

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 466**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2007 E 07810166 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2038272**

54 Título: **Inhibidores de piridinonil pdk1**

30 Prioridad:

30.06.2006 US 806414 P
19.03.2007 US 919057 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2013

73 Titular/es:

SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
341 Oyster Point Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US y
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

LIND, KENNETH EGNARD;
CAO, KATHY;
LIN, EDWARD YIN-SHIANG;
NGUYEN, THINH BA;
TANGONAN, BRADLEY T.;
ERLANSON, DANIEL A.;
GUCKIAN, KEVIN;
SIMMONS, ROBERT LOWELL;
LEE, WEN-CHERNG;
SUN, LIHONG;
HANSEN, STIG;
PATHAN, NUZHAT y
ZHANG, LEI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 431 466 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de piridinonil pdk1

5 Antecedentes de la invención

La proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítido (PDK1) incluye una proteína de 556 aminoácidos, un dominio catalítico N-terminal, y un dominio de homología pleckstrin (HP) C-terminal que activa quinasas sustrato mediante fosforilación en bucles de activación (Belham, C. et al., *Curr. Biol.*, 9, págs. R93- R96, 1999). La PDK1 interviene en la regulación de la actividad de la subfamilia AGC de las proteínas quinasas (Alessi, D. et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 29: 1 (2001)) tales como isoformas de la proteína quinasa B (PKB, también conocida como AKT), S6 quinasa (S6K) p70 ribosomal (Avruch, J. et al., *Prog. Mol. Subcell. Biol.*, 26: 115, (2001)), S6 quinasa p90 ribosomal (Frodin, M. et al., *EMBO J.*, 19: 2924- 2934, (2000)) y proteína quinasa C (PKC) (una enzima de 80kDa que el glicerol, y en muchos casos el calcio, incorpora en la membrana plasmática) (Le Good et al., *Science* 281: 2042-2045 (1998)). La señalización mediada por PDK1 aumenta en respuesta a la insulina, a factores de crecimiento y la unión a células de la matriz extracelular (señalización de integrina) produce diversos acontecimientos celulares tales como, supervivencia, crecimiento, proliferación celular y regulación de glucosa [(Lawlor, M. A. et al., *J. Cell Sci.*, 114, págs. 2903- 2910, 2001), (Lawlor, M. A. et al., *EMBO J.*, 21, págs. 3728- 3738, 2002)]. En diversos cánceres se ha detectado una elevada señalización de PDK1 resultante de distintos acontecimientos genéticos tales como mutaciones de PTEN o sobreexpresión de determinadas proteínas reguladoras clave [(Graff, J. R., *Expert Opin. Ther. Targets*, 6, págs. 103- 113, 2002), (Brognard, J., et al., *Cancer Res.*, 61, págs. 3986- 3997, 2001)]. El documento US 2005/182061 describe derivados de ftalimida útiles como inhibidores de proteínas quinasas, particularmente AKT, PDK1, p7056K o ROCK quinasas, proteínas quinasas de mamíferos que intervienen en trastornos proliferativos y neurodegenerativos.

La fosfatasa supresora tumoral con homología a tensina (PTEN) es un importante regulador negativo de la ruta de señalización de supervivencia celular iniciada por la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). La ruta PDK1/Akt está activada en muchos cánceres mediante mutaciones en Tirosina Quinasas Receptoras (RTK), Ras, PI-3 quinasa o PTEN (Cully et al., *Nature Reviews Cancer* 6:184-192 (2006)). El potencial de los inhibidores de PDK1 como compuestos anti-cancerosos se demostró mediante transfección de una línea celular de cáncer humano PTEN negativa (U87MG) con oligonucleótidos antisentido dirigidos contra PDK1. La disminución resultante de los niveles de proteína PDK1 conduce a una reducción de la proliferación y supervivencia celular (Flynn, P., et al., *Curr. Biol.*, 10: 1439-1442 (2000)).

Por otra parte, inhibidores actualmente conocidos de PDK1 típicamente influyen tanto en la fosforilación de Akt mediada por PDK1 como en la fosforilación de PKC mediada por PDK1 generando de este modo preocupación en cuanto a efectos clínicos secundarios. Feldman et al., *J. Biol. Chem.* 280: 19867- 19874 (2005) .

Por consiguiente, en la técnica existe una gran necesidad de inhibidores de PDK1 eficaces. La presente invención satisface esta y otras necesidades.

Breve resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de cáncer u otra enfermedad o trastorno. En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método de disminución de la actividad catalítica de PDK1, comprendiendo dicho método poner en contacto una PDK1 con una cantidad eficaz de un inhibidor de piridinonil PDK1, un inhibidor de bencil-piridinonil PDK1, o un inhibidor de bencil-piridinonilamida PDK1, donde el inhibidor comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 siempre que el método no sea un método de tratamiento del organismo humano o animal por cirugía o terapia o un método de diagnóstico realizado en el organismo humano o animal. En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un inhibidor de piridinonil PDK1, un inhibidor de bencil-piridinonil PDK1, o un inhibidor de bencil-piridinonilamida PDK1, donde el inhibidor comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite.

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 ilustra la inhibición selectiva de fosforilación de Akt mediada por PDK1 con respecto a la fosforilación de isoformas de PKC mediada por PDK1 usando diferentes concentraciones de compuestos de la presente invención.

La Figura 2 ilustra la inhibición selectiva de fosforilación de Akt mediada por PDK1 con respecto a la fosforilación de isoformas de PKC mediada por PDK1 usando un compuesto de la presente invención (compuesto 144 de la Tabla 2) a las 2 horas y 18 horas.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y definiciones

- 5 Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen sus significados habituales dentro de las técnicas química y biológica. Las estructuras químicas y las fórmulas expuestas en el presente documento se construyen de acuerdo con las reglas convencionales de valencia química conocidas en las técnicas químicas.
- 10 Cuando se especifican grupos de sustituyentes por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, éstos abarcan por igual los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.
- 15 El término "alquilo", por sí mismo, o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal (es decir no ramificada) o ramificada, o combinaciones de los mismos, que pueden estar totalmente saturados, mono o poliinsaturados y pueden incluir radicales di y multivalente, que tienen el número de átomos de carbono designados (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, grupos, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexilo) metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo no sustituido es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1, 4-pentadienil), etinilo, 1-y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. Un alcoxi es un alquilo unido al resto de la molécula mediante un enlace de oxígeno (-O-).
- 20 El término "alquileo" por sí mismo, o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente obtenido a partir de un alquilo, según se ilustra, pero sin limitarse a, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y además incluye aquellos grupos descritos a continuación como "heteroalquileo." Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.
- 25 El término "heteroalquilo", por sí mismo o junto con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena estable lineal o ramificada, o un radical hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N, P y S y Si pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $-\text{S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, O-CH_3 , $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ y $-\text{CN}$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$. De forma análoga, el término "heteroalquileo" por sí mismo, o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente obtenido a partir de heteroalquilo, según se ilustra por, pero sin limitarse a, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$. Para grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos de los extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxo, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, también, para grupos enlazadores de alquileo y heteroalquileo, ninguna orientación del grupo enlazador viene determinada por la dirección en la que esté escrita la fórmula del grupo enlazador. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ representa $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ y $-\text{R}'\text{C(O)}_2-$. Como se ha descrito anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usan en el presente documento, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como $-\text{C(O)R}'$, $-\text{C(O)NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se enumera un "heteroalquilo", seguido de enumeraciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}''$ no son redundantes ni mutuamente exclusivos. En cambio, los grupos heteroalquilo específicos se enumeran para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en el presente documento como excluyente de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares.
- 30 El término "heteroalquilo", por sí mismo o junto con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena estable lineal o ramificada, o un radical hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N, P y S y Si pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un "cicloalquileo" y un "heterocicloalquileo", solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente obtenido a partir de un cicloalquilo y un heterocicloalquilo, respectivamente.
- 35 Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o junto con otros términos, representan, a menos que se indique otra cosa, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un "cicloalquileo" y un "heterocicloalquileo", solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente obtenido a partir de un cicloalquilo y un heterocicloalquilo, respectivamente.
- 40 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos, o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos, tales como "haloalquilo" pretenden

incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo-alquilo (C₁-C₄)" pretende incluir, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

5 El término "acilo" significa -C(O)R, en el que R es un alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir .

10 El término "arilo" significa, a menos que se indique otra cosa, un sustituyente hidrocarburo, aromático, poliinsaturado, que puede ser un solo anillo o anillos múltiples (preferiblemente de 1 a 3 anillos) que están condensados entre sí (es decir un anillo arilo condensado) o enlazados covalentemente. Un anillo arilo condensado se refiere a múltiples anillos condensados entre sí, en los que al menos uno de los anillos condensados es un anillo arilo. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y uno o más de los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluyen
15 grupos heteroarilo de anillo condensado (es decir, múltiples anillos condensados entre sí, en los que al menos uno de los anillos es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno de anillo 5, 6-condensado se refiere a dos anillos condensados entre sí, en los que un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en los que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. De forma análoga, un heteroarileno de anillo 6,6-condensado se refiere a dos anillos condensados entre sí, en los que un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en los que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo 6,5-condensado se refiere a dos anillos condensados entre sí, en los que un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y en los que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5- isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5- tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5- quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación. Un "arileno" y un "heteroarileno", sólo o como
20 parte de otros sustituyente se refiere a un radical divalente obtenido a partir de un arilo y heteroarilo, respectivamente.

35 Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos arilo y heteroarilo como se han definido anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares).

40 El término "oxo" como se usa en el presente documento, significa un que está enlazado mediante un doble enlace a un átomo de carbono.

45 El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, significa un resto que tiene la fórmula fórmula -S(O₂)-R', donde R' es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. R' puede tener un número especificado de carbonos (por ejemplo, "alquilsulfonilo C₁-C₄").

50 Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretenden incluir formas sustituidas y sin sustituir del radical indicado. A continuación, se proporcionan sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

55 Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos denominados habitualmente alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser uno o más de una diversidad de una diversidad de grupos seleccionados entre, pero sin limitación:- OR', =O, =NR', =N- OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN y -NO₂ en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Cada uno de R', R'', R''' y R'''' se refiere preferible e independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o sin sustituir, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como lo hacen uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4- morfolinilo. De la descripción anterior de sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen enlaces de átomos de carbono a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo
60
65

(por ejemplo, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) y acilo (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y similares).

5 Similares a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan entre, por ejemplo: halógeno, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halógeno}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, fluoro- alcoxi (C_1C_4) y fluoro-alquilo (C_1C_4), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromático; y donde R' , R'' , R''' y R'''' se seleccionan preferible e independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como lo hacen cada uno de los grupos R' , R'' , R''' y R'''' , cuando más de uno de estos grupos está presente.

15 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-$ (CRR')_q- $\text{U}-$, donde T y U son independientemente $-\text{NR}'$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar reemplazados opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-\text{A}-\text{C}(\text{H}_2)_r-\text{B}-$, donde A y B son independientemente $-\text{CRR}'$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}'$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede estar reemplazado opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar reemplazados opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-\text{CRR}'$)_s- X' - $(\text{C}''\text{R}''')$)_d-, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es $-\text{O}-$, $-\text{NR}'$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$. Los sustituyentes R , R' , R'' y R''' se seleccionan preferible e independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" o "anillo heteroaromático" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

30 Un "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(i) oxo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupos sustituyente de tamaño limitado", como se usa en el presente documento significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes mencionados anteriormente para un "grupo sustituyente", donde cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C_1C_{20} sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_4C_8 sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o sin sustituir.

Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes mencionados anteriormente para un "grupo sustituyente", donde cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C_1C_8 sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_5C_7 sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o sin sustituir.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, tanto pura como en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, tanto puro como en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos orgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácidos acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o ácidos.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención puede existir en forma de sales, tales como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y asilando el compuesto precursor de la manera convencional. La forma precursora del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

Además de formas de sal, la presente invención proporciona compuestos, que están en forma de profármaco. Son profármacos de los compuestos descritos en el presente documento, compuestos que experimentan rápidamente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, pueden convertirse profármacos en los compuestos de la presente invención por métodos químicos y bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, pueden convertirse lentamente profármacos en los compuestos de la presente invención cuando se ponen en un depósito de parche transdérmico con con una enzima o reactivo químico adecuado.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas sin solvatar y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen los que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para su síntesis y/o aislamiento.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, tanto radiactivas como si no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

El símbolo "" representa el punto de unión de un resto químico al resto de la molécula o fórmula química.

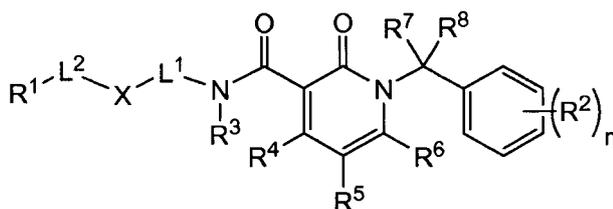
I. Inhibidores de piridinonil PDK1

En el primer aspecto, la presente invención proporciona un inhibidor de piridinonil PDK1. Los inhibidores de piridinonil PDK1 de la presente invención incluyen un núcleo piridinonilo, típicamente un núcleo 2-piridinonilo, y un sustituyente amida, típicamente en la posición 3 del núcleo piridinonilo. Adicionalmente, el inhibidor de piridinonil

PDK1 puede incluir un sustituyente bencilo sustituido o no sustituido en la posición 1 del núcleo piridinonil formando de este modo un inhibidor de bencil-piridinonilamida PDK1. Los inhibidores de piridinonil PDK1, inhibidores de bencil-piridinonil PDK1 e inhibidores de bencil-piridinonilamida PDK1 incluyen los compuestos descritos a continuación en las Fórmulas (I)-(XV) y en el presente documento también reciben el nombre de compuestos de la presente invención.

Los inhibidores de piridinonil PDK1 de la presente invención disminuyen la actividad catalítica de PDK1 después de ponerse en contacto con una proteína PDK1. En algunas realizaciones, el inhibidor de piridinonil PDK1 incluye un enlace hidrógeno donante y un enlace hidrógeno aceptor. Sin querer quedar ligado a ninguna teoría, el enlace hidrógeno aceptor puede interactuar con el nitrógeno estructural amida de A162 de PDK1 y el enlace hidrógeno donante puede interactuar con el oxígeno estructural amida de S160 de PDK1.

En algunas realizaciones, el inhibidor de piridinonil PDK1 de la presente invención tiene la fórmula:



(I).

En la Fórmula (I), n es un número entero de 0 a 5 (por ejemplo, de 1 a 5, tal como 1 o 2). En una realización, n es 1 a 3. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2. En otra realización, n es 3.

L^2 puede, independientemente, estar ausente o ser $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, alquileo sustituido o sin sustituir o heteroalquileo sustituido o sin sustituir. L^2 también puede ser alquileo C_1-C_{10} sustituido o sin sustituir o heteroalquileo de 2 a 20 miembros sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes adecuados para L^2 incluyen, por ejemplo, hidroxilo, ciano, halógeno, oxo, amino, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo, isotiazolilo, isooxazolilo y pirazolilo).

En algunas realizaciones, L^2 es independientemente $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, alquileo C_2-C_{20} sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir. L^2 también puede ser independientemente $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, alquileo C_3-C_{20} sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir. L^2 también puede ser independientemente $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, alquileo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, L^2 es independientemente $-O-$, $-S-$, $-NH-$ o una cadena de alquildieno C_1-C_6 sustituido o sin sustituir o alquendieno C_2-C_6 donde hasta dos unidades de metileno no adyacentes están opcional e independientemente reemplazadas por $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-C(=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^{A1}-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{A1}-$, $-NR^{A1}NR^{B1}-$, $-NR^{A1}NR^{B1}C(=O)-$, $-NR^{A1}C(=O)-$, $-NR^{A1}CO_2-$, $-NR^{A1}C(=O)NR^{B1}-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR^{A1}SO_2-$, $-SO_2NR^{A1}-$, $-NR^{A1}SO_2NR^{B1}-$; donde cada aparición de R^{A1} y R^{B1} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o acilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, L^2 , independientemente, está ausente o es $-(CH_2)_oO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A2}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oC(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oCO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oC(=O)C(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oC(=O)NR^{A2}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oOC(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oOC(=O)NR^{A2}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A2}NR^{B2}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A2}NR^{B2}C(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A2}C(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A2}CO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A2}C(=O)NR^{B2}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oS(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oSO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A2}SO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oSO_2NR^{A2}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A2}SO_2NR^{B2}(CH_2)_p-$, donde cada aparición de R^{A2} y R^{B2} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o acilo, y cada uno de o y p es independientemente un número entero de 0 a 5.

En una realización, L^2 , independientemente, está ausente o es $-(CH_2)_oO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A3}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oC(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oCO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oC(=O)C(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oC(=O)NR^{A3}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oOC(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oOC(=O)NR^{A3}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A3}NR^{B3}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A3}NR^{B3}C(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A3}C(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A3}CO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A3}C(=O)NR^{B3}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oS(=O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oSO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A3}SO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oSO_2NR^{A3}(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_oNR^{A3}SO_2NR^{B3}(CH_2)_p-$, donde cada aparición de R^{A3} y R^{B3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 o acilo C_1-C_6 , y cada uno de o y p es independientemente un número entero de 0 a 2.

- 5 X está ausente o es cicloalquileo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileo sustituido o sin sustituir, arileno sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, X está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴ o alquilo sin sustituir. R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son, independientemente, como se define más adelante. En otra realización, X está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, o alquilo C₁₋₃.
- 10 En algunas realizaciones, X está ausente. En otras realizaciones, X es un arileno sustituido o sin sustituir. X también puede ser fenileno opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno o alquilo C₁₋₃. En otra realización, X es fenileno opcionalmente sustituido con Cl, F, OH, -NH₂, -CN, -CF₃ o CH₃. En algunas realizaciones, X es fenileno sustituido o sin sustituir y L² está ausente. X también puede ser tetrahidronaftalenileno sustituido o sin sustituir, adamantanileno sustituido o sin sustituir, o naftilenileno sustituido o sin sustituir.
- 15 En determinadas realizaciones, X es un ciclopentileno sustituido o sin sustituir, o un ciclohexileno sustituido o sin sustituir. En otras realizaciones, X es un ciclopentileno sin sustituir o un ciclohexileno. X también puede ser ciclopentileno o ciclohexileno opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno o alquilo C₁₋₃. En otra realización, X es un ciclopentileno o un ciclohexileno opcionalmente sustituido con -Cl, -F, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃ o -CH₃.
- 20 En otras realizaciones, X es un pirrolidinileno sustituido o sin sustituir, imidazolidinileno sustituido o sin sustituir o piperidinileno sustituido o sin sustituir. X también puede ser un pirrolidinileno sin sustituir, imidazolidinileno, o piperidinileno. En determinadas realizaciones, X es un pirrolidinileno, imidazolidinileno o piperidinileno opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno o alquilo C₁₋₃. En otra realización, X es un pirrolidinileno, imidazolidinileno o piperidinileno opcionalmente sustituido con Cl, F, OH, -NH₂, -CN, -CF₃ o CH₃.
- 25 En otras realizaciones, X es un heteroarileno sustituido o sin sustituir. En otra realización, X es un triazinileno sustituido o sin sustituir, 1-óxido de piridinileno sustituido o sin sustituir, furanileno sustituido o sin sustituir, pirrolileno sustituido o sin sustituir, oxazolileno sustituido o sin sustituir, imidazolileno sustituido o sin sustituir, pirazolileno sustituido o sin sustituir, isoxazolileno sustituido o sin sustituir, isotiazolileno sustituido o sin sustituir, tiazolileno sustituido o sin sustituir, piridinileno sustituido o sin sustituir, pirimidinileno sustituido o sin sustituir o piridazinileno sustituido o sin sustituir. X también puede ser pirrolopiridileno sustituido o sin sustituir, pirrolopirimidinileno sustituido o sin sustituir, pirrolopirazinileno sustituido o sin sustituir, pirazolopiridileno sustituido o sin sustituir, pirazolopirimidinileno sustituido o sin sustituir, pirazolopirazinileno sustituido o sin sustituir, aminobenzimidazolileno sustituido o sin sustituir, 2-indolinonileno sustituido o sin sustituir, 2-benzimidazolinonileno sustituido o sin sustituir, 2-pirrolidinonileno sustituido o sin sustituir, benzimidazolileno sustituido o sin sustituir, indazolileno sustituido o sin sustituir, tetrazolileno sustituido o sin sustituir, piridinonileno sustituido o sin sustituir (por ejemplo, piridin-2-onileno), 5,8-dihidro-6H-piridopirimidin-7-onileno sustituido o sin sustituir, imidazopiridinon-2-ileno sustituido o sin sustituir (por ejemplo, 1, 3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-onileno), indolileno sustituido o sin sustituir, benzotriazolileno sustituido o sin sustituir, benzooxodiazolileno sustituido o sin sustituir, imidazopiridinileno sustituido o sin sustituir, triazolopiridinonileno sustituido o sin sustituir, dihidro-pirazolonileno sustituido o sin sustituir, triazolopiridinileno sustituido o sin sustituir (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinileno). En algunas realizaciones, el pirrolopiridileno sustituido o sin sustituir es 7-azaindolileno sustituido o sin sustituir (es decir, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinileno). El 7-azaindolileno puede estar sustituido en la posición 4, 5 o 6. El 7-azaindolileno puede estar unido al resto de la molécula en la posición 2. En algunas realizaciones, X es indazolileno.
- 30 En otra realización, X es furanileno sustituido o sin sustituir, pirrolileno sustituido o sin sustituir, oxazolileno sustituido o sin sustituir, imidazolileno sustituido o sin sustituir, pirazolileno sustituido o sin sustituir, isoxazolileno sustituido o sin sustituir, isotiazolileno sustituido o sin sustituir, tiazolileno sustituido o sin sustituir, piridinileno sustituido o sin sustituir, pirimidinileno sustituido o sin sustituir, o piridazinileno sustituido o sin sustituir.
- 35 En otra realización, X es furanileno, pirrolileno, oxazolileno, imidazolileno, pirazolileno, isoxazolileno, isotiazolileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno o piridazinileno, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno o alquilo C₁₋₃. En otra realización, X es furanileno, pirrolileno, oxazolileno, imidazolileno, pirazolileno, isoxazolileno, isotiazolileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, o piridazinileno opcionalmente sustituido con Cl, F, OH, -NH₂, -CN, -CF₃, o CH₃. En otra realización, X es tiofenileno, imidazolileno o tiazolileno opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno o alquilo C₁₋₃. En otra realización X es tiofenonileno, imidazolileno o tiazolileno opcionalmente sustituido con Cl, F, OH, -NH₂, -CN, -CF₃ o CH₃.
- 40 En determinadas realizaciones, X es un heteroarileno de anillo condensado, tal como un anillo heteroarileno 5,6-condensado, un anillo heteroarileno 6,5-condensado, o un anillo heteroarileno 6,6-condensado. En algunas realizaciones, X está ausente.
- 45 En algunas realizaciones, si X es fenileno sustituido o sin sustituir y L¹ está ausente, entonces R¹ no es piridinilo sustituido o sin sustituir, benzo-oxazolilo sustituido o sin sustituir, quinazolinilo sustituido o sin sustituir, o fenilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, si X es fenileno sustituido o sin sustituir, entonces R¹ no es ciclohexilo. En otras realizaciones, si X es fenileno sustituido o sin sustituir, entonces R¹ es heterocicloalquilo
- 50
- 55
- 60
- 65

sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En determinadas realizaciones, si X es fenileno sustituido o sin sustituir y L¹ está ausente, entonces R¹ es pirrolopiridilo sustituido o sin sustituir, quinolinileno sustituido o sin sustituir, pirrolopirimidinilo sustituido o sin sustituir, 5 pirrolopirazinilo sustituido o sin sustituir, pirazolopiridilo sustituido o sin sustituir, pirazolopirimidinilo sustituido o sin sustituir, 1-óxido de piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazolopirazinilo sustituido o sin sustituir, aminobenzimidazolilo sustituido o sin sustituir, 2-indolinonilo sustituido o sin sustituir, 2-benzimidazolinonilo sustituido o sin sustituir, 2-pirrolidinonilo sustituido o sin sustituir, benzimidazolilo sustituido o sin sustituir, tetrazolilo sustituido o sin sustituir, 10 piridinonilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, piridin-2-on-ilo), pirazolilo sustituido o sin sustituir, 5,8-dihidro-6H-piridopirimidin-7-ona-ilo sustituido o sin sustituir, indazolilo sustituido o sin sustituir, dihidroimidazopiridinon-2-ilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, 1, 3-dihidroimidazo[4,5-c]piridin-2-onilo), indolilo sustituido o sin sustituir, benzotriazolilo sustituido o sin sustituir, benzooxodiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazopiridinilo sustituido o sin sustituir, triazolopiridinonilo sustituido o sin sustituir, dihidropirazolonilo sustituido o sin sustituir, triazolopiridinilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo), tetrahidronaftalenilo sustituido o sin sustituir, adamantanilo sustituido o sin sustituir, o naftilenilo sustituido o sin sustituir, o pirimidinilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, el pirrolopiridilo sustituido o sin sustituir es 7-azaindolilo sustituido o sin sustituir (es decir 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo), tiofenilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, 15 tiofenilo sustituido o sin sustituir, furanilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, triazinilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, o piridazinilo sustituido o sin sustituir. En otras realizaciones, si X es fenileno sustituido o sin sustituir, entonces R¹ no es ciclohexilo.

