057,72	6347,38	2008,66	635,65	DMSO al 20 %	

ES 3 009 675 T3

	16 %	2000000 nM									
	Triton X al 16 %	Compuesto 5 2000000 nM	632911,39	200288,42	63382,41	20057,72	6347,38	2008,66	635,65	DMSO al 20 %	
	Triton X al 16 %	Compuesto 6 2000000 nM	632911,39	200288,42	63382,41	20057,72	6347,38	2008,66	635,65	DMSO al 20 %	
	Triton X al 16 %	Compuesto 7 2000000 nM	632911,39	200288,42	63382,41	20057,72	6347,38	2008,66	635,65	DMSO al 20 %	
	Triton X al 16 %	Doxo- rrubicina 200000 nM	63291,14	20028,84	6338,24	2005,77	634,74	200,87	63,57	DMSO al 20 %	

- Las disoluciones 20X de la placa B se disolvieron en placas C (con y sin células (placa de fondo)): En las columnas 2 a 11, se añadieron 10 µl de disoluciones de compuestos de la placa B (pipeteado arriba y abajo 3X, las puntas se cambiaron después de cada transferencia). Se distribuyeron 2 compuestos por placa C en triplicados (una sola en la placa de fondo)

Ejemplo de la placa C:

	Triton X al 0,8 %	Compuesto 7 100000 nM	31645,57	10014,42	3169,12	1002,89	317,37	100,43	31,78	DMSO al 1 %	
	Triton X al 0,8 %	Compuesto 7 100000 nM	31645,57	10014,42	3169,12	1002,89	317,37	100,43	31,78	DMSO al 1 %	
	Triton X al 0,8 %	Compuesto 7 100000 nM	31645,57	10014,42	3169,12	1002,89	317,37	100,43	31,78	DMSO al 1 %	
	Triton X al 0,8 %	Doxorubicina 10000 nM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 1 %	
	Triton X al 0,8 %	Doxorubicina 10000 nM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 1 %	
	Triton X al 0,8 %	Doxorubicina 10000 nM	3164,56	1001,44	316,91	100,29	31,74	10,04	3,18	DMSO al 1 %	

- Las placas C se incubaron durante 72 horas a 37 °C con el 5 % CO₂

Día 3:

- Se añadieron 20 µl de azul Alamar y se incubó durante 6 h a 37 °C con o sin CO₂.
- Se leyó la fluorescencia a exc. 570 nm y emi. 585 nm.
- Las mediciones de fluorescencia de fondo corregida se transformaron en escala % al considerar el valor del vehículo (DMSO al 1 %) como actividad 100 % (medidas relativas), o se normalizaron al considerar los valores de Triton X-100 como una viabilidad 0 % y el vehículo como viabilidad 100 % (mediciones normalizadas). Luego, las medidas relativas y las medidas absolutas se analizaron usando el programa GraphPad Prism para derivar los valores de CI50 relativos y CI50 absolutos, respectivamente.

Los resultados de estas pruebas de actividad son resumidos en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

ES 3 009 675 T3

Número de compuesto (patente ejemplo)	Cl ₅₀ de ngFabl (nM)	CIM50 (µg/ml)	Caco-2 Papp A2B (10 ⁻⁶ cm/s)	Predecir ER hep humana	Rata F (%)	% de citotoxicidad viabilidad a 10 µM
5(1)	< 10	< 1	22,6	0,17	100	NA
7(2)	< 10	< 1	7,6	0,12	68	NA
10(3*)	< 10	< 1	22,6	0,22	73	NA
19(4*)	< 10	< 1	16	0,26	62	100
31(6)	<10	<1	10,9	0,18	NA	NA
32(6)	< 10	< 1	10,8	0,08	42	NA
33(6)	<10	<1	11,5	0,09	NA	NA
39(7)	<10	<1	11,3	0,17	NA	NA
40(7)	< 10	< 1	10,3	0,21	57	NA
41(7)	<10	<1	12,2	0,09	NA	NA
49(8)	< 10	< 1	26	0,13	70	100
50(8)	<10	<1	19,1	0,09	NA	NA
60(9*)	< 10	< 1	3	0,07	52	NA
64(10*)	< 10	< 1	16,3	0,21	32	NA
75(11*)	< 10	< 1	5,9	0,13	30	NA
80(12*)	< 10	< 1	NA	0,25	35	NA
84(13*)	< 10	< 1	3,29	0,40	24	NA
90(14*)	< 10	< 1	10,7	0,03	7	NA
96(15*)	< 10	< 1	NA	0,2	16	NA
101(16*)	< 10	< 1	2,69	0,43	2	NA
109(17)	< 10	< 1	19,8	0,28	47	NA
115(18)	< 10	< 1	3,4	0,28	18	NA
119(19*)	< 10	< 1	NA	0,08	NA	NA
123(20*)	< 10	< 1	2,5	0,13	26	NA
129(21*)	< 10	< 1	NA	0,02	26	NA
134(22*)	< 10	< 1	NA	0,43	9	NA
140(23*)	< 10	< 1	NA	0,13	13	NA
143(24)	< 10	< 1	2,3	0,06	59	NA
150(25)	< 10	< 1	25,1	0,08	20	100
151(26)	< 10	< 1	21,7	0,07	39	NA
152(27)	< 10	< 1	2,6	0,08	38	NA
155(28*)	< 10	< 1	NA	0,32	28	NA