En algunas realizaciones, cuando R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir y X está ausente, el L¹ no está ausente. Por ejemplo, L¹ puede ser -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, cuando R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir, entonces X no es 25 piridinonilo sustituido o sin sustituir ni imidazolileno sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, donde R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir, entonces X es un triazinileno sustituido o sin sustituir, furanileno sustituido o sin sustituir, pirrolileno sustituido o sin sustituir, oxazolileno sustituido o sin sustituir, pirazolileno sustituido o sin sustituir, isoxazolileno sustituido o sin sustituir, isotiazolileno sustituido o sin sustituir, tiazolileno sustituido o sin sustituir, 30 piridinileno sustituido o sin sustituir, pirimidinileno sustituido o sin sustituir, o piridazinileno sustituido o sin sustituir, pirrolopiridileno sustituido o sin sustituir, pirrolopirimidinileno sustituido o sin sustituir, pirrolopirazinileno sustituido o sin sustituir, pirazolopiridileno sustituido o sin sustituir, pirazolopirimidinileno sustituido o sin sustituir, pirazolopirazinileno sustituido o sin sustituir, aminobenzimidazolileno sustituido o sin sustituir, 2-indolinonileno sustituido o sin sustituir, 2-benzimidazolinonileno sustituido o sin sustituir, benzimidazolileno sustituido o sin sustituir, indazolileno sustituido o sin sustituir, tetrazolileno sustituido o sin sustituir, piridinonileno sustituido o sin sustituir (por ejemplo, piridin-2-onileno), 5,8-dihidro-6H-piridopirimidin-7-ona-ileno sustituido o sin sustituir, imidazopiridinon-2-ileno sustituido o sin sustituir (por ejemplo, 1,3-dihidroimidazo[4,5-c]piridin-2-onileno), indolileno sustituido o sin sustituir, benzotriazolileno sustituido o sin sustituir, benzo-oxodiazolileno sustituido o sin sustituir, imidazopiridinileno sustituido o sin sustituir, triazolopiridinonileno sustituido o sin sustituir, dihidropirazolonileno sustituido o sin sustituir, triazolopiridinileno sustituido o sin sustituir (por ejemplo, [1,2,4] triazol[1,5-a]piridinileno).

R¹ también puede pirimidinilo ser sustituido o sin sustituir cuando L¹ es -NH-L^{1A}-, formando así un sustituyente con la fórmula R¹-NH-L^{1A}-, donde L^{1A} está ausente, es alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, el pirimidinilo sustituido o sin sustituir es un pirimidin-2-ilo sustituido o sin sustituir.

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser, independientemente, hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R³ puede ser hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R⁶ puede ser hidrógeno, halógeno, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R¹⁰ puede ser, independientemente, -C(O)R¹⁵, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, sustituido o sin sustituir heteroalquilo de 2 a 10 miembros, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R¹¹ puede ser, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R¹² y R¹⁵ puede ser, independientemente, hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir,

heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^{13} puede ser, independientemente, hidrógeno, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{16}$, alquilo C_1-C_{10} sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^{14} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

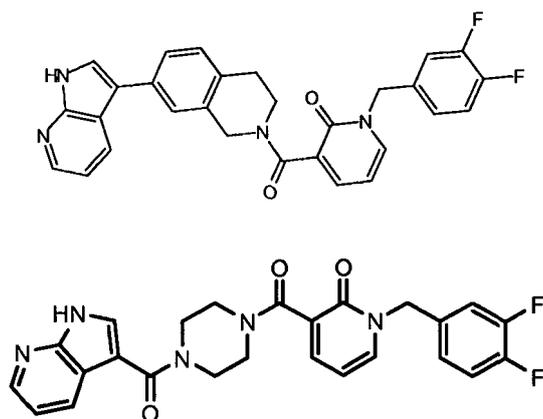
En algunas realizaciones, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, Cl, F, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo C_1-C_{10} sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 también puede ser, independientemente, hidrógeno, Cl, F, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo C_1-C_{10} sustituido o sin sustituir, o heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir. En otras realizaciones, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, Cl, F, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o heteroalquilo de 2 a 5 miembros sin sustituir. R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 también pueden ser independientemente hidrógeno, Cl, F, $-CF_3$ o alquilo C_1-C_5 sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, Cl, F, $-CF_3$ o alquilo C_1-C_5 sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es un halógeno (por ejemplo, flúor) y n es 2 o 3. En algunas realizaciones, R^2 está sustituido únicamente en las posiciones meta y para.

En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En determinadas realizaciones, R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son hidrógeno.

R^3 es hidrógeno, $-OH$, $-CF_3$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, cuando R^3 es un arilo de heteroarilo, el arilo o heteroarilo es un anillo arilo o heteroarilo condensado, respectivamente, tal como tetrahidronaftalenilo, indazolilo o naftalenilo. En algunas realizaciones, R^3 es un heteroarilo seleccionado entre pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, 1,1-ciclopropilenilo y pirazolilo. En alguna realización, R^3 es hidrógeno.

R^3 está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Por lo tanto, donde R^3 está unido a X, el R^3 , el nitrógeno de amida, L^1 y X se combinan para formar un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, el arilo o heteroarilo es un anillo arilo o heteroarilo condensado, respectivamente. Determinados compuestos donde R^3 está unido a X para formar un tetrahidro-quinolinilo sustituido y un piperazinilo se muestran a continuación:



R^{10} es independientemente $-C(O)R^{15}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R^{11} es opcionalmente $-NR^{17}R^{18}$, y donde si n es 1 o 2, entonces R^{11} no es hidrógeno. R^{12} y R^{15} son independientemente hidrógeno, $-NR^{19}R^{20}$, $-OR^{21}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin

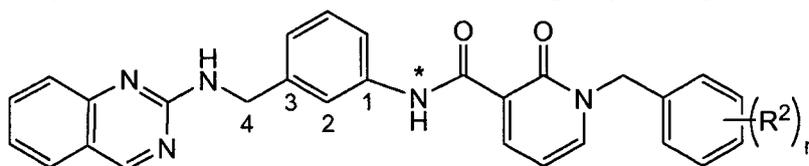
sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^{13} es independientemente hidrógeno, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{16}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^{14} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son independientemente

5 hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^{16} es independientemente hidrógeno, $-NR^{19}R^{20}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

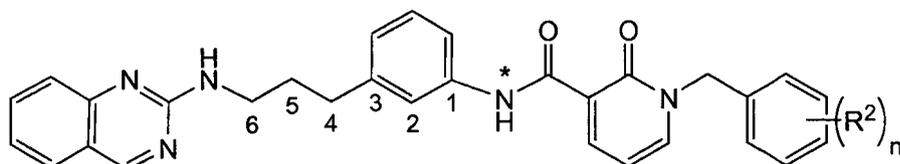
10 Un experto en la materia comprenderá que el compuesto de Fórmula (I) pueden incluir más de uno de un grupo R específico. Donde más de uno de un grupo R específico está presente, cada grupo R es opcionalmente diferente. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I) puede incluir más de uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y/o R^{21} . Cuando más de uno de R^{10} está presente, por ejemplo, cada R^{10} es opcionalmente diferente. Lo mismo se aplica a más de uno de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} .

En algunas realizaciones, R^1 incluye un donador de enlace de hidrógeno y un aceptor de enlace de hidrógeno, o L^2 - R^1 incluye un donador de enlace de hidrógeno y un aceptor de enlace de hidrógeno. La distancia entre el donador de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona puede ser aproximadamente 7-8 Å cuando dicho compuesto está enlazado a PDK1. Un conjunto ejemplar de coordinados para PDK1 que puede usarse es 1z5m.pdb depositado en el banco de datos de proteínas RSCB. La distancia entre el aceptor de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona puede ser aproximadamente 8,5-9,5 Å cuando dicho compuesto está enlazado a PDK1. La determinación de la distancia entre y el nitrógeno de amida de piridinona y el aceptor de enlace de hidrógeno y el donador se determina usando técnicas de modelado por ordenador conocidas en la técnica. Por ejemplo, los programas de modelado adecuados incluyen Macromodel (versión 9.1, Schrodinger LLC, New York, NY 2005) e ICM (versión 3.406, Molsoft LLC, San Diego CA 2006).

En determinadas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), la distancia entre el donador de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona es aproximadamente 7-8 Å. En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es tal, que la distancia entre el aceptor de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona es aproximadamente 8,5-9,5 Å. En otras realizaciones determinadas, el compuesto de Fórmula (I) incluye 6 átomos (es decir, al menos 6 átomos) entre el donador de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona. El compuesto de Fórmula (I) también puede incluir 8 átomos entre el aceptor de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona. El número de átomos entre el donador o aceptor de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona no incluyen el átomo de nitrógeno de amida ni el donador o aceptor de enlace de hidrógeno. El número de átomos se cuenta a lo largo de la ruta más corta sin tener en cuenta estructuras cíclicas. Con propósitos ilustrativos, el compuesto de más adelante incluye 4 átomos entre el donador de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona, y 6 átomos entre el aceptor de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona:



40 Por claridad, el nitrógeno de amida de piridinona está marcado con un asterisco. Por el contrario, el siguiente compuesto incluye 6 átomos entre el donador de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona y 8 átomos entre el aceptor de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona:



45 En algunas realizaciones, si X es fenileno y R^1 es quinazolina o fenilo, entonces el compuesto incluye 6 átomos entre el donador de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona.

50 R^1 o L^2 - R^1 pueden incluir un átomo entre el donador de enlace de hidrógeno y el aceptor de enlace de hidrógeno. El aceptor de enlace de hidrógeno puede formar parte de R^1 y el donador de enlace de hidrógeno puede formar parte de L^2 o R^1 .

El donador de enlace de hidrógeno es la combinación de un heteroátomo fuertemente electronegativo en relación a carbono (por ejemplo, tal como oxígeno o nitrógeno) enlazado covalentemente a un átomo de hidrógeno que forma

parte del enlace de hidrógeno. En algunas realizaciones, el donador de enlace de hidrógeno es -N(H)- o -NH₂. El aceptor de enlace de hidrógeno es un heteroátomo que tiene un par de electrones solitario que forma parte del enlace de hidrógeno. En algunas realizaciones, el aceptor de enlace de hidrógeno es =O o -N=.

5 En algunas realizaciones, el aceptor y el donador de enlace de hidrógeno que forman parte de los sustituyentes R¹ o -L²-R¹ son capaces de enlace de hidrógeno al nitrógeno de la estructura principal de amida de A162 de PDK1 y al oxígeno de la estructura principal de amida de S160 de PDK1, respectivamente.

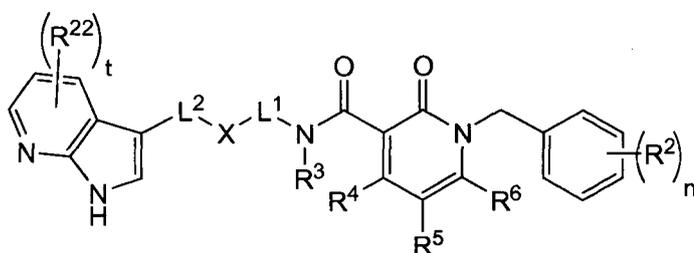
10 En algunas realizaciones, R¹ es una purina mimética. Una "purina mimética", como se usa en el presente documento, es un anillo de seis miembros sustituido o sin sustituir condensado con un anillo de cinco miembros que tiene al menos dos nitrógeno. Por lo tanto, los miméticos de purina de la presente invención incluyen anillos condensados con arilo sustituidos o sin sustituir, anillos condensados con heteroarilo sustituidos o sin sustituir, tales como benzotiadiazolilo sustituido o sin sustituir, benzooxodiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazopiridinilo sustituido o sin sustituir, pirrolopiridinilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, 7-azaindol) y triazolopiridinilo sustituido o sin sustituir.

15 En determinadas realizaciones, donde X es fenileno, R¹ es un heteroarilo de anillo condensado sustituido o sin sustituir que comprende al menos un heteroátomo en cada anillo. En otras realizaciones, cuando R¹ es fenilo y X está ausente, entonces el R¹ de fenilo está sustituido con -NH-C(O)-R⁹, donde R⁹ es alquilo C₁-C₁₀ sin sustituir o -NH₂. En otras realizaciones, cuando R¹ es imidazolilo y X está ausente, entonces el R¹-imidazolilo no está sustituido con ningún sustituyente que contiene fenilo. En otras realizaciones, cuando R¹ es imidazolilo y X está ausente, entonces el compuesto incluye 6 átomos entre el donador de enlace de hidrógeno y el nitrógeno de amida de piridinona.

25 En determinadas realizaciones, X está ausente o es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 6 miembros o heteroarilo sustituido o sin sustituir. X también puede estar ausente o ser heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, X es tiazolilo sustituido o sin sustituir. L² puede ser alquileno C₁-C₅ sin sustituir o estar ausente. R¹ puede ser pirrolopiridilo sustituido o sin sustituir.

30 En algunas realizaciones, X está ausente. L² puede estar ausente o ser -O-. L¹ puede ser alquileno C₁-C₅ sin sustituir. R¹ puede ser 2-benzoimidazolinonilo sustituido o sin sustituir.

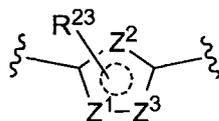
En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



(II).

35 En la Fórmula (II), las variables son como se han definido la Fórmula (I) anterior, excepto L¹ que, independientemente, está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir. R²² es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. El símbolo t representa un número entero de 1 a 4. En alguna realización, t es 1. En algunas realizaciones, X es un heteroarilo de 5 miembros sustituido o sin sustituir. Un experto en la materia reconocerá que R²² puede estar en cualquier posición en el grupo 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo (por ejemplo, en la porción pirrolo o piridinilo).

45 En otras realizaciones de Fórmula (I) o (II), X tiene la fórmula:



(III).

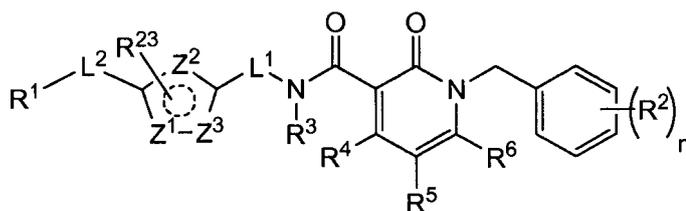
50 En la Fórmula (III), Z¹, Z² y Z³ son independientemente -N=, -NH-, -O-, -S- o -CH=. R²³ es hidrógeno, halógeno, OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Un experto en la materia reconocerá que R²³ puede estar unido a Z¹, Z² o Z³.

según lo permitan las reglas normales de valencia química. Por ejemplo, donde Z^1 es $-NH-$, R^{23} puede estar unido a nitrógeno para formar $-N(R^{23})-$.

5 En otras realizaciones de Fórmula (I) o (II), L^1 es $-C(R^{24})(R^{25})-$, donde R^{24} y R^{25} son independientemente hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CF_3$, NO_2 , $-OR^{10}$, $S(O)_nR^{11}$, $C(O)R^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En otras realizaciones, L^2 está ausente. R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son, independientemente, como se han definido anteriormente en la descripción de Fórmula (I).

10 En otras realizaciones de Fórmula (I) o (II), X es fenileno sustituido o sin sustituir y L^2 está ausente.

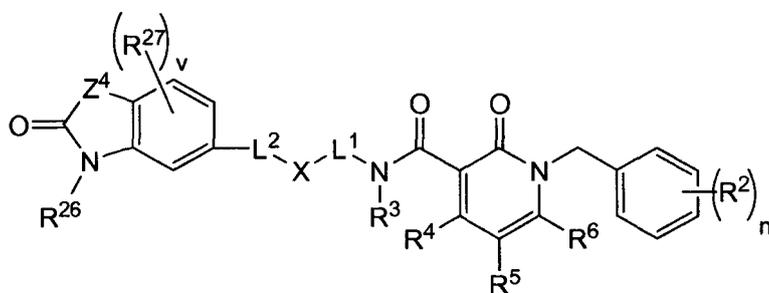
En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



(IV).

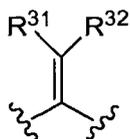
15 En la Fórmula (IV), las variables son como se han definido la Fórmula (I) anterior y R^{23} , Z^1 , Z^2 y Z^3 son como se han definido anteriormente en la descripción de Fórmula (III). En algunas realizaciones de Fórmula (IV), L^1 es $-C(R^{24})(R^{25})-$, donde R^{24} y R^{25} son como se han definido anteriormente en la descripción de la Fórmula (II). En otras realizaciones, L^2 está ausente. En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno. R^4 , R^5 y R^6 también pueden ser hidrógeno. Un experto en la materia reconocerá que R^{23} puede estar unido a Z^1 , Z^2 o Z^3 según lo permitan las reglas normales de valencia química. Por ejemplo, donde Z^1 es $-NH-$, R^{23} el compuesto puede estar unido a nitrógeno para formar $N(R^{23})-$.

25 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



(V).

30 En la Fórmula (V), las variables son como se han definido la Fórmula (I) anterior, excepto porque L^1 , independientemente, está ausente o es $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, alquileno sustituido o sin sustituir, o $R^{31}R^{32}$ es heteroalquileno sustituido o sin sustituir. Z^4 es $-N(R^{28})-$, $-C(R^{29})(R^{30})-$, o



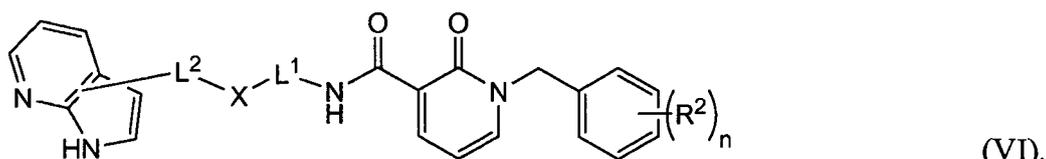
35 El símbolo v es un número entero de 1 a 3, R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} y R^{32} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} y R^{32} también pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, sin sustituir C_1 - C_{10} alquilo, o heteroalquilo de 2 a 20 miembros sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{27} no es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{26} y R^{28} son hidrógeno y R^{27} es hidrógeno o halógeno. En otras realizaciones, R^{26} es metilo y R^{28} es hidrógeno. R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son, independientemente, como se ha definido anteriormente en la descripción de la Fórmula (I). En algunas realizaciones de Fórmula (V), R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno. R^3 también

pueden ser hidrógeno. R⁵ puede ser halógeno (por ejemplo, Cl).

En algunas realizaciones, R²⁹ y R³⁰ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ sin sustituir (por ejemplo, un alquilo C₁-C₅, tal como metilo). En otras realizaciones, R³¹ es un heteroarilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, un heteroarilo de cinco miembros) o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir. R³² puede ser hidrógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula (V), X está ausente. L² puede ser -O-. L¹ puede ser alquileo sustituido o sin sustituir y L² puede estar ausente. L¹ también puede ser -C(R²⁴)(R²⁵)-, donde R²⁴ y R²⁵ son independientemente es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂-OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula

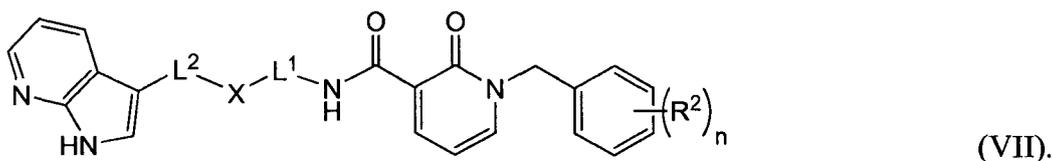


15

En la Fórmula (VI), las variables son como se han definido la Fórmula (I) anterior.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula

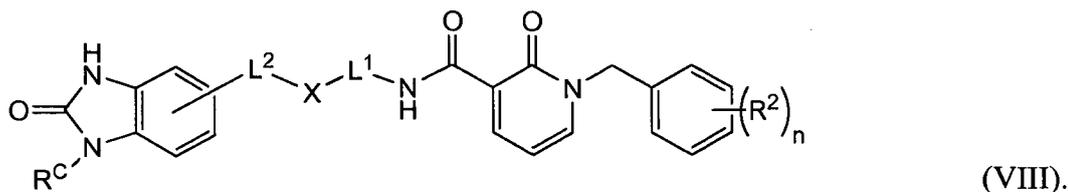
20



En la Fórmula (VII), las variables son como se han definido la Fórmula (I) anterior. En algunas realizaciones, X es heteroarileno sustituido o sin sustituir, tal como piridinileno sustituido o sin sustituir.

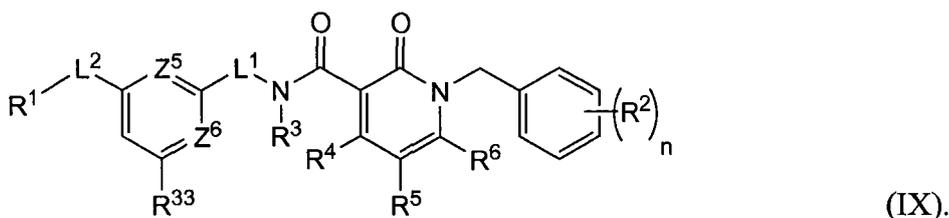
25

En otras realizaciones el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



30 En la Fórmula (VIII), R^C es hidrógeno, o alquilo C₁₋₃ y las variables restantes son como se han definido en la Fórmula (I) anterior.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:

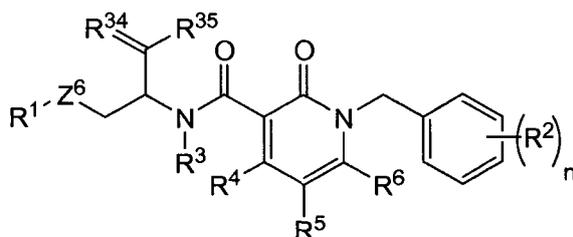


35

Las variables de Fórmula (IX) son como se han definido anteriormente en la descripción de la Fórmula (I), excepto L¹ que, independientemente, está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir. R¹ es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin

sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Z^5 y Z^6 son independientemente =N- y =C(R^{23})-. R^{23} es como se ha definido en la descripción de la Fórmula (III). R^{33} es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, uno de Z^5 y Z^6 es =N- y uno de Z^5 y Z^6 es =C(R^{23})-. En otras realizaciones Z^6 es =N- y Z^5 es =CH-. R^{33} puede ser halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰ (por ejemplo, metoxi), -C(O)R¹² (por ejemplo -C(O)OCH₃, C(O)NHCH₃ o -C(O)N(CH₃)₂), o alquilo C₁-C₁₀ sin sustituir.

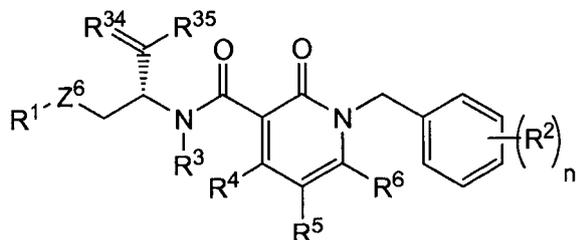
En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



(X).

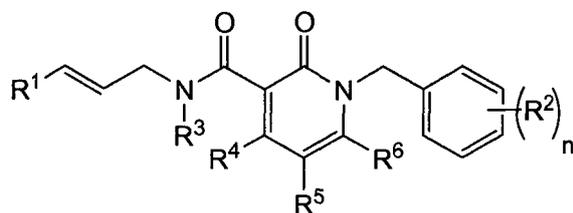
Las variables de Fórmula (X) son como se han definido anteriormente en la descripción de la Fórmula (I). R^{34} y R^{35} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Z^6 es =N(R^{36})-, -O-, -S- o -C(R^{37} R^{38})-. R^{36} , R^{37} y R^{38} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, Z^6 es -O-.

En otra realización, el compuesto de Fórmula (X) tiene la fórmula:



(XI).

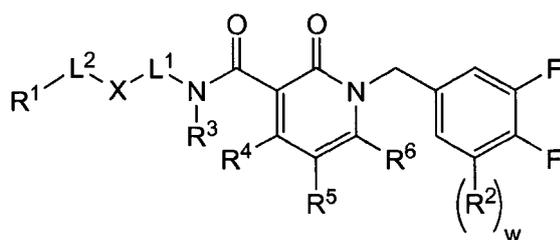
En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



(XII).

Las variables de Fórmula (XII) son como se han definido anteriormente en la descripción de la Fórmula (I).

En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



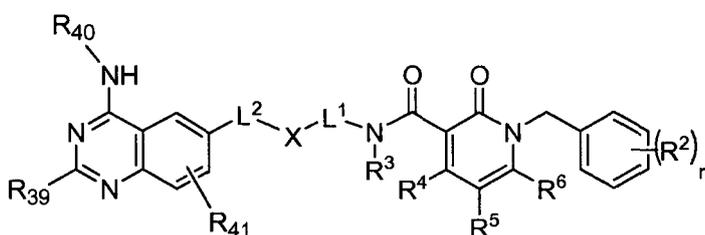
(XIII).

Las variables de Fórmula (XIII) son como se han definido anteriormente en la descripción de la Fórmula (I). El símbolo w representa 0 o 1.

5

En algunas realizaciones, R^2 es un halógeno, tal como flúor.

En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



(XIV).

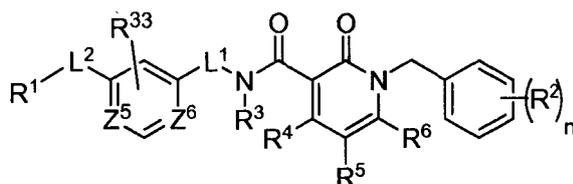
10

Las variables de Fórmula (XIV) son como se han definido anteriormente en la descripción de la Fórmula (I). R^{39} , R^{40} y R^{41} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{39} es hidrógeno, -OH, -NHR¹³. R^{39} pueden ser simplemente hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{40} es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R^{40} también puede ser hidrógeno o un alquilo C₁-C₁₀ sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{40} es hidrógeno. R^{41} puede ser hidrógeno o un alquilo C₁-C₁₀ sin sustituir. R^{41} también puede ser hidrógeno. En alguna realización, X es tiofenileno. L¹ puede ser un enlace.

15

20

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la fórmula:



(XV).

25

Las variables de Fórmula (XV) son como se han definido anteriormente en la descripción de la Fórmula (I) y la Fórmula (IX). En algunas realizaciones, Z⁵ y Z⁶ son =N-.

30

En algunas realizaciones, cada grupo sustituido descrito anteriormente en el compuesto de las Fórmulas (I) - (XV) está sustituido con al menos un grupo sustituyente. Más específicamente, en algunas realizaciones, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, alquileno sustituido, heteroalquileno sustituido, cicloalquileno sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir, arileno sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir descrito anteriormente en los compuestos de las Fórmulas (I)-(XV) está sustituido con al menos un grupo sustituyente. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo de sustituyentes de tamaño limitado. Como alternativa, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo de sustituyentes inferior.

35

40

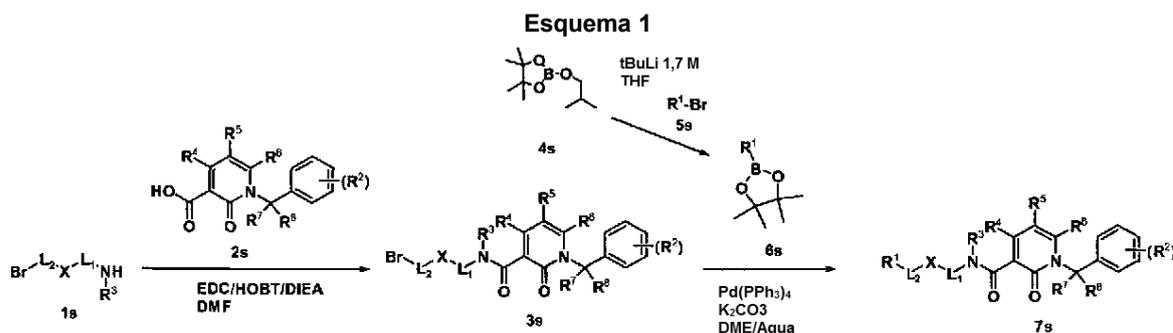
En otras realizaciones de los compuestos de Fórmulas (I)-(XV), cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C₄-C₈ sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada alquileno sustituido o sin sustituir es un alquileno C₁-C₂₀ sustituido o sin sustituir, cada heteroalquileno

sustituido o sin sustituir es un heteroalqueno de 2 a 20 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalqueno sustituido o sin sustituir es un cicloalqueno C₄-C₈ sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalqueno sustituido o sin sustituir es un heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros sustituido o sin sustituir.

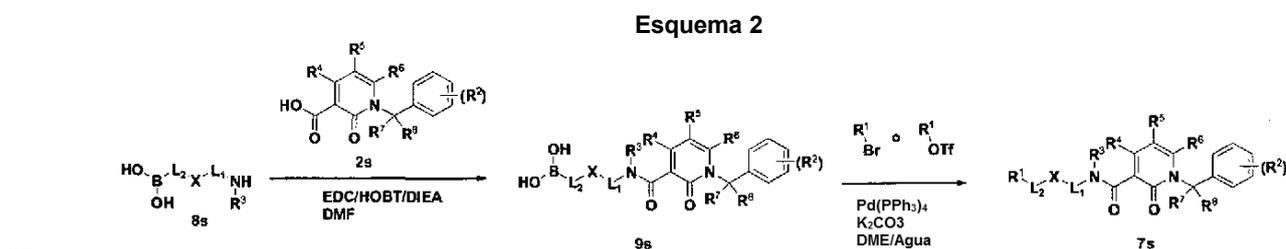
- 5 Como alternativa, cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C₅-C₇ sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o sin sustituir, cada alqueno sustituido o sin sustituir es un alqueno C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, cada heteroalqueno sustituido o sin sustituir es un heteroalqueno de 2 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalqueno sustituido o sin sustituir es un cicloalqueno C₅-C₆ sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalqueno sustituido o sin sustituir es un heterocicloalqueno sustituido o sin sustituir de 5 a 7 miembros.

II. Síntesis ejemplares

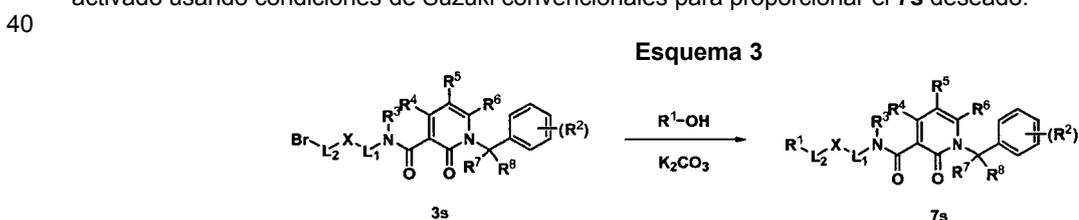
- 15 Los compuestos de la invención se sintetizan mediante una combinación adecuada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Son técnicas útiles en la síntesis de los compuestos de la invención son tanto evidentes como accesibles para los expertos en la técnica pertinente. La descripción posterior se ofrece para ilustrar ciertos de los diversos métodos disponibles para uso en el armado de los compuestos de la invención. Sin embargo, la descripción no pretende definir el alcance de las reacciones ni de las secuencias de reacción que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.



- 25 Los compuestos que tienen la fórmula **7s** pueden sintetizarse como se muestra anteriormente en el Esquema 1. X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han definido anteriormente. El compuesto **3s** se sintetiza usando química de formación de enlace de amida convencional para acoplar la amina de **1s** y el ácido carboxílico libre de **2s**. El éster de ácido borónico precursor **6s** se proporciona mediante sustitución del bromo de **5s** con el éster de ácido borónico precursor **4s**. El acoplamiento de **3s** y **5s** se realiza en condiciones de Suzuki convencionales para producir el **7s** deseado. Como alternativa, pueden usarse [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con con diclorometano (1:1); Na₂CO₃; y dioxano/agua, en lugar de Pd(PPh₃)₄; K₂CO₃; y DME/agua.



- 35 Como alternativa, los sustituyentes R¹ pueden acoplarse de acuerdo con el Esquema 2 anterior. Aquí, **9s** se prepara usando química de formación de enlace de amida convencional, después se hace reaccionar con un sustituyente R¹ activado usando condiciones de Suzuki convencionales para proporcionar el **7s** deseado.



En otras realizaciones, **7s** se sintetiza de acuerdo con el Esquema **3**. La sustitución de **3s** bromado usando R¹-OH en presencia de carbonato potásico proporciona el **7s** deseado.

III. Métodos

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de disminución de la actividad catalítica de PDK1. El método incluye poner en contacto una PDK1 con una cantidad eficaz de un inhibidor de piridinonil PDK1. Por lo tanto, la presente invención proporciona adicionalmente un método de inhibición de la actividad catalítica de PDK1 poniendo en contacto una PDK1 con un inhibidor de piridinonil PDK1 de la presente invención.

La actividad catalítica de PDK1, como se usa en el presente documento, se refiere a actividad catalítica de PDK1 quinasa. Por tanto, cuando la actividad catalítica de PDK1 disminuye, la fosforilación de un sustrato PDK1 (por ejemplo, Akt) disminuye con respecto a la tasa de fosforilación en ausencia del inhibidor de piridinonil PDK1. En algunas realizaciones, la CI₅₀ del inhibidor de piridinonil PDK1 contra PDK1 es menor de 1 μM. En otras realizaciones, la CI₅₀ del inhibidor de piridinonil PDK1 contra PDK1 es menor de 500 nM. En otras realizaciones, la CI₅₀ del inhibidor de piridinonil PDK1 contra PDK1 es menor de 100 nM. En otras realizaciones, la CI₅₀ del inhibidor de piridinonil PDK1 contra PDK1 es menor de 10 nM. En otras realizaciones, la CI₅₀ del inhibidor de piridinonil PDK1 contra PDK1 es menor de 1 nM. En otras realizaciones, la CI₅₀ del inhibidor de piridinonil PDK1 contra PDK1 es de 0,1 nM a 10 μM. En otras realizaciones, la CI₅₀ del inhibidor de piridinonil PDK1 contra PDK1 es de 0,1 nM a 100 nM. En otras realizaciones, la CI₅₀ del inhibidor de piridinonil PDK1 contra PDK1 es de 0,1 nM a 10 nM.

En otro aspecto, la inhibición (es decir, disminución) de la actividad catalítica de PDK1 es útil para el tratamiento de enfermedades y trastornos que pueden aliviarse (por ejemplo cáncer). Por “enfermedades” se entiende enfermedades o síntomas de enfermedades. Por tanto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de piridinonil PDK1. El término “cáncer” incluye enfermedades y trastornos que implican crecimiento y/o proliferación celular anómalos, tales como glioma, carcinoma tiroideo, carcinoma mamario, cáncer de pulmón (por ejemplo carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico), carcinoma gástrico, tumores estromales gastrointestinales, carcinoma pancreático, carcinoma de conductos biliares, carcinoma de ovario, carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma de células renales, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia (por ejemplo leucemia mieloide aguda, leucemia de linfocitos T, leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple, mesotelioma maligno, melanoma maligno, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal microsatélite inestablemente alto).

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para reducir selectivamente la fosforilación de Akt mediada por PDK1 con respecto a la fosforilación de PKC. El método incluye poner en contacto la PDK1 con un compuesto de la presente invención en presencia de Akt y PKC. La fosforilación de Akt mediada por PDK1 se reduce con respecto a la fosforilación de PKC mediada por PDK1 (por ejemplo isoformas zeta, delta y/o theta de PKC). En algunas realizaciones, la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se inhibe al menos 5, 10, 50, 100 o 1000 veces con respecto a la fosforilación de PKC mediada por PDK1. En los siguientes ejemplos se proporcionan ensayos para determinar la inhibición de la fosforilación de Akt y PCK mediada por PDK1.

En algunas realizaciones, la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se reduce con respecto a la fosforilación de PKC en una célula. Por tanto, la presente invención proporciona métodos para reducir selectivamente la fosforilación de Akt mediada por PDK1 con respecto a la fosforilación de PKC en una célula. El método incluye poner en contacto la célula con un compuesto de la presente invención. La fosforilación de Akt mediada por PDK1 se reduce con respecto a la fosforilación de PKC mediada por PDK1 (por ejemplo, isoformas zeta, delta y/o theta de PKC). En algunas realizaciones, la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se inhibe al menos 5, 10, 50, 100 o 1000 veces con respecto a la fosforilación de PKC mediada por PDK1. En los siguientes ejemplos se proporcionan ensayos para determinar la inhibición de la fosforilación de Akt y PKC mediada por PDK1. La célula en la que se reduce la fosforilación de Akt mediada por PDK1 es típicamente una célula de mamífero, tal como de un animal doméstico (por ejemplo gato, perro, caballo, vaca, etc.) o ser humano.

IV. Ensayos

Para desarrollar inhibidores de PDK1 útiles, pueden identificarse *in vitro* inhibidores candidatos capaces de disminuir la actividad catalítica de PDK1. La actividad de compuestos inhibidores puede ensayarse utilizando métodos conocidos en la técnica y/o los métodos presentados en este documento.

Los compuestos que disminuyen la actividad catalítica de PDK1 pueden identificarse y ensayarse usando la PDK1 biológicamente activa, tanto recombinante como de origen natural. La PDK1 puede encontrarse en células naturales, aisladas *in vitro* o co-expresadas o expresadas en una célula. La medición de la reducción de la actividad catalítica de PDK1 en presencia de un inhibidor con respecto a la actividad en ausencia del inhibidor puede realizarse usando diversos métodos conocidos en la técnica, tales como el ensayo descrito en el Ejemplo 44. En la técnica se conocen otros métodos para ensayar actividad de PDK1. La selección de métodos de ensayo apropiados se encuentra bien

dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Una vez identificados los compuestos que son capaces de reducir la actividad catalítica de PDK1, los compuestos también pueden ensayarse con respecto a su capacidad para inhibir selectivamente la PDK1 con respecto a otras
5 enzimas. La inhibición por un compuesto de la presente invención se mide usando ensayos *in vitro* o *in vivo* convencionales tales como los ensayos bien conocidos en la técnica o como se describe de otra manera en el presente documento.

Los compuestos también pueden ensayarse en modelos con células o en modelos con animales con respecto a su
10 capacidad para producir un cambio detectable en el fenotipo relacionado con la actividad de PDK1. Además de cultivos celulares, pueden usarse modelos con animales para ensayar inhibidores de PDK1 con respecto a su capacidad para tratar el cáncer en un modelo animal.

V. Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto
15 inhibidor de PDK1 de la invención o un compuesto inhibidor de PDK1 en combinación con un excipiente (por ejemplo, un transportador) farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas incluyen isómeros ópticos, diaestereómeros, o sales farmacéuticamente
20 aceptables de los inhibidores descritos en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto de la presente invención y un citrato como una sal farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de PDK1 incluido en la composición farmacéutica puede estar unido covalentemente a un resto transportador, como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, el inhibidor de PDK1
25 incluido en la composición farmacéutica no está unido covalentemente a un resto transportador.

Como se usa en el presente documento, un "transportador farmacéuticamente aceptable", se refiere a excipientes
farmacéuticos, por ejemplo, sustancias transportadoras, orgánicas o inorgánicas, farmacéutica y fisiológicamente
30 aceptables, adecuadas para aplicación enteral o parenteral que no reaccionan de manera perjudicial con el extracto.

Como transportadores adecuados farmacéuticamente aceptables se incluyen agua, soluciones salinas (tal como
solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas e hidratos de carbonos tales como lactosa, amilosa o almidón,
ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidina. Dichas preparaciones pueden esterilizarse y, si se
35 desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes y/o aromáticas y similares que no reaccionan de manera perjudicial con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en solitario o pueden coadministrarse al paciente.
Coadministración significa incluir administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en
40 combinación (más de un compuesto). Por tanto, las preparaciones también pueden combinarse, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

A. Formulaciones

Los inhibidores de PDK1 de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia diversidad de
45 formas de dosificación oral, parenteral y tópica. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inyección (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal). Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por
50 vía transdérmica. También se contempla que puedan usarse vías de administración múltiples (por ejemplo, intramuscular, oral, transdérmica) para administrar los compuestos de la invención. Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los transportadores
55 farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulaste.