159(29)	< 10	< 1	0,7	0,32	35	100
164(30*)	< 10	< 1	0,1	NA	10	NA
167(31)	< 10	< 1	5,3	0,12	35	100
168(32*)	< 10	< 1	19,6	0,15	51	NA
170(33*)	< 10	< 1	22,9	0,15	98	NA
176(36)	< 10	< 1	0	0,07	44	NA
180(37*)	< 10	< 1	1,8	0,32	14	
182(38)	< 10	< 1	0,08	0,25	12	NA
183(39)	< 10	< 1	NA	NA	16	NA
186(40*)	< 10	< 1	0,4	NA	23	NA
194(41*)	< 10	< 1	0	NA	12	NA
198(42*)	< 10	< 1	3,2	0,18	54	NA
207(43)	< 10	< 1	NA	NA	NA	NA
208(44)	< 10	< 1	0	0,21	NA	NA
209(44*)	< 10	< 1	3,3	0,41	25	NA
214(45*)	< 10	< 1	17,9	NA	88	NA
229(46)	< 10	< 1	20,7	NA	76	NA
230(46)	< 10	< 1	NA	NA	NA	NA
247(52*)	<10	<1	NA	NA	NA	NA
252(53*)	<10	<1	NA	NA	NA	NA
260(54*)	<10	<1	35	0,03	56	NA
270(55)	<10	<1	5,5	0,05	NA	NA
275(57)	<10	<1	NA	NA	51	NA
276(58)	<10	<1	NA	NA	43	NA
287(61*)	<10	<1	NA	0,34	NA	NA
290(62)	<10	<1	NA	0,1	NA	NA

NA: no disponible

* Ejemplo de referencia

Ejemplo 65. Ensayo de inhibición de FabI de *Chlamydia trachomatis*

La inhibición de la actividad de la enzima FabI de *Chlamydia trachomatis* se estudió al medir la velocidad de consumo de (Δ absorbancia a 340 nm/min) a 30 °C en un formato de placa de 96 pocillos usando un lector automatizado en presencia o ausencia del compuesto de prueba. La mezcla del ensayo contenía MES 100 mM, pH 7,0, acetato amonio 200 mM, glicerol al 4,0 %, Pluronic F-68 al 0,02 %, crotonilo ACP 25 μ M, NADH 50 μ M, proteína FabI de *C. trachomatis* recombinante 0,5 nM, DMSO al 7,5 % y compuestos de prueba a concentraciones que oscilan desde 0,17 hasta 100.000 nM en un volumen de pocillo final de 100 μ l. Este ensayo dosis respuesta inhibitorio se realizó usando una serie de diluciones en serie de 11 puntos para cada compuesto de prueba. Los valores de CI_{50} para cada compuesto de prueba se asignaron a partir de un ajuste de curva sigmoidea logístico de las curvas de dosis respuesta de la inhibición.

Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

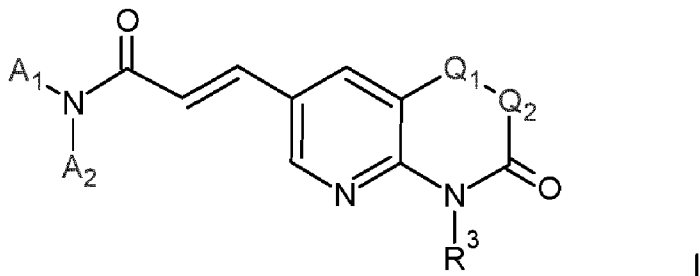
Número de compuesto (patente ejemplo)	Cl ₅₀ de FabI CT (μM)
229 (46)	<1
49 (8)	<1
152 (27)	<1
150 (25)	<1
32 (6)	<1
155 (28*)	<1
40 (7)	<5
151 (26)	<5
260 (54)	<5
109 (17)	<5
214 (45*)	<5
60 (9)	<5
275 (57)	<5

*Ejemplo de referencia

Con respecto a la designación de los Estados Unidos de América, se establece lo siguiente: “Esta invención se realizó con apoyo del gobierno bajo FAIN: IDSEP160030 otorgado por HHS/ASPR. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.”

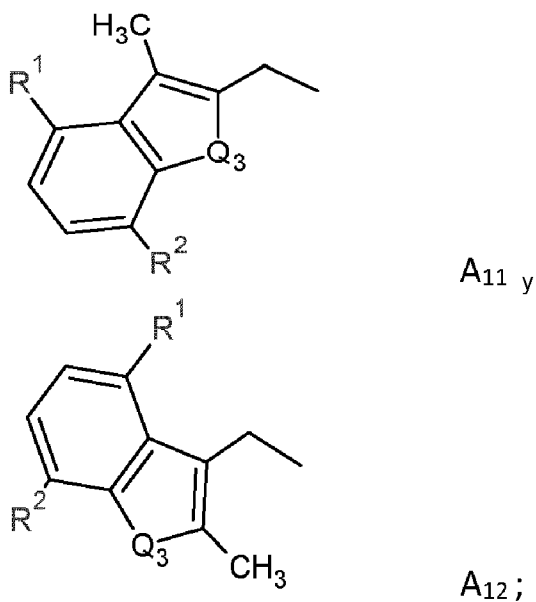
REIVINDICACIONES

1. Compuesto, que se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general I



en donde

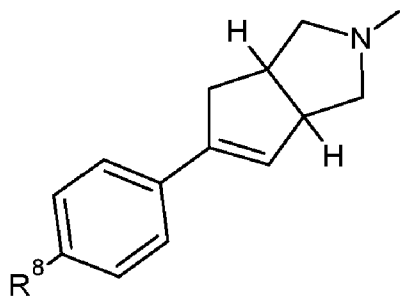
A₁ representa un resto seleccionado de los grupos A₁₁ y A₁₂ que tiene las siguientes estructuras



en donde la línea conectada al grupo metileno exocíclico representa un enlace covalente simple formado con el átomo de nitrógeno de fórmula I;

A₂ representa un grupo metilo;

o A₁ y A₂ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman el siguiente resto A₃:

A₃ ;

en donde la línea exocíclica conectada al átomo de nitrógeno del biciclo representa el enlace covalente entre nitrógeno y el grupo carbonilo en el lado izquierdo de la fórmula I;

Q₁ representa CH₂ o NH;

Q₂ representa CR⁴R⁵-CR⁶R⁷, en donde el grupo CR⁴R⁵ se une a Q₁;

Q₃ representa O o S;

R¹ representa un grupo seleccionado de H, -NH₂;

R² representa un grupo seleccionado de H, -O-Ar¹, -O-Het¹, -NR⁹R¹⁰, -O-Alk¹, en donde Ar¹ representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄, -O-(CH₂)₁₋₄-NR⁹R¹⁰, o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N y O, en donde Het¹ representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, o un heterociclo no aromático parcial o completamente saturado con 6 átomos de anillo que incluye 1 heteroátomo seleccionado de N y O, cuyo grupo Het¹ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -(CH₂)₀₋₄-OH; en donde R⁹ se selecciona de H y -alquilo C₁₋₄; en donde R¹⁰ se selecciona de H, -alquilo C₁₋₄ y -C(=O)-CH₃; en donde Alk¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo Alk¹ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de -OH, -O-alquilo;

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄, CN y alquilen C₁₋₄-F;