En polvos, el transportador es un sólido finamente dividido, que se mezcla con el componente activo finamente
60 dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el transportador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en el tamaño y forma deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente del 5% al 70% del compuesto activo. Son transportadores
65 adecuados el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de cacao y

similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un transportador, proporcionando una cápsula donde el componente activo, con o sin otros transportadores, se rodea por un transportador, que está de este modo en asociación con este. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Para la preparación de supositorios, primero se mezcla una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente, tal como agitando, en su interior. Después, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y por tanto solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

Cuando se necesite o se desee la aplicación parenteral, particularmente mezclas adecuadas de los compuestos de la invención, son inyectables, soluciones estériles, preferentemente soluciones oleaginosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones, o implantes, incluyendo supositorios. En particular, los transportadores para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de dextrosa, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, polietilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, polímeros de bloque de polioxietileno y similares. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes. Los compuestos de la invención también pueden incorporarse en liposomas o administrarse mediante bombas o parches transdérmicos. Se incluyen mezclas farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención como las descritas, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences (17^a Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y en el documento WO 96/05309.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo, según se desee, colorantes, saporíferos, estabilizantes y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando en agua el componente activo finamente dividido con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida, que pretenden transformarse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saporíferos, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica es preferentemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades específicas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser de por sí una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 10000 mg, más típicamente de 1,0 mg a 1000 mg, más típicamente de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación particular y con la fuerza del componente activo. Si se desea, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener solubilidad limitada en agua y por lo tanto pueden requerir un tensioactivo u otro co-disolvente apropiado en la composición. Dichos co-disolventes incluyen: Polisorbato 20, 60 y 80; Pluronic F-68, F-84 y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino polioxil 35. Dichos co-disolventes se emplean típicamente a un nivel entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 2% en peso.

Puede ser deseable una viscosidad mayor que la de las soluciones acuosas simples para disminuir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de formulación y/o de otra manera mejorar la formulación. Dichos agentes potenciadores de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sales de los mismos, ácido hialurónico y sales de los mismos, combinaciones de los anteriores. Dichos agentes se emplean típicamente a un nivel entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 2% en peso.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación sostenida y/o bienestar. Dichos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificados y sustratos transportadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se analizan con más detalle en las Patentes de Estados Unidos Nos 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162;

y 4.861.760.

B. Dosificaciones eficaces

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente activo se incluye en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir el objetivo deseado. La cantidad real eficaz para una aplicación particular dependerá, entre otras cosas, de la afección que vaya a tratarse. Por ejemplo, cuando se administra en métodos para tratar cáncer, dichas composiciones incluirán una cantidad del ingrediente activo eficaz para conseguir el resultado deseado (por ejemplo
10 disminuir el número de células cancerosas en un sujeto).

La dosificación y frecuencia (dosis sencillas o múltiples) de lo administrado a un mamífero puede variar dependiendo de diversos factores, incluyendo una enfermedad que dé como resultado una actividad aumentada de PDK1, tanto si el mamífero padece cualquier otra enfermedad, y su vía de administración; tamaño, edad, sexo, altura, peso
15 corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y grado de los síntomas de la enfermedad a tratar (por ejemplo cáncer), tipo de tratamiento simultáneo, complicaciones de la enfermedad que vaya a tratarse u otros problemas relacionados con la salud. Junto con los métodos y compuestos de la invención pueden usarse otros regímenes u agentes terapéuticos.

20 Para cualquier compuesto descrito en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de ensayos realizados en cultivos celulares. Las concentraciones diana serán aquellas concentraciones del compuesto (o compuestos) activo que sean capaces de reducir la actividad de la actividad catalítica de PDK1, medida, por ejemplo, usando los métodos descritos.

25 Pueden determinarse cantidades terapéuticamente eficaces para su uso en seres humanos a partir de modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosis para seres humanos para conseguir una concentración que se ha observado que es eficaz en animales. La dosificación en seres humanos puede ajustarse controlando la inhibición de PDK1 y ajustando por aumento o por reducción la dosificación, como se ha descrito anteriormente.

30 Las dosificaciones pueden modificarse dependiendo de las necesidades del paciente y del compuesto que vaya a emplearse. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis también vendrá determinado por la existencia, naturaleza y grado de cualquier efecto secundario adverso. Generalmente, el
35 tratamiento se inicia con dosificaciones más bajas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de esto, la dosificación aumenta en pequeños incrementos hasta que se consigue el efecto óptimo en determinadas circunstancias. En una realización de la invención, el intervalo de dosificación es del 0,001% al 10% en p/v. En otra realización, el intervalo de dosificación es del 0,1% al 5% en p/v.

40 Las cantidades e intervalos de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles eficaces del compuesto administrado para la indicación clínica particular que vaya a tratarse. Esto proporcionará un régimen terapéutico que está en consonancia con la gravedad de la patología del individuo.

Utilizando las instrucciones proporcionadas en el presente documento, puede planificarse un régimen de tratamiento terapéutico o profiláctico eficaz sin producir toxicidad sustancial y sea incluso totalmente eficaz para tratar los
45 síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación debe implicar la selección cuidadosa del compuesto activo teniendo en cuenta factores tales como la fuerza del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y gravedad de efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

50 C. Toxicidad

La proporción entre toxicidad y efecto terapéutico para un compuesto particular es su índice terapéutico y puede expresarse como la proporción entre la DL_{50} (la cantidad de compuesto letal en el 50% de la población) y la DE_{50} (la
55 cantidad de compuesto eficaz en el 50% de la población). Se prefieren compuestos que presenten índices terapéuticos altos. Los datos de índice terapéutico obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y/o estudios realizados con animales pueden usarse en la formulación de una serie de dosificaciones para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones plasmáticas que incluyen un valor DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada.
60 Véase, por ejemplo, Fingl et al., en: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Cáp.1, pág.1, 1975. El médico del individuo puede seleccionar la formulación, la vía de administración y la dosificación exacta a la vista de la afección del paciente y el método particular donde se usa el compuesto.

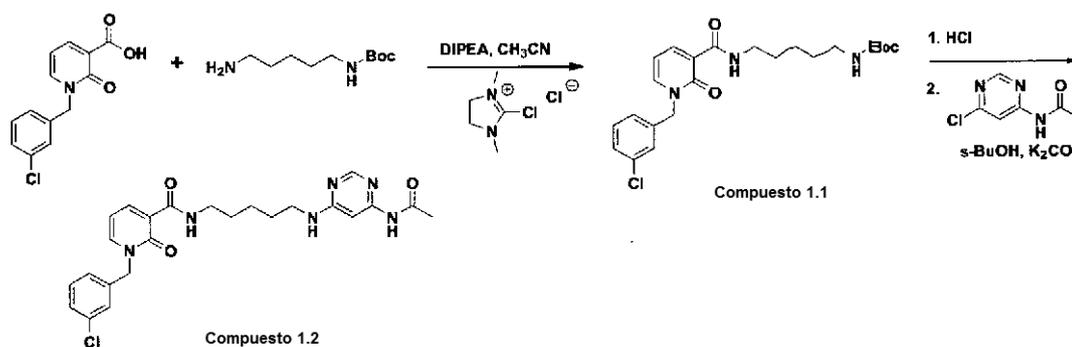
65 IV. Ejemplos

Los ejemplos posteriores pretenden ilustrar determinadas realizaciones de la invención, y no limitar el alcance de la

invención. En caso de que no entren dentro del del alcance de las reivindicaciones, son ejemplos de referencia.

Abreviaturas: AcCN = acetonitrilo; BuOH = butanol; DCM = diclorometano; DIEA, DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina; DMA = *N,N*-dimetilacetamida; DMAP = *N,N*-dimetilaminopiridina; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; EtOAc = Acetato de etilo; HOBt = 1-hidroxibenzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alta presión; EM = espectrometría de masas; MsCl = cloruro de metanosulfonilo; RMN = resonancia magnética nuclear; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano.

Ejemplo 1



10

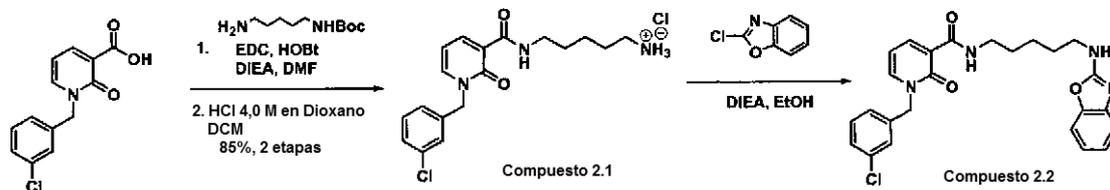
1.1 En un vial de 2 dracmas se añadieron éster terc-butílico del ácido (5-amino-pentil)-carbámico (0,04 g, 0,2 mmol) y ácido 1-(3-clorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,047 g, 0,2 mmol) en 2 ml de CH₃CN. A esta mezcla se le añadieron cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio (0,037 g, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (0,031 g, 0,24 mmol). El vial se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró usando un evaporador de disolventes GeneVac HT-12. En este vial se añadieron 3 ml de CH₂Cl₂ y 1,5 ml de agua. El vial se agitó vigorosamente y el agua se retiró. El disolvente orgánico se retiró usando el GeneVac HT-12 para dar el Compuesto 1.1 en forma de un líquido oleoso. EN (+) EM m/e = 448 (M+1).

15

1.2 En el líquido seco del Compuesto 1.1 en un vial de 2 dracmas se añadieron 2 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de HCl (4,0 M en dioxano). El vial se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente mixto se retiró usando el GeneVac HT-12. Al compuesto seco en un vial de 2 dracmas se añadieron *s*-BuOH (2 ml), *N*-(6-cloro-pirimidin-4-il)-acetamida (0,034 g, 0,2 mmol) y 3 equivalentes de K₂CO₃. El vial se tapó y se agitó a 110 °C durante 16 horas. El disolvente se filtró y se concentró usando GeneVac HT-12. El producto en bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y se purificó usando HPLC (fase inversa) para dar el Compuesto 1.2. EN (+) EM m/e = 483,19 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, 400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,50 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 3,45 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 6H), 8,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

25

Ejemplo 2



30

2.1 Se combinó ácido 1-(3-clorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (2,59 gramos, 9,82 mmol) con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2,07 gramos, 10,80 mmol) y monohidrato 1-hidroxibenzotriazol (1,65 gramos, 10,80 mmol) en DMF (25 ml). Se añadió éster terc-butílico del ácido (5-amino-pentil)-carbámico (1,99 gramos, 9,82 mmol) disuelto en DMF (25 ml) seguido de diisopropiletilamina (6,0 ml, 34,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, se concentró y se añadió EtOAc. La mezcla de reacción se lavó con hidrógeno sulfato sódico monohidrato 1 M, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 3,76 gramos de intermedio protegido con Boc que se usaron sin purificación adicional. Esto se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió HCl 4,0 M *p*-dioxano (21 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, los disolventes se retiraron para dar el Compuesto 2.1 (3,20 gramos, 8,33 mmol, 85%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (m, 2 H) 1,52 (m, 4 H) 2,73 (m, 2 H) 3,26 (m, 2 H) 5,24 (m, 2 H) 6,57 (m, 1H) 7,25 (m, 1H) 7,37 (m, 3 H) 8,09 (s, 3 H) 8,27 (m, 1 H) 8,34 (m, 1 H) 9,63 (m, 1 H).

35

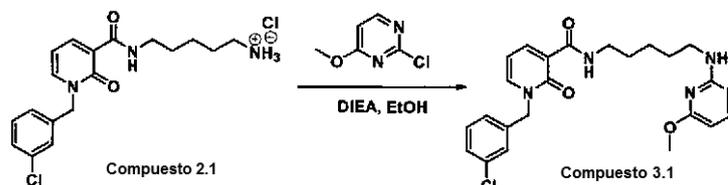
40

2.2 El Compuesto 2.1 (0,096 gramos, 0,25 mmol) y 2-cloro-benzooxazol (0,038 gramos, 0,25 mmol) se disolvieron en etanol (1 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,152 ml, 0,875 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado

45

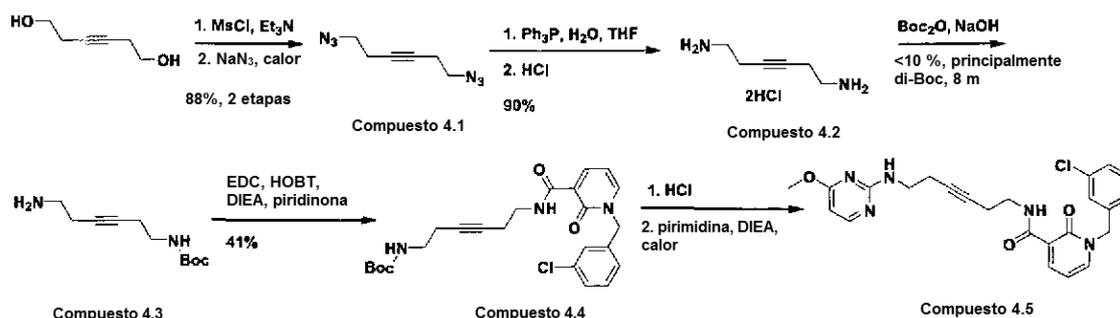
herméticamente con agitación a 70 °C durante 16 horas, se enfrió, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se disolvió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 2.2. ES (+) EM m/e = 467 (M+3). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1,40 (m, 2 H) 1,61 (m, 4 H) 3,30 (m, 2 H) 3,38 (m, 2 H) 5,10 (m, 2 H) 6,43 (m, 1 H) 7,18 (m, 5 H) 7,36 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 8,26 (m, 1 H).

Ejemplo 3



3.1 Éste se preparó como en el Ejemplo 2,2 excepto porque se hizo reaccionar el Compuesto 2.1 con 2-Cloro-4-metoxi-pirimidina. ES (+) EM m/e = 458 (M +3). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1,36 (m, 2 H) 1,58 (m, 4 H) 3,19 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,42 (m, 1 H) 3,91 (m, 3 H) 5,11 (m, 2 H) 6,23 (m, 1 H) 6,44 (m, 1 H) 7,17 (m, 4 H) 7,80 (m, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,30 (m, 1 H).

Ejemplo 4



4.1 Se disolvieron 3-hexin-1,6-diol (10,0 gramos, 88,0 mmol) en 100 ml de DCM seco y se enfriaron en un baño de agua con hielo. A esto, se añadió lentamente trietilamina (24,5 ml, 176 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (13,8 ml, 178 mmol). Tras ~15 minutos, se retiró la reacción del baño de hielo, se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. Luego se filtró esto a través de una frita sinterizada mediana y se aclaró el precipitado con 50 ml de DCM. Se evaporó el filtrado a sequedad, produciéndose 30,9 gramos de gel naranja que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 293 (M+23). Se suspendió esto en 100 ml de DMF seca y se añadió azida sódica (32,3 g, 495 mmol). Se calentó la reacción a 70 °C durante 17 horas, tras lo que se añadieron 150 ml de agua y se extrajo la reacción con 4 x 75 ml de éter dietílico. Se lavaron las fracciones de éter combinadas con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, produciéndose el Compuesto 4.1 (12,74 g, 77,7 mmol, 88 %) en forma de un líquido amarillo que se almacenó a -20 °C. EM (EN+) m/e = 329 (2M+1).

4.2 Se disolvió el Compuesto 4.1 (4,52 g, 27,6 mmol) en 100 ml de THF y se añadió trifetilfosfina (14,5 g, 55,2 mmol) junto con agua (1,1 ml, 61 mmol). Se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, tras lo que se añadieron 100 ml de éter dietílico y 15 ml de HCl 4 M en dioxano, produciéndose un precipitado blanco intenso. Se filtró esto a través de una frita sinterizada mediana, se aclaró el precipitado 2 veces con éter dietílico y luego se secó el precipitado, dando el Compuesto 4.2 (4,577 g, 24,7 mmol, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄)TM ppm 2,61 (m, 4 H), 3,09 (m, 4 H).

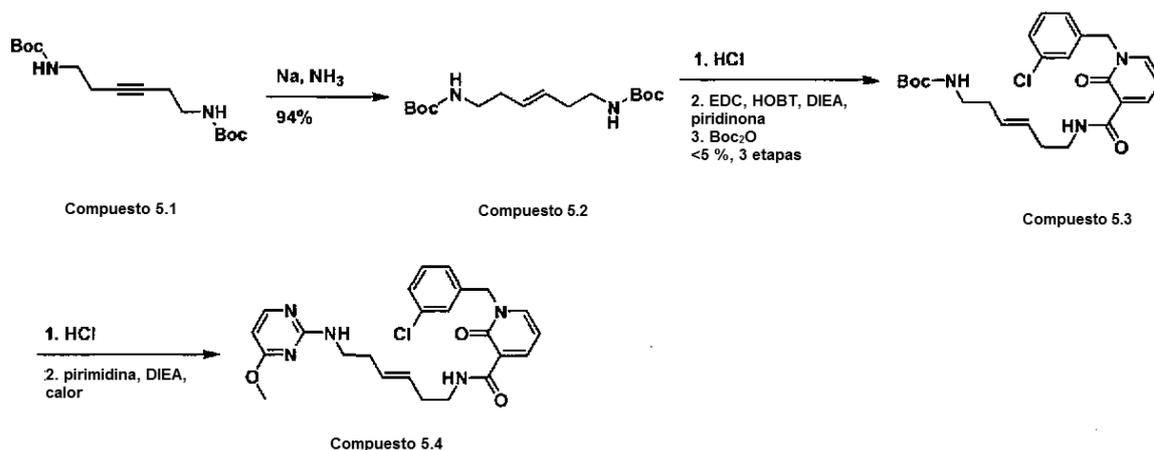
4.3 Se disolvió el Compuesto 4.2 (4,551 g, 24,6 mmol) en hidróxido sódico acuoso 1 N (50 ml) y luego se añadió dicarbonato di-*tert*-butílico (5,306 g, 24,3 mmol) previamente disuelto en 40 ml de *para*-dioxano. Después de dos horas, se añadieron 50 ml de agua, la reacción se extrajo con 4 x 30 ml de acetato de etilo, se aclararon las fases orgánicas combinadas con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. A continuación, se purificó esto usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna de 13 x 6,5 cm, eluyendo inicialmente con DCM a metanol con amoníaco 2 M 95:5, cambiando luego a DCM a metanol con amoníaco 2 M 4:1. Las fracciones que contenían el Compuesto 4.3 se combinaron y se evaporaron, dando

0,33 gramos (1,56 mmol, 6,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (EN+) m/e = 213 (M+1).

4.4 Se suspendieron ácido 1-(3-clorobencil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridin-carboxílico (0,456 g, 1,73 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,237 g, 1,76 mmol), y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,328 g, 1,71 mmol) en 5 ml de DMF seca y se añadieron al Compuesto 4.3 (0,33 g, 1,56 mmol) junto con otros 5 ml de DMF. Se añadió diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,1 mmol) y se agitó la reacción durante 22 horas a temperatura ambiente. Luego se inundó la reacción con 80 ml de acetato de etilo, se aclaró con 2 x 40 ml de bisulfato sódico acuoso 1 M, 2 x 40 ml de bicarbonato sódico saturado y 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta obtenerse un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de 14 x 4,5 cm, primero con acetato de etilo a hexano 60:40 y luego con acetato de etilo a hexano 75:25. Se combinaron las fracciones puras y se evaporaron, produciéndose el Compuesto 4.4 en forma de una resina incolora (0,292 g, 41 %). EM (EN+) m/e = 458 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D)TM ppm 1,43 (m, 9H), 2,36 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 10,00 (m, 1H).

4.5 Se preparó como en el Ejemplo 3.1, pero partiendo del Compuesto 4.4. EM (EN+) m/e = 466,9 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D)TM ppm 2,45 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,16 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 10,03 (m, 1H), 10,28 (m, 1H).

Ejemplo 5



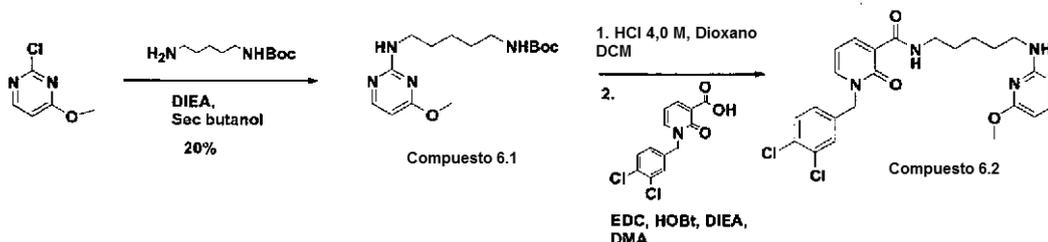
5.1 El Compuesto 5.1 se aisló durante la síntesis del Compuesto 4.3 en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento del 38 %. EM (EN+) m/e = 335 (M+23).

5.2 Se disolvió el Compuesto 5.1 (0,757 g, 2,43 mmol) en 15 ml de THF seco y se añadió a 50-100 ml de amoníaco líquido enfriado en un baño de acetona y hielo seco. Se troceó un cubo de metal de sodio (0,8 g, 34 mmol) y se añadió a la reacción, que se volvió azul oscura. Después de dos horas, se interrumpió la reacción con cloruro de amonio (2,02 g) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después se diluyó la reacción con 80 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de agua, 40 ml de bicarbonato sódico saturado y 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, produciéndose el Compuesto 5.2 en forma de un sólido de color blanquecino (0,719 g, 2,29 mmol, 94 %). EM (EN+) m/e = 337 (M+23).

5.3 Se desprotegió el Compuesto 5.2 (0,716 g, 2,28 mmol) con 20 ml de HCl 4 M en dioxano durante 75 minutos y después se evaporó a sequedad. Luego se suspendió esto en 15 ml de DMF seca que se añadió a una suspensión que contenía ácido 1-(3-clorobencil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridin-carboxílico (0,603 g, 2,29 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,319 g, 2,36 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,445 g, 2,32 mmol) en 10 ml de DMF seca. Se añadió diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,19 mmol) y se agitó la reacción durante 17 horas a temperatura ambiente, tras lo que se añadió dicarbonato di-*tert*-butílico (0,513 g, 2,35 mmol) y se dejó que la reacción prosiguiera durante tres días. A continuación, se diluyó la reacción con 50 ml de bisulfato de sodio acuoso 1 M, se extrajo con 4 x 30 ml de acetato de etilo y se aclararon las fases orgánicas combinadas con 50 ml de bisulfato de sodio acuoso 1 M, 2 x 50 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se evaporaron a sequedad y se purificaron tres veces usando cromatografía ultrarrápida, primero con acetato de etilo a hexano 80:20, luego con DCM a metanol 97:3 y finalmente acetato de etilo a hexano 80:20. Se aisló el Compuesto 5.3 en forma de un aceite de color amarillo (39 mg, 0,085 mmol, 3,7 %). EM (EN+) m/e = 460 (M+1).

5.4 Se preparó como en el Ejemplo 3,x, pero partiendo del Compuesto 5.3. EM (EN+) m/e = 468 (M+1).

Ejemplo 6



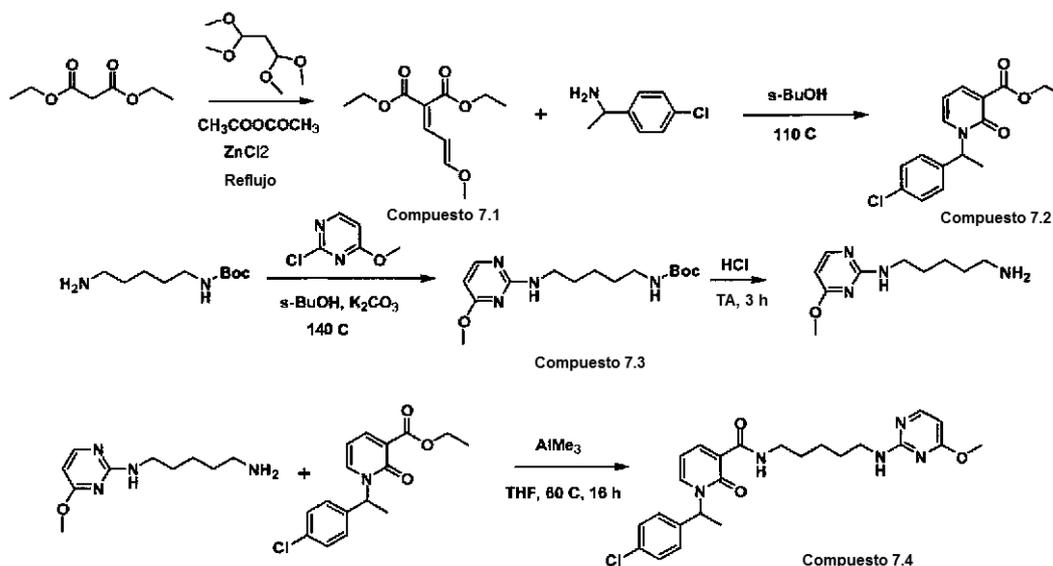
5

6.1 Se combinaron 2-cloro-4-metoxi-pirimidina (1,09 gramos, 7,51 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (5-amino-pentil)-carbámico (1,52 gramos, 7,51 mmol) y diisopropiletilamina (6,54 ml, 37,6 mmol) en *sec*-butanol (10 ml) y se calentó a 160 °C mediante radiación de microondas durante 20 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH/DCM al 5 %), produciéndose el Compuesto 6.1 (0,459 gramos, 1,48 mmol, 20 %). RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1,26 (m, 2H), 1,31 (m, 9 H), 1,39 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,76 (m, 3H), 5,87 (m, 1H), 7,78 (m, 1H).

6.2 Se disolvió el Compuesto 6.1 (0,459 gramos, 1,48 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió HCl 4,0 M en *p*-dioxano (3 ml). Después de 30 minutos, se concentró la reacción y se formó el residuo en una solución 0,3 M en dimetilacetamida. Se combinó 1,0 ml (0,185 mmol) de esta solución con ácido 1-(3,4-dicloro-bencil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,043 gramos, 0,22 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,034 gramos, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (0,161 ml), 0,925 mmol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se añadió EtOAc y se lavó la reacción con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvieron en DMSO y se purificó por HPLC prep, dando el Compuesto 6.2. EM (EN+) m/e = 492 (M+2). RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1,37 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,91 (m, 3H), 5,11 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,29 (m, 1H).

25

Ejemplo 7



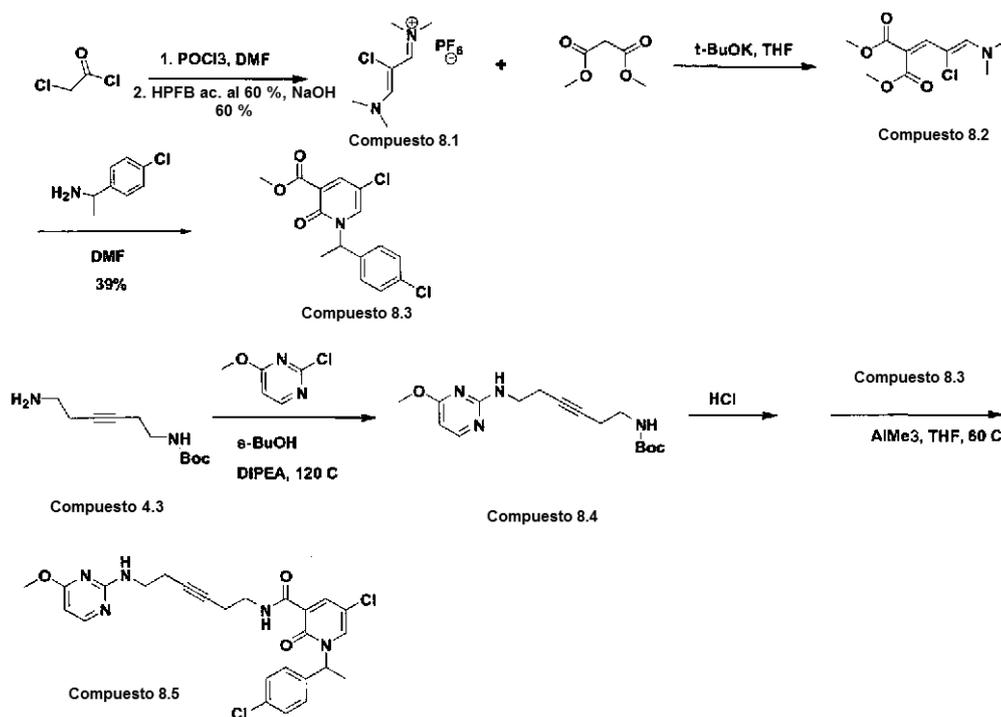
7.1 Se añadió lentamente malonato de dietilo (160 g, 1,0 mol) a una solución agitada a reflujo de bis(dimetilacetal) de malonaldehído (246,3 g, 1,5 mol), anhídrido acético (306 g, 2,0 moles) y cloruro de cinc (10 g, 0,073 mol) durante un período de 30 minutos. Se calentó la mezcla durante 1 hora, y tras ello, se conectó un aparato de Dean-Stark y se separaron por destilación los componentes de punto de ebullición más bajo. Se añadió más anhídrido acético (150 ml) y se continuó el reflujo durante 1 hora. Se destiló la mezcla de reacción, dando el Compuesto 7.1 en forma de un aceite de color amarillo (100 g, 45 %), p.e.: 139-143 °C a 0,8 mm de Hg. EM (EN+) m/e = 229 (M+1).

7.2 Se añadió el [3-metoxipro-2-eniliden]malonato de dietilo (1,0 g, 4,4 mmol), Compuesto 7,1, a un vial de 2 dracmas en 2 ml de *s*-BuOH. Se añadió a la mezcla 1-(4-cloro-fenil)-etilamina (0,71 g, 4,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 horas. Cuando la reacción se hubo completado, se retiró el disolvente con el GeneVac HT-12, dando el Compuesto 7.2. EM (EN+) m/e = 306 (M+1).

7.3 A un vial de 2 dracmas, se añadieron éster *terc*-butilico del ácido (5-amino-pentil)-carbámico (0,04 g, 0,2 mmol) y 2-cloro-4-metoxi-pirimidina (0,029 g, 0,2 mmol) en 2 ml de *s*-BuOH y 0,2 ml de diisopropiletamina. Se tapó el vial y se agitó a 140 °C durante 16 horas. Se filtró el disolvente y eliminó usando el GeneVac HT-12, dando el Compuesto 7.3. EM (EN+) m/e = 111 (M+1).

7.4 Al vial de Compuesto 7,3, se añadieron 2 ml de MeOH y 1 ml de HCl (4,0 M en dioxano). Se tapó el vial y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente mixto usando el GeneVac HT-12. Al compuesto seco en un vial de 2 dracmas, se añadieron éster etílico del ácido 1-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico, (Compuesto 7.2, 0,061 g, 0,2 mmol) y 2 ml de THF seco. Se agitó la mezcla vigorosamente para proporcionar una solución homogénea. A esta mezcla, se añadió AlMe₃ (0,2 ml, 2,0 M en tolueno). Se tapó el vial y se agitó a 65 °C durante 16 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con 1 ml de HCl (4,0 M en agua). Se concentró el disolvente usando GeneVac HT-12. Se disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó usando HPLC (fase inversa), dando el Compuesto 7,4. EM (EN+) m/e = 470,2 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD)TM ppm 1,13 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 5H), 3,45 (m, 3H), 3,55 (1H), 4,05 (m, 4H), 6,34 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,40 (m, 1H).

Ejemplo 8



8.1 A DMF anhidra (60 ml) a 50 °C con agitación, se añadió cloruro de cloroacetilo (9,95 ml, 125 mmol). Se calentó la mezcla a 70 °C y se añadió oxiclورو de fósforo (11,44 ml, 125 mmol) mediante una bomba de jeringa a 5 ml/hora. Una vez completada la adición, se agitó la reacción a esta temperatura durante 3 horas más tras lo que se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de adición. En un segundo embudo de adición, se puso NaOH 5 N (70 ml). Se añadieron estos simultáneamente durante 1 hora a una solución a 0 °C que contenía NaOH 5 N (37 ml), agua (150 ml) y ácido hexafluorofosfórico ac. al 60 % (19 ml). Se maceró la mezcla 1 hora más y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de recorrido. Se secó el precipitado, produciéndose el Compuesto 8,1 (23,15 gramos, 75 mmol, 60 %); RMN de ¹H (400 MHz) δ ppm 3,28 (s, 6H) 3,46 (s, 6H) 7,78 (s, 2H).

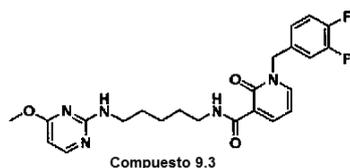
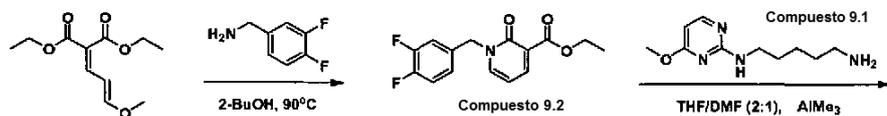
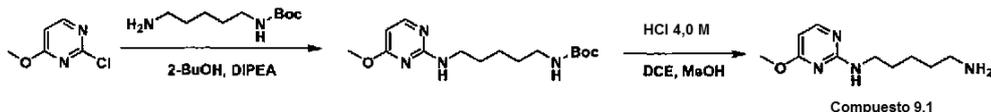
8.2 Se disolvieron éster dimetilico del ácido malónico (2,88 ml, 25,13 mmol) en THF seco (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo, y se añadió *terc*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 26,39 ml, 26,39 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición. Tras completarse la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 45 minutos. Se añadió el Compuesto 8.1 (11,56 gramos, 37,70 mmol) en una porción y se calentó la reacción a 45 °C durante 6 horas, luego se concentró, produciéndose el Compuesto 8.2 que se usó sin purificación adicional.

8.3 Se disolvió el Compuesto 8.2 (1,24 gramos, 5 mmol) en DMF (17 ml), se enfrió en un baño de hielo, se añadió 1-(4-cloro-fenil)-etilamina (0,778 ml, 5 mmol) y se calentó la reacción a 85 °C con agitación durante 24 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/Hexanos al 30 %), produciéndose el Compuesto 8.3 (0,642 gramos, 1,97 mmol, 39 %).

8.4 A un vial de 2 dracmas, se añadieron éster *tert*-butilico del ácido (6-amino-hex-3-inil)-carbámico (0,04 g, 0,2 mmol, Compuesto 4.3), 2-cloro-4-metoxi-pirimidina (0,029 g, 0,2 mmol), 2 ml de *s*-BuOH y 0,2 ml de diisopropil-etilamina. Se tapó el vial y se agitó a 130 °C durante 16 horas. Se filtró el disolvente y se retiró con el GeneVac HT-12, dando el Compuesto 8.4. EM (EN+) m/e = 321 (M+1).

8.5 Al vial de Compuesto 8.4, se añadieron 2 ml de MeOH y 1 ml de HCl (4,0 M en dioxano). Se tapó el vial y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente mixto con el GeneVac HT-12. Al compuesto seco en un vial de 2 dracmas, se añadieron éster metílico del ácido 5-cloro-1-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,065 g, 0,2 mmol) y 2 ml de THF seco. Se agitó la mezcla vigorosamente para proporcionar una solución homogénea. A esta mezcla, se añadió AlMe₃ (0,3 ml, 2,0 M en tolueno). Se tapó el vial y se agitó a 65 °C durante 16 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con 1 ml de HCl (4,0 M en agua). Se concentró el disolvente con el GeneVac HT-12. Se disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó usando HPLC (fase inversa), dando el Compuesto 8.5. EM (EN+) m/e = 514,1 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD)TM ppm 1,75 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,4-2,6 (m, 4H), 3,5- 3,7 (m, 4H), 4,15 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 6H), 8,00 (s, 2H), 8,40 (s, 1H).

Ejemplo 9

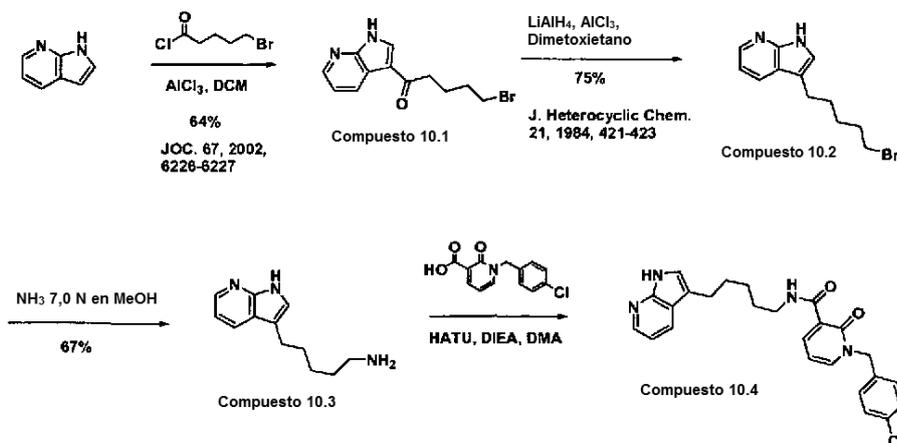


9.1 Se mezclaron 2-cloro-4-metoxipirimidina (Aldrich, 0,144 g, 1 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido N-(5-aminoamil)carbámico (TCI, 0,202 g, 1 mmol) en 2-butanol y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 mmol). Se calentó la reacción a 135 °C durante 16 horas y se retiró el disolvente al vacío, produciéndose un gel claro. Se disolvieron este gel en 2 ml de dicloroetano y 1 ml de metanol, a lo que se añadió 1 ml de HCl 4,0 M en *para*-dioxano. Se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a sequedad. EM (EN+) m/e = 211 (M+1).

9.2 Se disolvieron (3-metoxipro-2-eniliden)malonato de dietilo (0,5 g, 2,19 mmol) en 2 ml de 2-butanol y se añadió 3,4-difluorobencilamina (0,31 g, 2,19 mmol). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 90 grados durante una noche. La masa diana se identificó como el producto principal y se retiró el disolvente mediante GeneVac. EM (EN+) m/e = 295 (M+1).

9.3 Se disolvieron el Compuesto 9.2 (86 mg, 0,3 mmol) y Compuesto 9.1 (63 mg, 0,3 mmol) en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida y 2 ml de tetrahidrofurano, y luego se añadió trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 0,4 ml). Se calentó la reacción a 70 °C durante 14 horas. A continuación, se añadieron 0,5 ml de HCl 3 N junto con 1 ml de acetonitrilo, que formó dos capas. La capa superior contenía el producto deseado y se retiró el disolvente. Se purificó el producto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa y se liofilizó, produciéndose polvo blanco. EM (EN+) m/e = 459 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)TM ppm 9,62 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,60 (s a, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,10 (s a, 1H), 7,45- 7,38 (m, 2H), 7,16 (s a, 1H), 6,57 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,19 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (s a, 2H), 3,27 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,58 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,52 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,33 (t, 2H, J = 7 Hz).

Ejemplo 10



5 **10.1** Se suspendió cloruro de aluminio (2,8 gramos, 21,0 mmol) en DCM seco en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de tres bocas secado a la llama. Se añadió 1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,5 gramos, 4,2 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo que se añadió cloruro de 5-bromo-pentanoilo (2,81 ml, 21 mmol) gota a gota. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió MeOH (20 ml) con cuidado para inactivar. Tras calentar hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la reacción y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH/ DCM al 2 %), produciéndose el Compuesto 10.1 (0,750 gramos, 2,67 mmol, 64 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 1,74 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,48 (m, 2H), 12,46 (m, 1H).

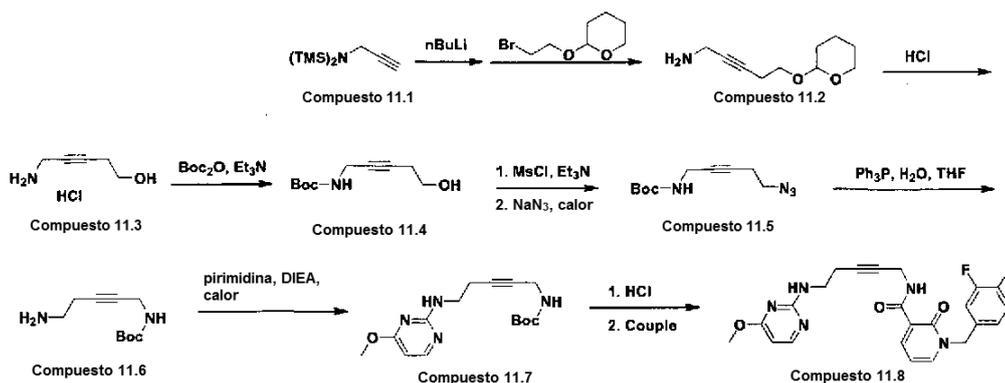
15 **10.2** A una suspensión enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 3,66 ml) en dimetoxietano anhidro (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo secado a la llama, se añadió cloruro de aluminio (0,949 gramos, 7,11 mmol) en porciones. Se añadió el Compuesto 10.1 (0,5 gramos, 1,78 mmol) disuelto en dimetoxietano (36 ml) gota a gota. Se retiró el baño de hielo, se agitó la reacción durante 40 minutos, y se añadió agua (10 ml) con cuidado para inactivar. Se extrajo la mezcla con DCM, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/hexanos al 30 %), produciéndose el Compuesto 10.2 (0,357 gramos, 1,34 mmol), 75 %). EM (EN+) m/e = 269 (M+2).

25 **10.3** Se disolvió el Compuesto 10.2 (0,341 gramos, 1,28 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (10 ml) y se colocó en una bomba de vidrio. Se cerró herméticamente La reacción y se calentó a 80 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 204 (M+1).

30 **10.4** Se mezcló el Compuesto 10.3 (0,041 gramos, 0,2 mmol) con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,091 gramos, 0,239 mmol) y diisopropiletilamina (0,200 ml, 0,351 mmol) en dimetilacetamida (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró, se disolvieron en DMSO y se purificó por HPLC prep, produciéndose el Compuesto 10.4, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 5,22 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 8,27 (m, 4H), 9,63 (m, 1H), 11,94 (m, 1H).

Ejemplo 11

35



11.1 Se preparó el Compuesto 11.1 según lo descrito en Wipf *et al. Org. Lett.* 2004 6(20) 3593-3595.

11.2 Se disolvió el Compuesto 11.1 (3,664 g, 18,37 mmol) en 35 ml de THF seco y se añadieron 8 ml de *n*-butillio 2,5 M en THF (20 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción durante 30 minutos, tras lo que se añadieron 2,8 ml de 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (18,5 mmol). Se calentó la reacción a 60 °C durante 23 horas, se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se aclaró con 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, produciéndose 5,707 g de Compuesto 11.2 en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 184 (M+1).

11.3 Se desprotegió el Compuesto 11.2 en 20 ml de acetonitrilo con 100 ml de HCl acuoso 1 M durante 90 minutos, y después se extrajo con 2 x 30 ml de éter dietílico. Se filtró la capa acuosa y se evaporó hasta obtenerse un aceite negro que se disolvió de nuevo en metanol mínimo y se trituró con 100 ml de DCM frío. Se filtró esto a través de una frita sinterizada mediana, y el precipitado se recogió y se usó sin purificación adicional (1,18 g, 8,74 mmol, 48 % de 11.1). EM (EN+) m/e = 100 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄)TM ppm 2,44 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,74 (m, 2 H).

11.4 Se suspendió el Compuesto 11.3 (1,179 g, 8,73 mmol) en 10 ml de acetonitrilo seco, y luego se añadieron trietilamina (2,5 ml, 17,9 mmol), dicarbonato di-*tert*-butílico 1,925 g, 8,82 mmol) y 10 ml más de acetonitrilo. Después de 30 minutos, se añadieron 10 ml de THF seco. Después de cuatro días, se inundó la reacción con 50 ml bisulfato sódico acuoso 1 M y se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Se aclararon las fases orgánicas combinadas con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron hasta obtenerse un aceite negro que se purificó por cromatografía en columna sobre una columna de 16 x 4,25 cm, eluyendo con DCM a metanol 95:5. El Compuesto 11.4 se recuperó en forma de un aceite de color amarillo (1,057 g, 5,31 mmol, 61 %). EM (EN+) m/e = 222 (M+23).