R⁵ representa un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, -OH, -OPO₃R^{3a}₂;

o R⁴ y R⁵ forman juntos un grupo cíclico que tiene de 4 a 6 miembros de anillo formado por grupos metileno y opcionalmente un átomo de oxígeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado de H, -OH, alquilo C₁₋₄, -OPO₃R^{3a}₂;

R⁷ representa un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, alquilen C₁₋₄-F, -CN;

con la condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ no sea H;

o R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo cíclico que tiene de 4 a 6 miembros de anillo formado por grupos metileno,

y opcionalmente, un átomo de oxígeno; el grupo cíclico puede llevar opcionalmente un sustituyente seleccionado de -OH, -O-alquilo;

R^8 representa un grupo seleccionado de -O- Ar^2 y -O-Het²;

en donde Ar^2 representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄ o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes, de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, en donde dicho heterociclo puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, halógeno, -O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, y CN;

y

en donde Het² representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos individualmente seleccionados de -O-alquilo C₁₋₄, -CN, F, alquilo C₁₋₄, y

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde

R^4 representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, CN y alquilen C₁₋₄-F; y

R^5 representa un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, -OH, -OPO₃R^{3a2};

y los grupos variables restantes son como se definió en la reivindicación 1.

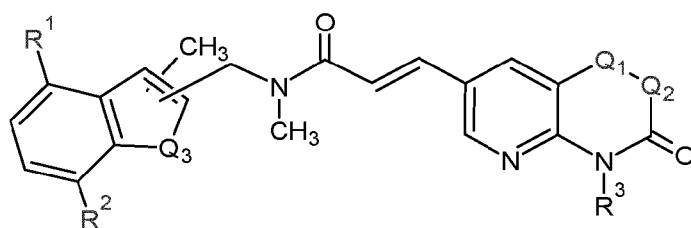
3. Compuesto según la reivindicación 1, en donde

R^4 representa un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄, CN y alquilen C₁₋₄-F; y

R^5 representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, -OH, -OPO₃R^{3a2};

y los grupos variables restantes son como se definió en la reivindicación 1.

4. Compuesto según la reivindicación 1, 2 o 3 en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general II



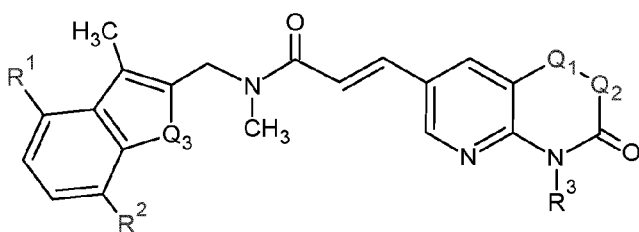
II

en donde

R^1 , R^2 , R^3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3;

y en donde el heterociclo de cinco miembros que comprende Q_3 está unido al resto metilen-amida en la posición 2 y al grupo metilo en la posición 3 o está unido al resto metilen-amida en la posición 3 y al grupo metilo en la posición 2.

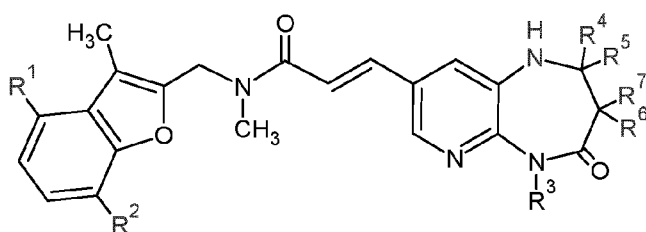
5. Compuesto según la reivindicación 4, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general III



III

en donde

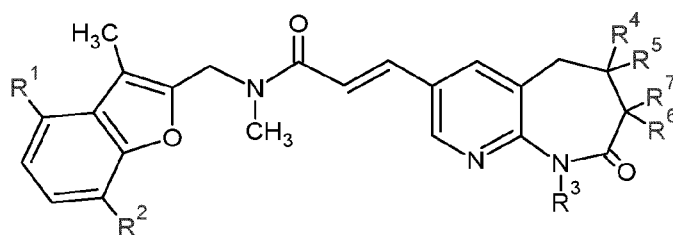
- 5 R^1 , R^2 , R^3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.
6. Compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general VI