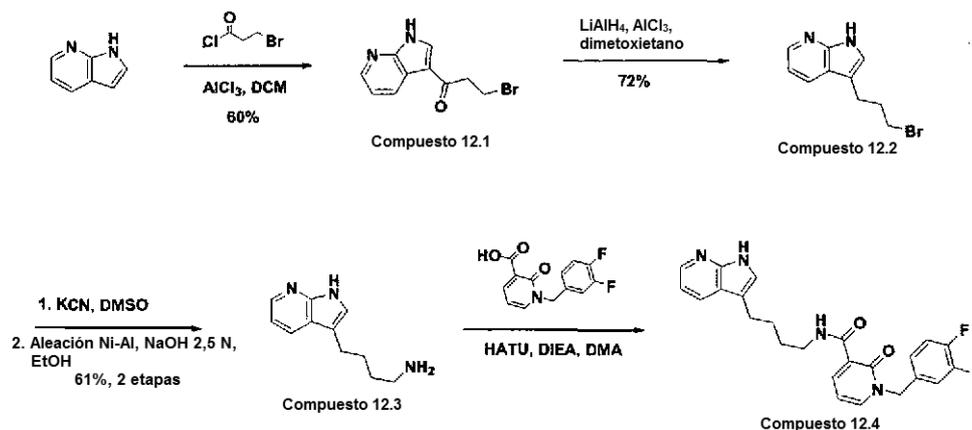
11.5 Se preparó el Compuesto 11.5 como el Compuesto 4.1, partiendo del Compuesto 11.4 en lugar de 3-hexin-1,6-diol. EM (EN+) m/e = 247 (M+23). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D)TM ppm 1,45 (s, 9 H), 2,47 (m, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 3,91 (m, 2 H), 4,66 (m, 1 H).

11.6 Se disolvió el Compuesto 11.5 (1,158 g, 5,17 mmol) en 5 ml de THF seco y luego se añadieron trifenilfosfina (1,489 g, 5,68 mmol) y agua (0,2 ml, 11,1 mmol) junto con otros 5 ml de THF. Se calentó la reacción a 60 °C durante 23 horas en atmósfera de nitrógeno, tras lo que se evaporó el disolvente y se purificó el producto sobre cromatografía de gel de sílice con una columna de 17 x 4,25 cm, eluyendo primero con DCM:amoníaco 2 M en metanol 95:5, luego cambiando a DCM:amoníaco 2 M en metanol 90:10. Se evaporó el producto, produciéndose el Compuesto 11.6 en forma de un aceite de color amarillo (0,772 g, 3,90 mmol, 75 %). EM (EN+) m/e = 199 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D)TM ppm 1,45 (s, 9 H), 2,32 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 3,91 (m, 2 H), 4,77 (m, 1 H).

11.7 Se preparó el Compuesto 11.7 como en el Ejemplo 3,x, pero partiendo del Compuesto 11.6.

11.8 Se preparó el Compuesto 11.8 de manera análoga al Ejemplo 21.4, pero partiendo del Compuesto 11.7 en lugar del Compuesto 21.3. EM (EN+) m/e = 453,9 (M+1).

Ejemplo 12



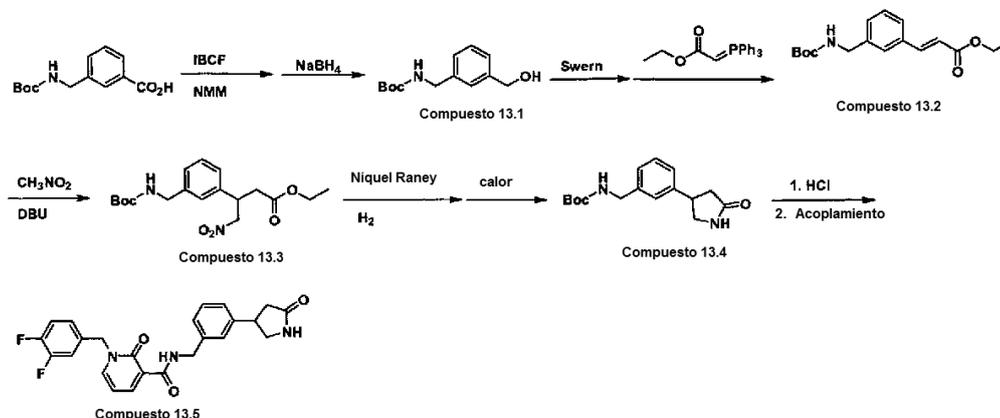
12.1 Se preparó como en el Ejemplo 10.1, a excepción de que se hizo reaccionar 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina con cloruro de 3-bromo-propionilo. (60 %) EM (EN+) m/e = 255 (M+2).

12.2 Se preparó como en el Ejemplo 10.2, a excepción de que se partió del Compuesto 12.1, (72 %) EM (EN+) m/e = 241 (M+2).

12.3 Se mezcló el Compuesto 12.2 (0,635 gramos, 2,66 mmol) con cianuro potásico (0,264 gramos, 3,98 mmol). Se añadió DMSO (9 ml) y se calentó la reacción a 50 °C durante 16 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en EtOH (7,5 ml) y se añadió NaOH 2,5 N (7,5 ml), y se enfrió la mezcla a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió aleación de níquel-aluminio (Fluka N° 72240, 3,70 gramos) mediante un embudo de adición de polvo durante 30 minutos, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 2 horas más. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla con DCM, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 12.3 (0,305 gramos, 1,91 mmol, 1,61 mmol, 84 %). EM (EN+) m/e = 190 (M+1).

12.4 Se preparó como en el Ejemplo 10.4, a excepción de que se usó el Compuesto 12.3 y ácido 1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 5,18 (m, 2 H), 6,55 (m, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,40 (m, 3 H), 8,25 (m, 4 H), 9,64 (m, 1 H), 11,81 (m, 1 H).

Ejemplo 13



13.1 Se disolvieron Boc-Mamb-OH (Chem-Impex, 1,765, 7,02 mmol) en 20 ml de THF seco, se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadió *N*-metil-morfolina (0,77 ml, 7,0 mmol), seguida de cloroformiato de isobutilo (0,91 ml, 7,0 mmol). Se agitó la reacción sobre hielo durante 10 minutos, tras lo que se filtró a través de una frita sinterizada mediana, se aclaró el precipitado con 2 x 10 ml de THF seco, y se volvió a enfriar el filtrado en el baño de agua con hielo. Se añadió borohidruro sódico (0,815 g, 21,5 mmol), seguido de 10 ml de metanol, y se dejó proseguir la reacción durante 30 minutos, tras lo que se evaporó a sequedad, se volvió a suspender en 80 ml de acetato de etilo, se aclaró con 2 x 40 ml bisulfato sódico acuoso 1 M, 2 x 40 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, produciéndose el Compuesto 13.1 (1,542 g, 6,51 mmol, 93 %). EM (EN+) m/e = 260 (M+23).

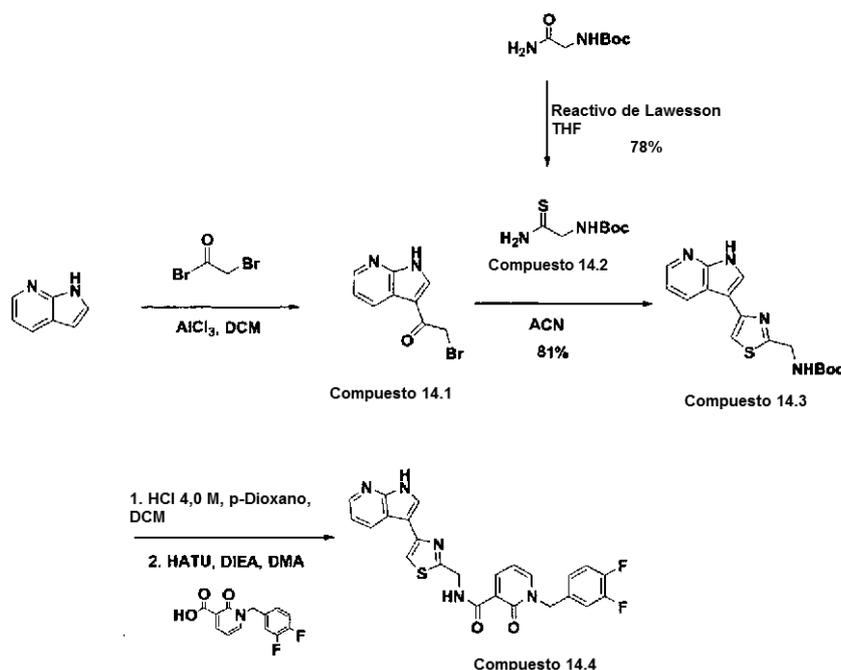
13.2 Se enfriaron 10 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno en un baño de acetona y hielo seco. Se añadió cloruro de oxalilo (0,57 ml, 6,54 mmol), seguido de DMSO (0,46 ml, 6,48 mmol). Se agitó la reacción a -78 °C durante 15 minutos, tras lo que se añadió el Compuesto 13.1 (1,542 g, 6,51 mmol) en forma de solución en 10 ml de THF seco. Se agitó la reacción a -78 °C durante 15 minutos, y luego se añadió trietilamina (4,5 ml, 32,3 mmol) y se retiró la reacción del baño de acetona y hielo seco. Se agitó la reacción durante 30 minutos, y luego se añadió trietilfosfina de carboetoximetileno (2,281 g, 6,54 mmol) junto con 20 ml de DCM seco. Se dejó la reacción en agitación durante una noche, tras lo que se retiró el disolvente por evaporación rotatoria y se volvió a disolver el residuo de nuevo en 100 ml de acetato de etilo, se aclaró con 2 x 50 ml de bisulfato sódico acuoso 1 M, 2 x 50 ml bicarbonato sódico acuoso saturado, 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida con hexano a acetato de etilo 80:20 (R_f = 0,23), produciéndose el Compuesto 13.2 en forma de un aceite incoloro (0,913 g, 2,99 mmol, 46 %). EM (EN+) m/e = 328 (M+23). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D)™ ppm 1,34 (m, 3 H), 1,47 (s, H), 4,26 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 4,91 (m, 1 H), 6,44 (m, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,67 (m, 1 H).

13.3 Se disolvió el Compuesto 13.2 (0,913 g, 2,99 mmol) en nitrometano (0,82 ml, 15,1 mmol) y se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 0,45 ml, 3,01 mmol). Se dejó proseguir la reacción durante 80 minutos, tras lo que se inundó con 80 ml de acetato de etilo, se aclaró con 2 x 40 ml de bisulfato sódico acuoso 1 M, 2 x 40 ml de agua, 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, produciéndose el Compuesto 13.3 en forma de un aceite de color amarillo (1,082 g, 2,95 mmol, 94 %) que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 389 (M+23).

13.4 Se hidrogenó el Compuesto 13.3 (0,5 g, 1,36 mmol) en 10 ml de etanol en un agitador Parr durante 1 hora a 22 psi (151,98 kPa) con 0,7 ml de suspensión de níquel Raney al 50 % en agua. Se filtró la reacción a través de celite y se evaporó a sequedad. Se disolvió el residuo de nuevo en tolueno seco y se calentó a 115 °C durante 5 días en atmósfera de nitrógeno. Luego se evaporó la reacción a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM a metanol 95:5, produciéndose el Compuesto 13.3 (0,205 g, 0,707 mmol, 52 %). EM (EN+) m/e = 313 (M+23). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D)TM ppm 1,47 (s, 9 H), 2,49 (m, 1 H), 2,73 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 4,31 (m, 2 H), 4,87 (m, 1 H), 5,74 (m, 1 H), 7,18 (m, 3 H), 7,32 (m, 1 H).

13.5 El Compuesto 13.5 se preparó de manera análoga al Ejemplo 21.4, pero partiendo del Compuesto 13.4 en lugar de Compuesto 21.3. EM (EN+) m/e = 437,9 (M+1).

Ejemplo 14



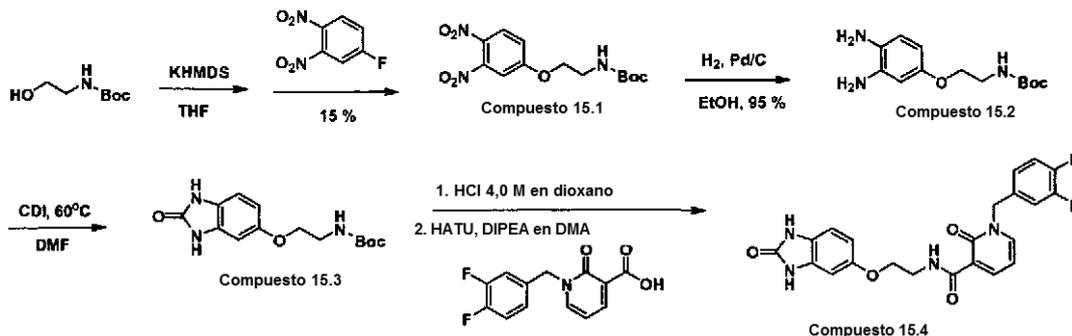
14.1 Se preparó como en el Ejemplo 10.1, a excepción de que se usó bromuro de bromoacetilo. El producto se recristalizó en MeOH. EM (EN+) m/e = 241 (M+2).

14.2 Se disolvieron éster *tert*-butílico del ácido carbamoilmetil-carbámico (10,88 gramos, 62,46 mmol) y reactivo de Lawesson (15,66 gramos, 38,72 mmol) en THF (200 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/hexanos al 20 %), produciéndose el Compuesto 14.2 (9,21 gramos, 48,41 mmol, 78 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 3,80 (m, 2 H), 7,03 (m, 1 H), 8,99 (m, 1 H), 9,66 (m, 1 H).

14.3 Se mezcló el Compuesto 14.1 (0,308 gramos, 1,28 mmol) con Compuesto 14.2 (0,245 gramos, 1,28 mmol), y se añadió AcCN (6 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas seguido de 80 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 14.3 (0,344 gramos, 1,04 mmol, 81 %). EM (EN+) m/e = 331 (M+1).

14.4 Se desprotegió este compuesto como en el Ejemplo 6.2, a excepción de que se usó el Compuesto 14.3 y luego se acopló como en el Ejemplo 12.4. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,49 (m, 1 H), 4,88 (m, 2 H), 5,25 (m, 2 H), 6,62 (m, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,44 (m, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,41 (m, 1H), 8,59 (m, 1 H), 10,38 (m, 1H), 12,01 (m, 1H).

Ejemplo 15



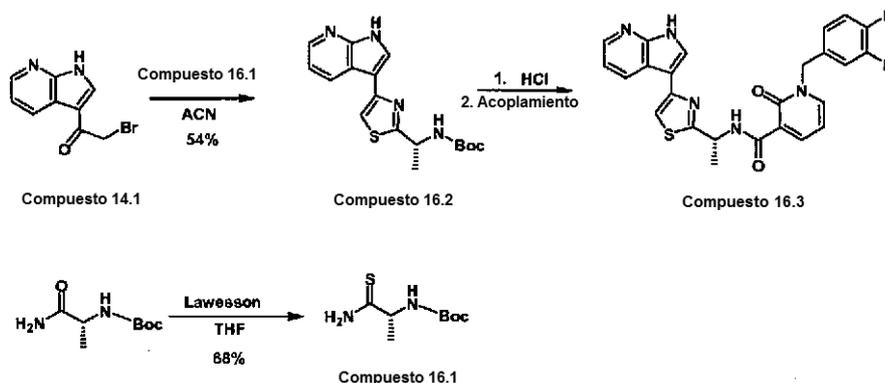
5 **15.1** Se disolvieron *N*-(2-hidroxi)carbamato *terc*-butílico (Chem-Impex, 1,02 gramos, 6,3 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano seco, y se añadió a bis(trimetilsilil)-amida de potasio (0,5 M en tolueno, 13,8 ml, 6,9 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 3,4-dinitrofluorobenceno (1,15 g, 6,3 mmol) y se calentó a 60°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre 50 ml de DCM y 50 ml de agua dos veces. Se lavó la capa orgánica combinada con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró al vacío. Se cargó el residuo sobre una columna ultrarrápida de 5 cm x 20 cm, eluyendo luego con acetato de etilo en hexano (20 % al 50 %). Se combinaron las fracciones con la masa deseada y se sometieron a rotavapor a sequedad, produciéndose 0,309 g de aceite amarillo oscuro (15 %). EM (EN+) $m/e = 360$ (M+23).

15 **15.2** Se disolvió el **Compuesto 15.1** (0,309 g, 0,95 mmol) en 5 ml de etanol, y se añadió paladio (10 % (peso) sobre carbono activado (100 mg, 0,95 mmol), y luego se conectó un balón de hidrógeno. Después de 3 horas, se completó la reacción mediante CL-EM, se retiró el paladio por filtración a través de celite y se evaporó el disolvente al vacío, produciéndose 0,24 g de sólido de color pardo oscuro (95 %). EM (EN+) $m/e = 268$ (M+1).

20 **15.3** Se disolvió el **Compuesto 15.2** (0,24 g, 0,9 mmol) en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida y se añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (162 mg, 1,0 mmol). Se puso el recipiente de reacción en el agitador con la temperatura fijada a 60°C durante 4 horas. Se retiró el disolvente usando GeneVac y se usó el residuo para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN+) $m/e = 193$ (M-Boc).

25 **15.4** Se disolvió el **Compuesto 15.3** (0,205 g, 0,7 mmol) en 1 ml de dicloroetano y 0,5 ml de metanol, luego se añadió 1,0 ml de HCl 4,0 M en *para*-dioxano. Después de 2,5 horas, se retiró el disolvente soplando aire en una placa caliente a sequedad. Se acopló el residuo con ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,186 g, 0,7 mmol, **Compuesto 20.2**), usando 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametiluroniohexafluorofosfato (0,304 g, 0,8 mmol) como agente de acoplamiento, y *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,3 mmol) como base en 4 ml de *N,N*-dimetilacetamida durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente con el GeneVac, se purificó el residuo usando HPLC de fase inversa y se liofilizó, dando polvo blanco (30 mg, 0,07 mmol). EM (EN+) $m/e = 441$ (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 10,51 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,36 (dd, 1H, $J = 7$ Hz, $J = 2$ Hz), 8,22 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,59-6,52 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,63 (dt, 2H, $J = 5,8$ Hz, $J = 5,4$ Hz).

35 Ejemplo 16

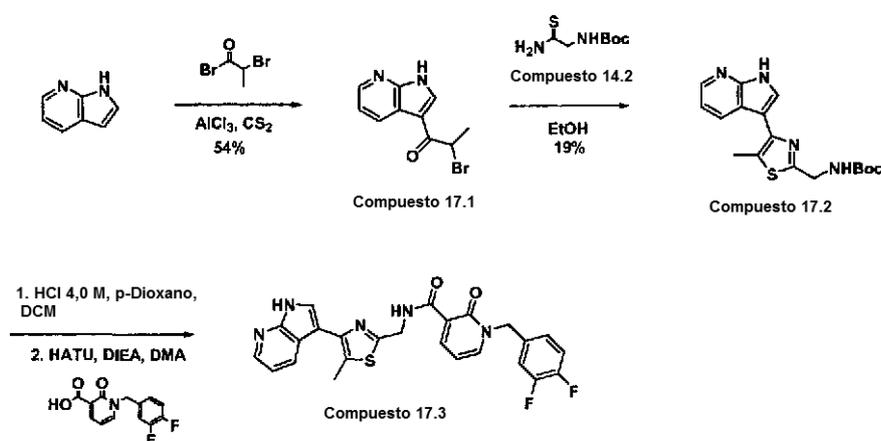


16.1 Se suspendieron Boc-D-ala-NH₂ (5 g, 26,56 mmol) y Reactivo de Lawesson (6,66 g, 16,47 mmol) en 90 ml de THF y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de tres días, se concentró la mezcla al vacío y se purificó el producto en bruto por cromatografía, dando el Compuesto 16.1 (3,68 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e = 205 (M+1).

16.2 Se suspendieron el Compuesto 16.1 (1,23 g, 6 mmol) y el Compuesto 14.1 (1,43 g, 6 mmol) en 30 ml de acetonitrilo. Se calentó la mezcla a 50°C durante 1 hora, se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se calentó a 80°C durante 30 minutos. Se enfrió la reacción, se filtró, y se recogió el Compuesto 16.2 (1,12 g, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 345 (M+1).

16.3 Se preparó como en el Ejemplo 15.4, a excepción de que se partió del Compuesto 16.2. EM (EN+) m/e = 492 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 1,66 (d, J = 6,85 Hz, 3 H), 5,25 (m, 2 H), 5,47 (m, 1 H), 6,62 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,44 (m, 2 H), 7,78 (m, 1 H), 8,03 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,28 (m, 2 H), 8,41 (dd, J = 7,34, 2,45 Hz, 1 H), 8,66 (m, 1 H), 10,46 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 12,06 (m, 1 H).

Ejemplo 17

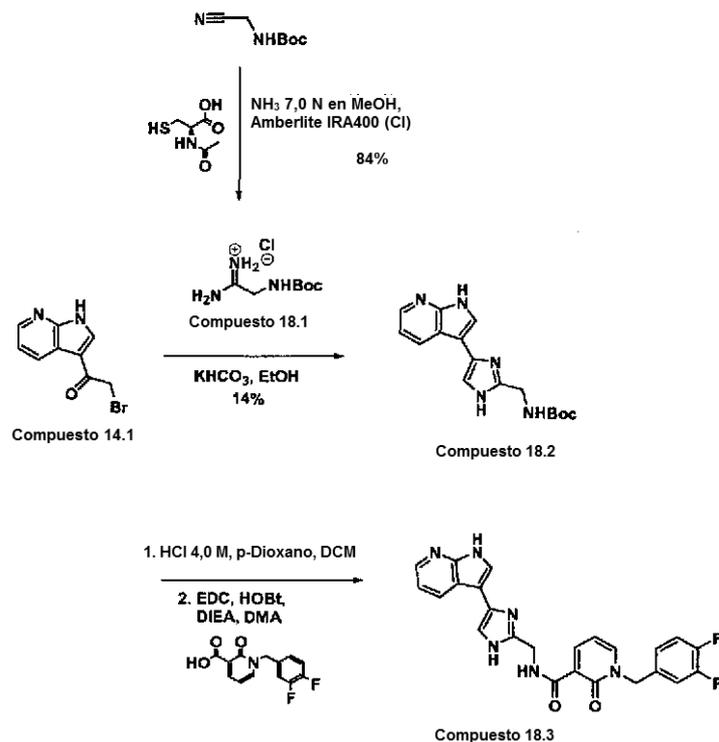


17.1 Se disolvieron 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina (7,54 gramos, 64 mmol) en disulfuro de carbono (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de tres bocas secado a la llama dotado de un condensador de reflujo y un embudo adicional. Se añadió tricloroaluminio (30 gramos, 225 mmol) en porciones con agitación vigorosa a temperatura ambiente y luego se calentó la mezcla a 50 °C. Se añadió bromuro de 2-bromo-propionilo (6,77 ml, 64 mmol) en disulfuro de carbono (50 ml) gota a gota mediante un embudo de adición a 50 °C. Después, se agitó la reacción durante 40 minutos más a esta temperatura, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió lentamente agua (250 ml) para inactivar. Se separaron las capas, se concentraron las orgánicas y se recrystalizaron en MeOH, produciéndose el Compuesto 17.1 (8,74 gramos, 34,53 mmol, 54 %). ES (+) EM m/e = 255 (M+2).

17.2 Se disolvieron el Compuesto 17.1 (1,0 g, 3,95 mmol) y el Compuesto 14.2 (0,752 gramos, 3,95 mmol) en EtOH (20 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 17.2 (0,254 gramos, 0,737 mmol, 19 %). EM (EN+) m/e = 345 (M+1).

17.3 Se desprotegió este compuesto como en el Ejemplo 6.2 a excepción de que se usó el Compuesto 17.2 y luego se acopló como en el Ejemplo 12.4. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (m, 3 H), 4,81 (m, 2 H), 5,25 (m, 2 H), 6,61 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,75 (m, 1 H), 8,28 (m, 2 H), 8,41 (m, 1 H), 8,56 (m, 1 H), 10,35 (m, 1 H), 12,05 (m, 1 H).

Ejemplo 18

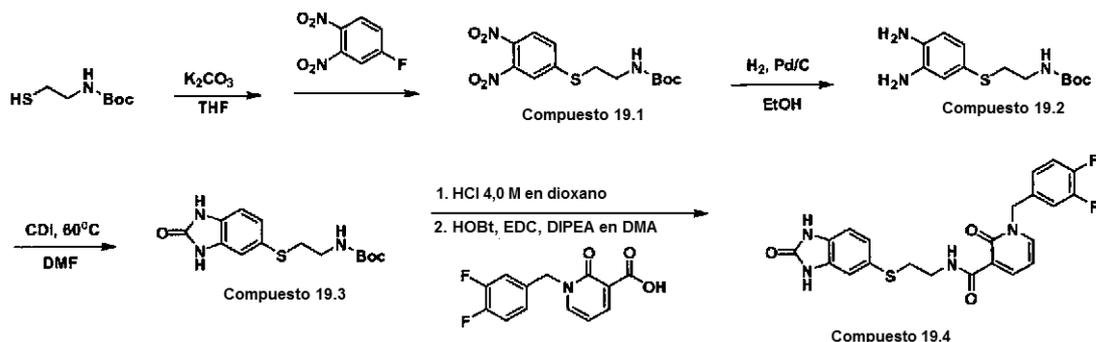


18.1 Se disolvieron éster *tert*-butílico del ácido cianometil-carbámico (10 gramos, 64,02 mmol) y ácido 2-acetilamino-3-mercapto-propiónico (10,45 gramos, 64,02 mmol) en amoníaco 7 N en metanol (140 ml) y se calentó a 60 °C en una bomba de vidrio cerrada herméticamente durante 5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se retiró el disolvente y se disolvió el residuo en agua (250 ml). Se lavó la capa acuosa con éter y luego se cargó en una columna de intercambio iónico (Amberlite IRA-400Cl) cargada con cloruro de amonio saturado, eluyendo con agua. Se combinaron las fracciones puras y se liofilizaron, produciéndose el Compuesto 18.1 (11,30 gramos, 53,89 mmol, 84 %). EM (EN+) m/e = 174 (M+1).

18.2 Se disolvieron el Compuesto 14.1 (1,49 gramos, 6,22 mmol) y bicarbonato de potasio (1,04 gramos, 10,37 mmol) en EtOH (35 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió el Compuesto 18.1 (1,45 gramos, 6,91 mmol) y se calentó la reacción a 50 °C durante 16 horas seguido de 60 °C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado mediano, se lavó la torta con etanol caliente, se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre sílice (MeOH/DCM al 1-10 %), produciéndose el Compuesto 18.2 (0,272 gramos, 0,868 mmol, 16 %). EM (EN+) m/e = 314 (M+1).

18.3 Se preparó como en Ejemplo 6.2, a excepción de que se usó con el Compuesto 18.2 y ácido 1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4), δ ppm 3,23 (m, 1 H), 4,59 (m, 2 H), 5,09 (m, 2 H), 6,43 (m, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,57 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 8,12 (m, 2 H), 8,34 (m, 1 H).

Ejemplo 19



Compuesto 19.4 se preparó del mismo modo que el Compuesto 15.4 (a no ser que se indique más adelante) usando el *N*-(2-mercaptoetil)carbamato tiol-*tert*-butílico, Aldrich) en lugar del *N*-(2-hidroxi)carbamato de alcohol *tert*-butílico.

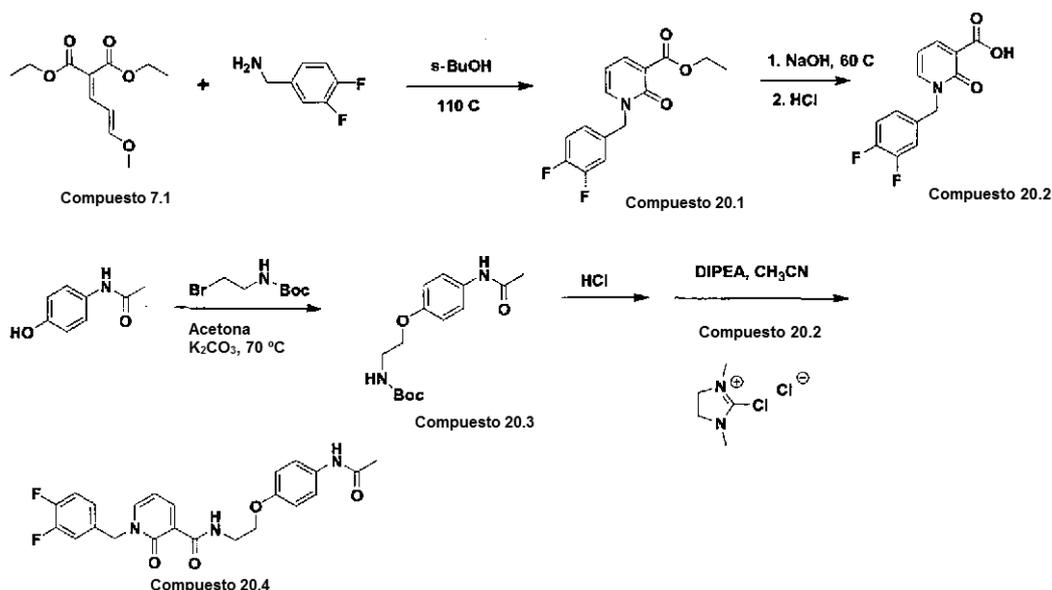
5 **19.1** Se usó carbonato potásico como base, siendo el rendimiento tras la cromatografía de columna del 22 %. EM (EN+) m/e = 366 (M+23).

19.2 El rendimiento tras la reducción fue del 89 %. EM (EN+) m/e = 306 (M+23).

10 **19.3** Se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía de capa fina preparatoria con metanol al 7 % en diclorometano como eluyente, dando un sólido de color pardo (rendimiento del 41 %). EM (EN+) m/e = 210 (M-Boc).

15 **19.4** El procedimiento es el mismo que en 15.4, a excepción de que se usaron 1,2 equivalente de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) como agentes de acoplamiento en lugar de hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU). EM (EN+) m/e = 458 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 10,66 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,79 (t, 1H, J = 6 Hz), 8,31 (dd, 1H, J = 6 Hz, J = 2 Hz), 8,21 (dd, 1H, J = 6 Hz, J = 2 Hz), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,18 (s a, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,55 (t, 1H, J = 7 Hz), 5,20 (s, 2H), 3,41 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,8 Hz).

20 Ejemplo de referencia 20



25 **20.1** Se añadió el [3-metoxipro-2-eniliden]malonato de dietilo (0,288 g, 1 mmol, Compuesto 7.1) a un vial de 2 dracmas en 2 ml de *s*-BuOH. Se añadió a la mezcla 3,4-difluorobencilamina (0,143 g, 1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 horas. Se retiró el disolvente, dando el Compuesto 20.1. EM (EN+) m/e = 294 (M+1).

30 **20.2** A un vial que contenía Compuesto 20.1 (0,293 g, 1 mmol), se añadió 1,1 equivalentes de NaOH 6,0 M. Se calentó la mezcla a 60 °C durante una noche. Cuando se completó la hidrólisis, se añadieron 1,2 equivalentes de HCl 4,0 M, dando un precipitado. Se filtró el sólido y se lavó tres veces con agua. El sólido amarillo resultó tener una pureza de más del 90 % determinada mediante HPLC-ELSD. El rendimiento fue del 80 %. EM (EN+) m/e = 266 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 5,3 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 8,40 (m, 2H), 14,30 (a, 1H).

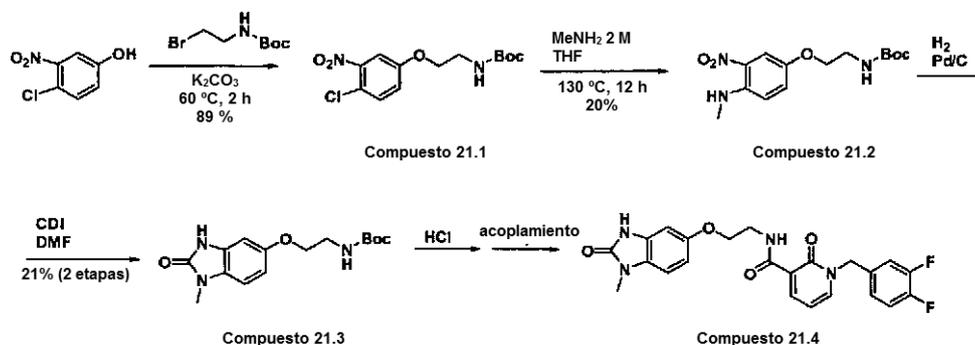
35 **20.3** A un vial de 2 dracmas, se añadieron *N*-(4-hidroxi-fenil)-acetamida (0,151 g, 1,0 mmol), éster *tert*-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (0,224 g, 1,0 mmol) y K₂CO₃ (0,414 g, 3,0 mmol) en 2 ml de acetona. Se tapó el vial y se agitó a 70 °C durante 16 h. Se filtró el disolvente y se concentró con el GeneVac HT-12, dando el Compuesto 20.3. EM (EN+) m/e = 295 (M+1).

40 **20.4** Al Compuesto 20.3 en bruto en un vial de 2 dracmas, se añadieron 2 ml de MeOH y 1 ml de HCl (4,0 M en dioxano). Se tapó la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente usando el GeneVac HT-12. Se añadieron a este residuo 2 ml de DMF, ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,265 g, 1,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,169 g, 1,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,210 g, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (0,15 g, 1,1 mmol). Se tapó el vial y se

agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró el disolvente con el GeneVac HT-12. Se disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó usando HPLC (fase inversa), dando el Compuesto 20.4. EM (EN+) m/e = 441,9 (M+1), RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD)TM ppm 2,10 (s, 3H), 3,75 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 7H), 8,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

5

Ejemplo 21



10 **21.1** Se disolvieron 4-cloro-3-nitrofenol (2,96 g, 17,0 mmol) y bromuro de 2-(Boc-amino)etilo (3,79 g, 16,9 mmol) en 10 ml de DMF seca, se añadió carbonato potásico (2,37 g, 17,1 mmol), junto con otros 10 ml de DMF seca, y se calentó la reacción durante 2,5 horas a 60 °C. Luego se inundó la reacción con 100 ml de acetato de etilo, se aclaró con 2 x 50 ml de agua, 50 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta obtenerse un sólido de color amarillo (4,764 g, 15,0 mmol, 89 %) que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 339 (M+23).

15

20 **21.2** Se calentó el Compuesto 21.1 (2,059 g, 6,50 mmol) con 20 ml de metilamina 2 M en THF en una bomba a 130 °C durante una noche, aunque llegó un punto en el que se rompió el cierre hermético y se evaporó la mayoría de la reacción. Se volvió a disolver el residuo restante en 50 ml de acetato de etilo, se aclaró con 50 ml de agua, 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó hasta obtenerse un aceite de color rojo oscuro, y se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de 15,5 x 4,25 cm con hexano a acetato de etilo (70:30), produciéndose Compuesto 21.2 parcialmente puro (contaminado con ~50 % del Compuesto 21.1) en forma de un sólido rojo oscuro (0,4 g, 1,29 mmol). EM (EN+) m/e = 334 (M+23).

20

25 **21.3** Se hidrogenó el Compuesto 21.2 impuro (0,4 g, 1,29 mmol) a presión atmosférica con Pd/C (0,281 g de Pd húmedo al 10 % sobre C) en 40 ml de metanol durante 2,5 horas, se filtró a través de celite con más metanol, y se evaporó hasta obtenerse un aceite rojo. Esto se disolvió en 5 ml de DMF seca y se añadió 1,1'-carbonildimidazol (0,219 g, 1,35 mmol) junto con otros 5 ml de DMF seca y trietilamina (0,53 ml, 3,81 mmol). Se calentó la reacción en atmósfera de nitrógeno hasta 80 °C durante 40 minutos, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Luego se inundó la reacción con acetato de etilo y se aclaró con 2 x 40 ml bisulfato sódico acuoso 1 M, 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta obtenerse un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 14,5 x 2,5 cm eluyendo con DCM a metanol (97:3), proporcionando el Compuesto 21.3 en forma de un sólido de color blanquecino (0,08 g, 0,261 mmol, 21 %). EM (EN+) m/e = 308 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, Disolvente)TM ppm 1,44 (s, 9 H), 3,34 (m, 3 H), 3,40 (m, 2 H), 3,97 (m, 2 H), 6,72 (m, 2 H), 6,98 (m, 1 H).

30

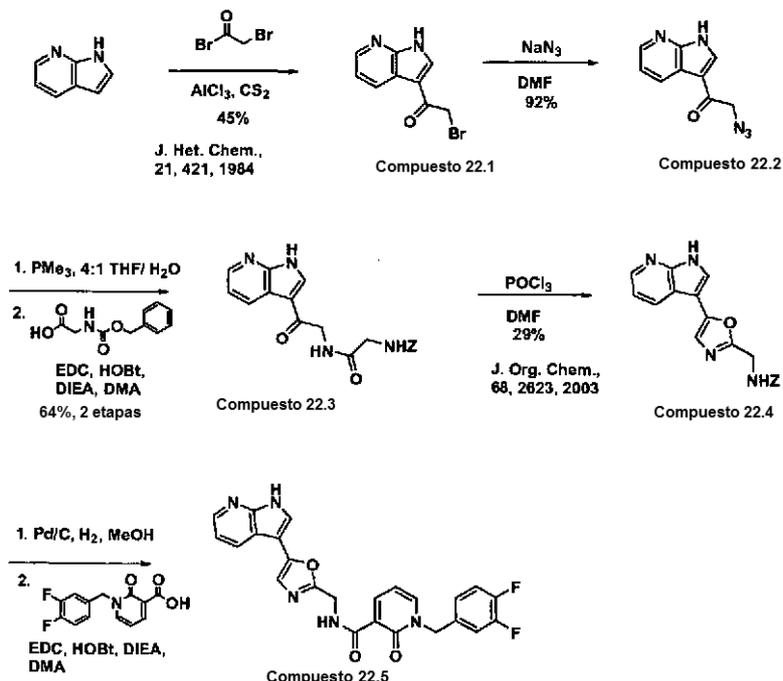
35

40 **21.4** Se desprotegió el Compuesto 21.3 (80 mg, 0,261 mmol) en 5 ml de HCl 4 M en dioxano durante 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se coevaporó dos veces en DCM, y se sometió al vacío hasta obtenerse un sólido de color púrpura. Mientras tanto, se disolvieron ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (72 mg, 0,272 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,296 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (53 mg, 0,276 mmol) en 1 ml de DMF seca y se añadieron a la amina con otros 2 ml de DMF seca, seguidos de trietilamina (0,11 ml, 0,791 mmol). Se dejó que la reacción prosiguiera durante 16,5 horas, tras lo que se inundó con 40 ml de acetato de etilo, se aclaró con 2 x 20 ml bisulfato sódico acuoso 1 M, 2 x 20 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, y se liofilizó, produciéndose el Compuesto 21.4 en forma de un sólido blanquecino. EM (EN+) m/e = 455 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, Disolvente)TM ppm 3,34 (s, 3 H), 3,77 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 6,56 (m, 1 H), 6,75 (m, 2 H), 6,97 (m, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 8,45 (m, 1 H).

45

50

Ejemplo 22



5 **22.1** En un matraz de fondo redondo de tres bocas secado a la llama, se disolvieron 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (7,54 gramos, 64 mmol) en disulfuro de carbono (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno con agitación mecánica. Se añadió tricloroaluminio (30 gramos, 225 mmol) en porciones. Se calentó la mezcla a 50 °C y se añadió bromuro de bromoacetilo (5,59 ml, 64 mmol) en disulfuro de carbono (50 ml) gota a gota mediante un embudo de adición. Se agitó la reacción a 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente, después se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C y se inactivó cuidadosamente con agua (500 ml). Se filtró la mezcla a través de un embudo de vidrio sinterizado mediano y se recrystalizó la torta en MeOH, produciéndose el Compuesto 22.1 (6,95 gramos, 28,86 mmol, 45 %). EM (EN+) m/e = 241 (M+2).

15 **22.2** Se disolvieron el Compuesto 22.1 (2,0 gramos, 8,37 mmol) y azida sódica (1,63 gramos, 25,10 mmol) en DMF (40 ml), y se calentó a 50 °C durante 2 horas. Se evaporó el DMF, se suspendió el residuo en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 22.2 (1,55 gramos, 7,70 mmol, 92 %) EM (EN+) m/e = 202 (M+1).

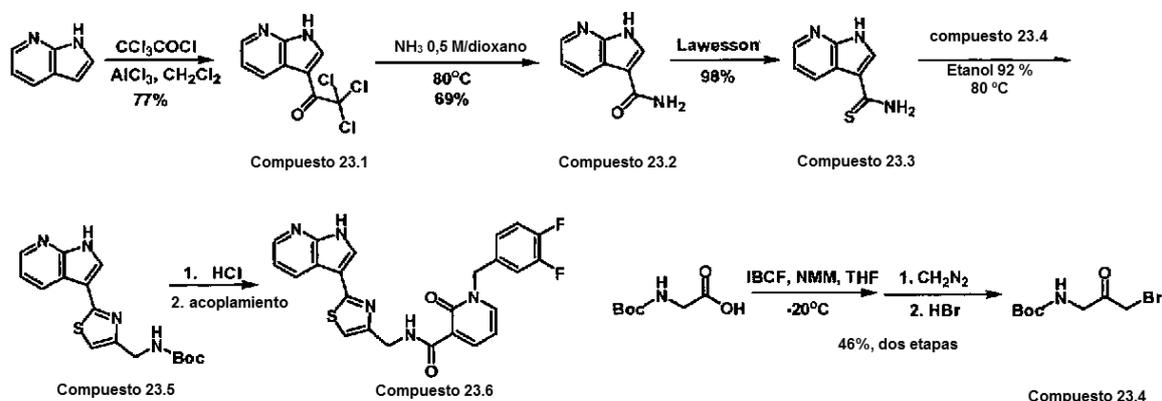
20 **22.3** Se disolvió el Compuesto 22.2 (0,760 gramos, 3,85 mmol) en THF (16 ml) y agua (4 ml). Se añadió trimetilfosfina (1,0 M en THF, 13,2 ml, 13,22 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró. EM (EN+) m/e = 176 (M+1). Se disolvieron este residuo en dimetilacetamida (19 ml) y se combinó con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,870 gramos, 4,54 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,695 gramos, 4,54 mmol), ácido benciloxycarbonilamino-acético (0,791 gramos, 3,78 mmol) y diisopropiletamina (3,29 ml, 18,9 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró, se disolvieron en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 22.3 (0,889 gramos, 2,43 mmol, 64 % en 2 etapas). EM (EN+) m/e = 367 (M+1).

30 **22.4** Se disolvió el Compuesto 22.3 (0,684 gramos, 1,87 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió oxiclورو de fósforo (0,513 ml, 5,60 mmol). Se calentó la reacción a 50 °C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). Se basificó la mezcla con NaOH 4 N a pH 11 y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH/DCM al 5 %), produciéndose el Compuesto 22.4 (0,244 gramos, 0,7 mmol, 29 %). EM (EN+) m/e = 349 (M+1).

35 **22.5** Se disolvió el Compuesto 22.4 en MeOH (3 ml) y se añadió una cucharada pequeña de espátula de paladio sobre carbono (tipo E101 NE/W húmedo de Degussa). Se puso la mezcla bajo un balón de hidrógeno durante 1 hora y se filtró la mezcla a través de celite y se concentró. EM (EN+) m/e = 215 (M+1). Se extrajo este residuo como en el Ejemplo 18.3, produciéndose el Compuesto 22.5. EM (EN+) m/e = 462 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ ppm 4,70 (m, 2 H), 5,24 (m, 2 H), 6,61 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,43 (m, 3 H), 7,87 (m, 1 H), 8,29 (m, 3 H), 8,39 (m, 1

H), 10,21 (m, 1 H), 12,16 (m, 1 H).