VI

en donde

- 15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en donde
- 20 R^1 representa H, NH_2 ;
- R^2 representa H;
- 25 R^3 representa un grupo seleccionado de H, $-PO_3R^{3a}_2$, $-CH_2-OPO_3R^{3a}_2$ y $-CH_2-O-C(=O)-R^{3b}$;
- R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o $-CH_2-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CHMe-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CMe_2-O-C(=O)-R^{3b}$ o $-CH_2-O-C(=O)-O-R^{3b}$ o $-CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b}$ o $-CMe_2-O-C(=O)-O-R^{3b}$;
- 30 R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de $-OH$, y $-O$ -alquilo C_{1-6} ;
- 35 R^4 representa H, alquilo C_{1-4} ; y
- R^5 representa H, alquilo C_{1-4} , alquilen $C_{1-4}-OR^3$;
- R^6 representa H, alquilo C_{1-4} , OH , $-OPO_3R^{3a}_2$; y
- 40 R^7 representa H, alquilo C_{1-4} , alquilen $C_{1-4}-OH$, alquilen $C_{1-4}-OR^3$, en donde R^3 es como se especificó previamente, alquilen $C_{1-4}-F$,
- con la condición de que al menos uno de R^6 y R^7 no sea H.
- 45 8. Compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general VII



VII

en donde

R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en donde

R¹ representa H, NH₂;

R² representa H;

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa H, alquilo C₁₋₄; y

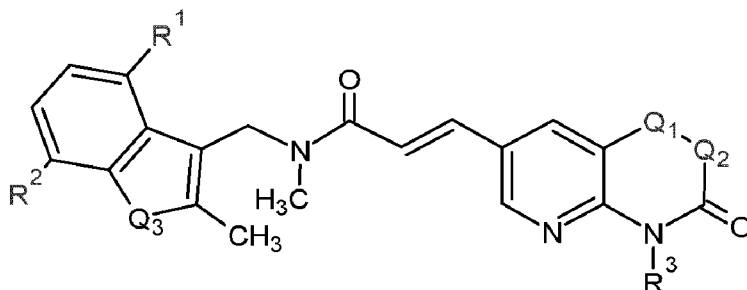
R⁵ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OR³;

R⁶ representa H, alquilo C₁₋₄, OH, -OPO₃R^{3a}₂; y

R⁷ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, en donde R³ es como se especificó previamente, alquilen C₁₋₄-F;

con la condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ no sea H.

10. Compuesto según la reivindicación 4, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general VIII

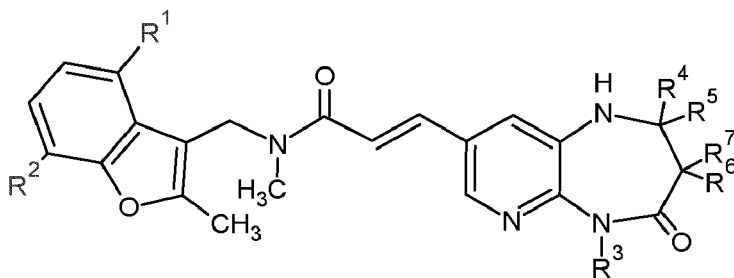


VIII

en donde

R¹, R², R³, Q₁, Q₂, Q₃ tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general XI



XI

en donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en donde

R¹ representa H;

R² representa un grupo seleccionado de H, -O-Ar¹, -O-Het¹, -NH₂, en donde Ar¹ representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄, o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes, de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N y O, en donde Het¹ representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, o un heterociclo no aromático parcial o completamente saturado con 6 átomos de anillo que incluye 1 heteroátomo seleccionado de N, S y O, cuyo grupo Het¹ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CN;

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa H, alquilo C₁₋₄; y

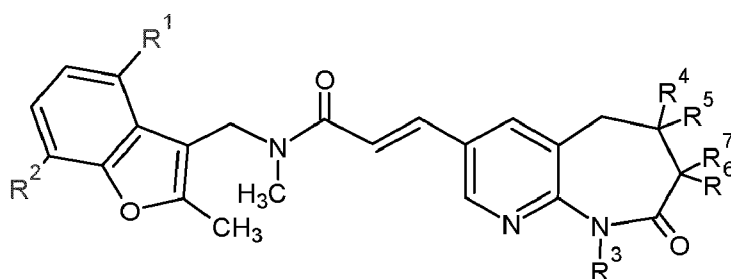
R⁵ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OR³;

R⁶ representa H, alquilo C₁₋₄, OH, -OPO₃R^{3a}₂; y

R⁷ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, en donde R³ es como se especificó previamente, alquilen C₁₋₄-F;

con la condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ no sea H.

13. Compuesto según la reivindicación 10, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general XII



XII

en donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^7 tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en donde

R^1 representa H;

R^2 representa un grupo seleccionado de H, -O-Ar¹, -O-Het¹, -NH₂, en donde Ar¹ representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄, o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes, de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N y O, en donde Het¹ representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, o un heterociclo no aromático parcial o completamente saturado con 6 átomos de anillo que incluye 1 heteroátomo seleccionado de N, S y O, cuyo grupo Het¹ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CN;

R^3 representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R^4 representa H, alquilo C₁₋₄; y

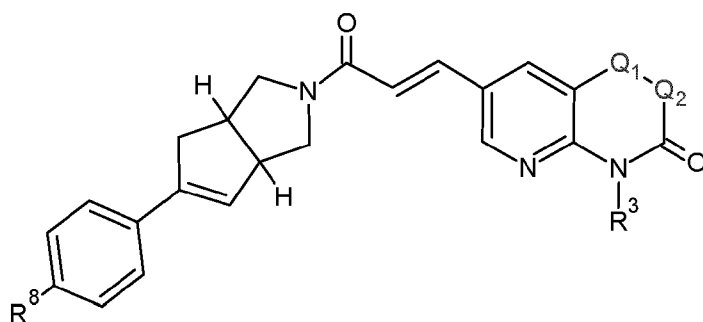
R^5 representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OR³;

R^6 representa H, alquilo C₁₋₄, OH, -OPO₃R^{3a}₂; y

R^7 representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, en donde R^3 es como se especificó previamente, alquilen C₁₋₄-F;

con la condición de que al menos uno de R^6 y R^7 no sea H.

15. Compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general XIII

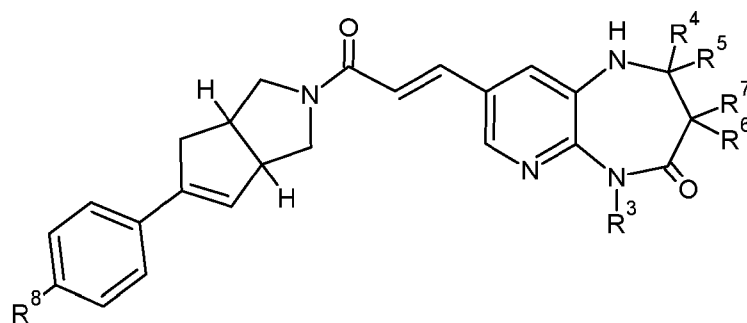


XIII

en donde

5 R^3 , R^8 , Q_1 , Q_2 tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.

16. Compuesto según la reivindicación 15, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general XV



XV

en donde

15 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.

17. Compuesto según la reivindicación 16, en donde

R^3 representa un grupo seleccionado de H, $-\text{PO}_3\text{R}^{3a}_2$, $-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{R}^{3a}_2$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{3b}$;

20 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{3b}$ o $-\text{CHMe}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{3b}$ o $-\text{CMe}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{3b}$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{3b}$ o $-\text{CHMe}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{3b}$ o $-\text{CMe}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{3b}$;

25 R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de $-\text{OH}$, y $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ;

R^4 representa H, alquilo C_{1-4} ; y

30 R^5 representa H, alquilo C_{1-4} , alquilen $\text{C}_{1-4}-\text{OR}^3$;

R^6 representa H, alquilo C_{1-4} , OH, $-\text{OPO}_3\text{R}^{3a}_2$; y

35 R^7 representa H, alquilo C_{1-4} , alquilen $\text{C}_{1-4}-\text{OH}$, alquilen $\text{C}_{1-4}-\text{OR}^3$, en donde R^3 es como se especificó previamente, alquilen $\text{C}_{1-4}-\text{F}$;

con la condición de que al menos uno de R^6 y R^7 no sea H;

y

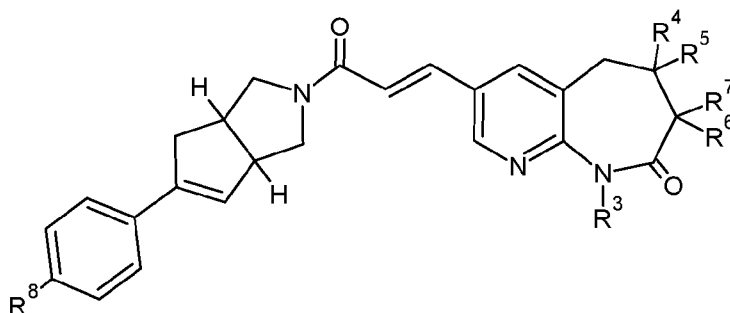
R⁸ representa un grupo seleccionado de -O-Ar² y -O-Het²,

en donde Ar² representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄ o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, en donde dicho heterociclo puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, F, -O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CN

y

en donde Het² representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos individualmente seleccionados de -O-alquilo C₁₋₄, -CN, F, alquilo C₁₋₄.

18. Compuesto según la reivindicación 15, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula general XVI



XVI

en donde

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ tienen los mismos significados especificados previamente en la reivindicación 1, 2 o 3.

19. Compuesto según la reivindicación 18, en donde

R³ representa un grupo seleccionado de H, -PO₃R^{3a}₂, -CH₂-OPO₃R^{3a}₂ y -CH₂-O-C(=O)-R^{3b};

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un catión adecuado para la formación de una sal farmacéuticamente aceptable o -CH₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-R^{3b} o -CH₂-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CHMe-O-C(=O)-O-R^{3b} o -CMe₂-O-C(=O)-O-R^{3b};

R^{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos, cuyo grupo R^{3b} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -OH, y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa H, alquilo C₁₋₄; y

R⁵ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OR³;

R⁶ representa H, alquilo C₁₋₄, OH, -OPO₃R^{3a}₂; y

R⁷ representa H, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-OH, alquilen C₁₋₄-OR³, en donde R³ es como se especificó previamente, alquilen C₁₋₄-F;

con la condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ no sea H;

R⁸ representa un grupo seleccionado de -O-Ar² y -O-Het²,

en donde Ar² representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos individualmente seleccionados de -CN, -O-alquilo C₁₋₄ o en donde el grupo fenilo puede llevar dos grupos sustituyentes en átomos de anillo adyacentes de modo tal que los grupos sustituyentes adyacentes pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados N,

S y O, en donde dicho heterociclo puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados individualmente de oxo, F, -O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CN

y

en donde Het² representa un heterociclo aromático con 5 o 6 átomos de anillo que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, S y O, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados individualmente de -O-alquilo C₁₋₄, -CN, F, alquilo C₁₋₄.

20. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o composición farmacéutica según la reivindicación 20, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada de infecciones por *N. gonorrhoeae*,

Bacillus spp.,

Bartonella spp.,

Brucella spp.,

Campylobacter spp.,

Chlamydia trachomatis,

Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*, *Legionella pneumophila*,

Listeria spp., *Proteus mirabilis*,

Providencia stuartii,

Rickettsia spp.,

Bordetella pertussis, *Bordetella parapertussis*,

Burkholderia spp.,

Haemophilus influenza,

Kingella kingae,

Moraxella catarrhalis,

Streptomyces spp.,

Nocardioidea spp.,

Frankia spp.,

Propionibacterium acnes,

Mycobacterium spp..

22. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 21, en donde

Bacillus spp. se selecciona de *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis*,

Brucella spp. se selecciona de *Brucella abortus* y *Brucella melitensis*,

Campylobacter spp. es *Campylobacter jejuni*,

Listeria spp. es *Listeria monocytogenes*,

Rickettsia spp. es *Rickettsia rickettsii*,

Burkholderia spp. se selecciona de *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei* y *Burkholderia cenocepacia*,

5 *Mycobacterium* spp. se selecciona de *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* y combinaciones de las mismas.

23. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 21, en donde la infección bacteriana es una infección por *N. gonorrhoeae* sola o en combinación con *Chlamydia trachomatis*.