Ejemplo 23



5

23.1 Se disolvieron el 7-azaindol (5,0 gramos, 42,3 mmol) en 100 ml de DCM anhidro. A esto, se añadió cloruro de aluminio (19,7 gramos, 148 mmol) en porciones mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió lentamente una solución de cloruro de tricloroacetilo (4,75 ml, 42,3 mmol) en 25 ml de DCM seco. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante seis horas. Después se enfrió la mezcla en un baño de agua con hielo y se añadieron 60 ml de agua muy lentamente, produciéndose una gran cantidad de precipitado blanco. Se filtró esto, se volvió a suspender el precipitado en DCM y se lavó con abundante HCl al 2 %. Se volvió a filtrar esto y se secó, dando el Compuesto 23.1 (8,63 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 7,36 (dd, J = 7,83; 4,40 Hz, 1 H), 8,41 (dd, J = 4,89; 1,47 Hz, 1 H), 8,50 (dd, J = 8,31; 1,96 Hz, 1 H), 8,68 (m, 1 H), 13,16 (m, 1 H).

23.2 Se suspendió el Compuesto 23.1 (1,71 g, 6,49 mmol) en 120 ml de amoníaco 0,5 M en dioxano en una botella cerrada herméticamente y se calentó a 80 °C durante tres días. Después, se filtró la mezcla y se recogió el Compuesto 23.2 (0,72 g, 69 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 162 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 6,93 (m, 1 H), 7,14 (dd, J = 7,83; 4,40 Hz, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 8,14 (m, 1H), 8,24 (d, J = 4,40 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 12,06 (m, 1 H).

23.3 Se suspendieron el Compuesto 23.2 (0,5 g, 3,10 mmol) y Reactivo de Lawesson (0,78 g, 1,92 mmol) en 15 ml de THF, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Luego se calentó la reacción a 50 °C durante tres horas en atmósfera de nitrógeno, tras lo que se evaporó el disolvente al vacío y se purificó el producto en bruto por cromatografía, produciéndose el Compuesto 23.3 (0,539 g, 98 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (EN+) m/e = 178 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 7,19 (dd, J = 8,31; 4,89 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 4,40; 0,98 Hz, 1 H), 8,97 (m, 2 H), 9,10 (m, 1 H), 12,29 (m, 1 H).

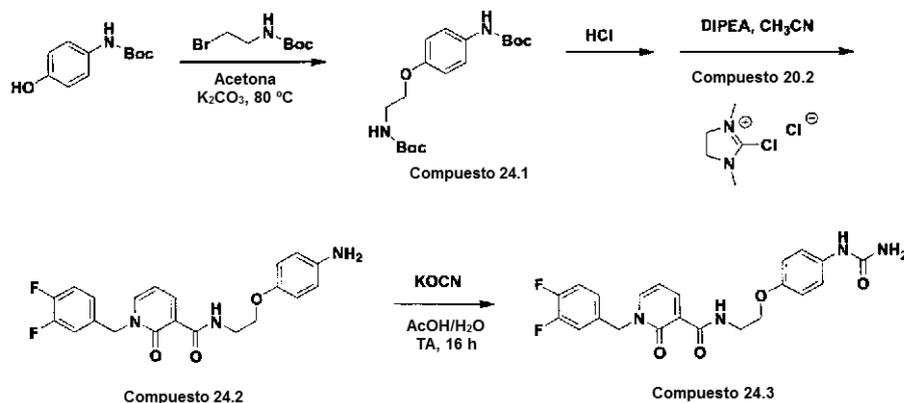
23.4 Se enfrió una solución de glicina protegida con Boc (2,92 g, 16,67 mmol) en 85 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno hasta -20 °C. Se añadió cloroformato de isobutilo (2,16 ml, 16,67 mmol) seguido de N-metilmorfolina (1,83 ml, 16,67 mmol) gota a gota. Después de 20 minutos, se filtró rápidamente la mezcla de reacción y se añadió a solución en éter de diazometano (50 mmol) previamente enfriada (0 °C). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Luego se inundó la reacción con éter y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se aclararon las capas orgánicas combinadas con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se evaporaron, obteniéndose un aceite de color pardo. Se disolvieron este aceite en 20 ml de THF, se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió una solución de HBr al 33 % en ácido acético (3,02 ml, 16,67 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se evaporó, luego se coevaporó con tolueno un par de veces, obteniéndose un aceite de color amarillo. Se purificó esto por cromatografía, dando el Compuesto 23.4 (2,12 g, 46 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (EN+) m/e = 274 (M+Na).

23.5 Se disolvió el Compuesto 23.3 (0,2 g, 1,13 mmol) en 6 ml de etanol absoluto y se añadió Compuesto 23.4 (0,285 g, 1,13 mmol). Se calentó la reacción a 80 °C durante 2 horas y luego se inundó con acetato de etilo, se aclaró con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, produciéndose el Compuesto 23.5 (0,34 g, 92 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 331 (M+1).

23.6 Se preparó como en el Ejemplo 15.4, pero usando el Compuesto 23.5. EM (EN+) m/e = 478 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 4,64 (d, J = 5,38 Hz, 2 H), 5,23 (m, 2 H), 6,60 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 8,21 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 6,85; 2,45 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 3,42 Hz, 1 H), 8,40

(dd, J = 7,34; 2,45 Hz, 1 H), 8,65 (dd, J = 7,83; 0,98 Hz, 1 H), 10,26 (t, J = 5,38 Hz, 1 H), 12,28 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 24



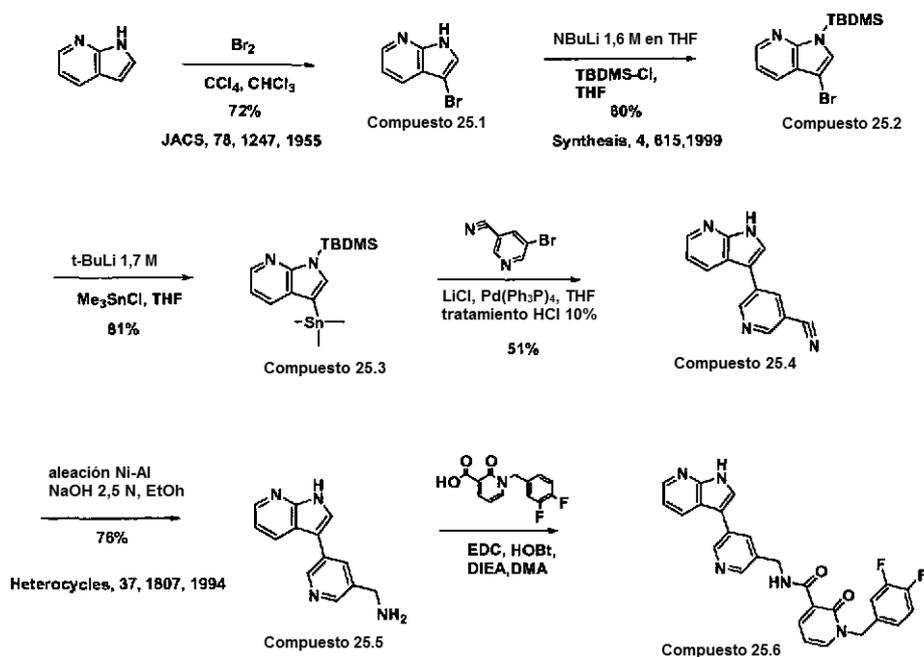
5

24.1 A un vial de 2 dracmas, se añadieron éster *terc*-butílico del ácido (4-hidroxi-fenil)-carbámico (0,209 g, 1,0 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (0,224 g, 1,0 mmol) y K_2CO_3 (0,414 g, 3,0 mmol) en 2 ml de acetona. Se tapó el vial y se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. Se filtró el disolvente y se concentró usando el GeneVac HT-12, dando un Compuesto 24.1 en bruto. EM (EN+) m/e = 353 (M+1).

24.2 A el producto intermedio de Compuesto 24.1 en bruto, se añadieron 2 ml de MeOH y 2 ml de HCl (4,0 M en dioxano). Se tapó la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente usando el GeneVac HT-12. Se añadieron al residuo 2 ml de CH_3CN , ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,133 g, 0,5 mmol, Compuesto 20.2, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio (0,101 g, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (0,29 g, 2,3 mmol). Se tapó el vial y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró el disolvente con el GeneVac HT-12, dando un producto en bruto de Compuesto 24.2. EM (EN+) m/e = 400 (M+1).

24.3 Al vial que contenía el Compuesto 24.2 en bruto, se añadieron 1 ml de ácido acético, 1 ml de agua y KNCO (0,162 g, 2 mmol). Se tapó el vial y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró el disolvente con el GeneVac HT-12. Se disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml), y se purificó usando HPLC (fase inversa), dando el Compuesto 24.3. EM (EN+) m/e = 442,9 (M+1). RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD)TM ppm 2,60 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,0 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,1-7,5 (m, 7H), 7,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

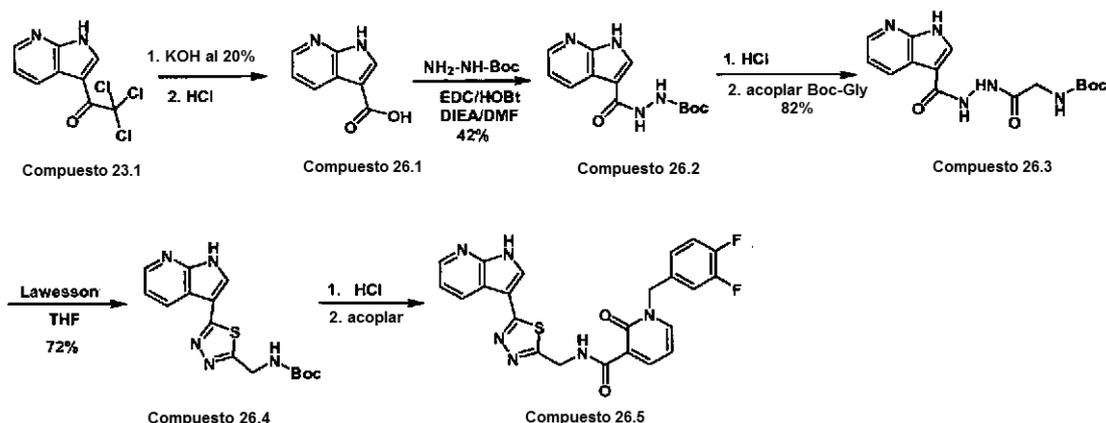
Ejemplo 25



- 5 **25.1** Se disolvieron 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,0 gramos, 42,29 mmol) en cloroformo (67 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bromo (2,17 ml, 42,29 mmol) diluido en tetracloruro de carbono (85 ml) gota a gota mediante un embudo de adición. Se agitó la reacción durante 30 minutos más a 0 °C y se añadió agua (100 ml), se separó la capa acuosa, se filtró, se basificó con NaOH 5 N a pH 11, y se recogió el precipitado por filtración, produciéndose el Compuesto 25.1 (6,02 gramos, 35,12 mmol). EM (EN+) m/e = 199 (M+2).
- 10 **25.2** Se disolvió el Compuesto 25.1 (5,4 gramos, 27,11 mmol) en THF seco (87 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió *n*-Butil-litio (1,6M en Hexanos, 18,9 ml, 30,15 mmol) lentamente y tras 30 minutos más de agitación a -78 °C, se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,55 gramos, 30,15 mmol) en THF (30 ml) mediante un embudo de adición. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la reacción durante 3 horas, se inundó con éter (200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice (DCM/hexanos al 5-50 %), produciéndose el Compuesto 25.2 (4,79 gramos, 15,39 mmol, 56 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,63 (m, 6 H), 0,94 (m, 9 H), 7,10 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H).
- 15 **25.3** Se disolvió el Compuesto 25.2 (1,0 g, 3,21 mmol) en THF seco (16 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo secado a la llama y se enfrió hasta -90 °C, y se añadió *tert*-butillitio (1,7 M en pentano, 3,78 ml, 6,42 mmol). Se agitó la reacción durante 5 minutos a -90 °C y luego se añadió cloruro de trimetilestaño (1,0 M en éter dietílico, 4,82 ml, 4,82 mmol) y se agitó la reacción 1 hora a -90 °C. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la reacción durante 1 hora y luego se inactivó con agua (2 ml). Se diluyó la reacción con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando el Compuesto 25.3 que se extrajo en bruto (1,25 gramos, 3,16 mmol, 99 %).
- 20 **25.4** Se disolvieron el Compuesto 25.3 (0,814 gramos, 2,06 mmol), 5-bromo-nicotinonitrilo (0,754 gramos, 4,12 mmol), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,476 gramos, 0,412 mmol) y cloruro de litio (0,262 gramos, 6,18 mmol) en THF seco (11 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadieron éter dietílico (10 ml) y HCl al 10 % (20 ml) y se separaron las capas. Se basificó la capa acuosa con NaOH al 40 % a pH 11 y se extrajo con DCM. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH/DCM al 3 %), produciéndose el Compuesto 25.4 (0,231 gramos, 1,05 mmol, 51 %). EM (EN+) m/e = 221 (M+1).
- 25 **25.5** Se disolvió el Compuesto 25.4 (0,218 gramos, 0,992 mmol) en EtOH (3,9 ml), se añadió NaOH 2,5 N (3,9 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió aleación de níquel y aluminio (Fluka N° 72240, 1,92 gramos) con un embudo de adición de polvo durante 30 minutos, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 30 minutos más. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con DCM, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 25.5 (0,168 gramos, 0,749 mmol, 76 %). EM (EN+) m/e = 225 (M+1).
- 30 **25.6** Se disolvió el Compuesto 25.5 (0,168 gramos, 0,749 mmol) en EtOH (3,9 ml), se añadió NaOH 2,5 N (3,9 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió aleación de níquel y aluminio (Fluka N° 72240, 1,92 gramos) con un embudo de adición de polvo durante 30 minutos, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 30 minutos más. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con DCM, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 25.6 (0,168 gramos, 0,749 mmol, 76 %). EM (EN+) m/e = 225 (M+1).
- 35 **25.6** Se disolvió el Compuesto 25.5 (0,218 gramos, 0,992 mmol) en EtOH (3,9 ml), se añadió NaOH 2,5 N (3,9 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió aleación de níquel y aluminio (Fluka N° 72240, 1,92 gramos) con un embudo de adición de polvo durante 30 minutos, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 30 minutos más. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con DCM, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 25.5 (0,168 gramos, 0,749 mmol, 76 %). EM (EN+) m/e = 225 (M+1).
- 40 **25.6** Se disolvió el Compuesto 25.5 (0,218 gramos, 0,992 mmol) en EtOH (3,9 ml), se añadió NaOH 2,5 N (3,9 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió aleación de níquel y aluminio (Fluka N° 72240, 1,92 gramos) con un embudo de adición de polvo durante 30 minutos, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 30 minutos más. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con DCM, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 25.5 (0,168 gramos, 0,749 mmol, 76 %). EM (EN+) m/e = 225 (M+1).

25.6 Se disolvieron el Compuesto 25.5 (0,168 gramos, 0,749), ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,200 gramos, 0,749 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,172 gramos, 0,899 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,138 gramos, 0,899 mmol), y diisopropiletilamina (0,652 ml, 3,75 mmol) en dimetilacetamida (4 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice (MeOH/DCM al 3 %), produciéndose el Compuesto 25.6 (0,066 gramos, 0,140 mmol, 19 %). EM (EN+) m/e = 472 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 4,59 (m, 2 H), 5,20 (m, 2 H), 6,58 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 8,00 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 8,29 (m, 2 H), 8,39 (m, 2 H), 8,84 (m, 1 H), 10,11 (m, 1 H), 12,06 (m, 1 H).

Ejemplo 26



15 **26.1** Se disolvió el Compuesto 23.1 (2,5 g, 9,51 mmol) en 25 ml solución de KOH acuosa al 20 % mientras se agitaba. Después de dos horas, se ajustó la solución a pH 2 con HCl concentrado. Se formó un precipitado blanco en esta fase. Se separó el sólido por centrifugación, se lavó con abundante agua y se secó, dando el Compuesto 26.1 (1,63 g) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e = 163 (M+1).

20 **26.2** Se suspendieron el Compuesto 26.1 (5,72 g, 35,3 mmol), hidruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,77 g, 35,3 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,4 g, 35,3 mmol) en 90 ml de DMF. Luego se añadió carbazato *terc*-butílico (4,67 g, 35,3 mmol) seguido de diisopropiletilamina (12,3 ml, 70,6 mmol). Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después se retiró el disolvente al vacío y se inundó el residuo con acetato de etilo, se aclaró con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó esto usando cromatografía ultrarrápida, dando el Compuesto 26.2 (4,06 g, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e = 277 (M+1).

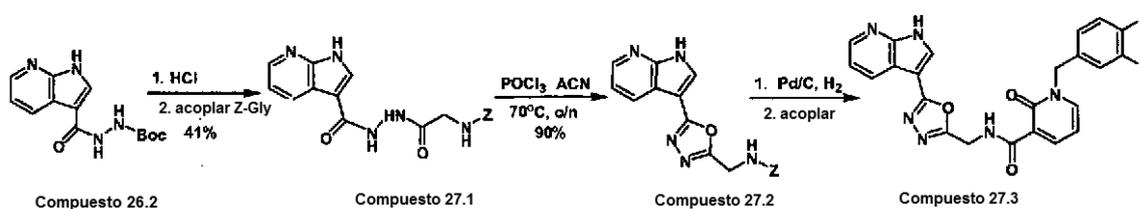
30 **26.3** Se desprotegió el Compuesto 26,2 (2,57 g, 9,3 mmol) con 20 ml de HCl 4 M en dioxano durante 30 minutos y después se evaporó a sequedad. Se acopló un tercio de esto (3 mmol) con Boc-glicina (526 mg, 3 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26.2. El Compuesto 26,3 se aisló en forma de un aceite de color pardo (0,62 g, 62 %). EM (EN+) m/e = 334 (M+1).

35 **26.4** Se suspendieron el Compuesto 26.3 (540 mg, 1,62 mmol) y Reactivo de Lawesson (680 mg, 1,68 mmol) en 6 ml de THF seco y se calentó a 60 °C durante dos horas. Después, se retiró el disolvente por evaporación y se purificó el producto en bruto por cromatografía, dando el Compuesto 26.4 (388 mg, 72 %). EM (EN+) m/e = 332 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 1,41 (m, 9 H) 4,51 (d, J = 6,36 Hz, 2 H) 7,27 (dd, J = 7,83; 4,40 Hz, 1H) 7,84 (t, J = 5,87 Hz, 1 H) 8,34 (m, 2 H) 8,51 (dd, J = 8,31; 1,47 Hz, 1H) 12,44 (m, 1H).

40 **26.5** Se desprotegió el Compuesto 26.4 (388 mg, 1,17 mmol) con 20 ml de HCl 4 M en dioxano durante 30 minutos y después se evaporó a sequedad. Se extrajo parte de esto (180 mg, 0,3 mmol), obteniéndose el producto final según lo descrito en el Ejemplo 15.4. EM (EN+) m/e = 479 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 4,92 (d, J = 5,87 Hz, 2 H), 5,22 (m, 2 H), 6,61 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,26 (dd, J = 7,83; 4,89 Hz, 1H), 7,44 (m, 2 H), 8,29 (m, 2 H), 8,34 (dd, J = 4,40; 1,47 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1 H), 8,51 (dd, J = 7,83; 0,98 Hz, 1H), 10,32 (t, J = 6,36 Hz, 1H), 12,42 (m, 1H).

45

Ejemplo 27



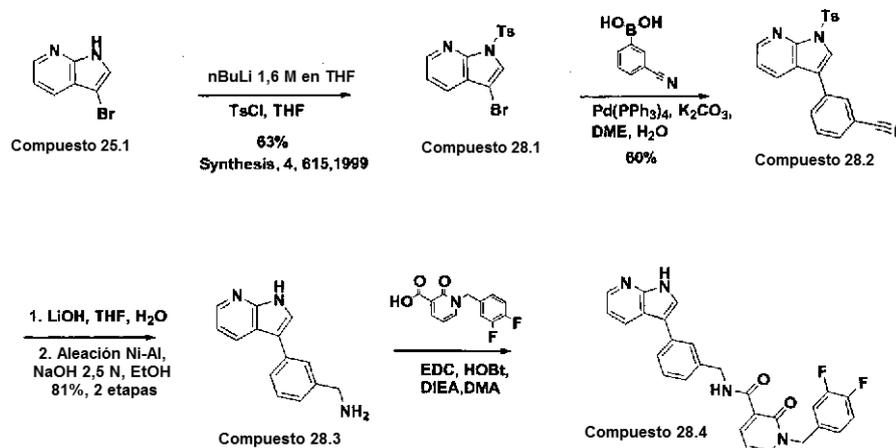
5 **27.1** Se preparó como en el Ejemplo 26.3 a excepción de que se usó N-Cbz-glicina. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (447 mg, 41 %). EM (EN+) m/e = 368 (M+1).

10 **27.2** se suspendió el Compuesto 27.1 (287 mg, 0,78 mmol) en 8 ml de acetonitrilo anhidro y se añadió cloruro de fosforilo (80 μ l, 0,86 mmol). Se calentó la reacción a 70 °C durante seis horas, tras lo que se añadió más cloruro de fosforilo (80 μ l, 0,86 mmol), y se dejó que prosiguiera la reacción durante una noche. Después, se enfrió la reacción, se inundó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, produciéndose el Compuesto 27.2 (250 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) m/e = 350 (M+1).

15 **27.3** Se desprotegió el Compuesto 27.2 (195 mg, 0,56 mmol) por hidrogenación durante una noche con Pd al 10 %/C en MeOH en un agitador Parr. Después, se filtró la mezcla a través de Celite. Se evaporó el filtrado, obteniéndose un sólido de color amarillo, que se hizo reaccionar de acuerdo con Ejemplo 15.4, dando el Compuesto 27.3 en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) m/e = 463 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 4,83 (d, J = 5,87 Hz, 2 H), 5,23 (m, 2 H), 6,60 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,26 (dd, J = 7,34; 4,89 Hz, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 8,28 (m, 2 H), 8,38 (m, 3 H), 10,22 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 12,56 (m, 1 H).

20

Ejemplo 28



25 **28.1** Se preparó como en Ejemplo 25.2, a excepción de que se usó cloruro DE 4-metil-bencenosulfonilo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (DCM) (63 %). EM (EN+) m/e = 351(M).

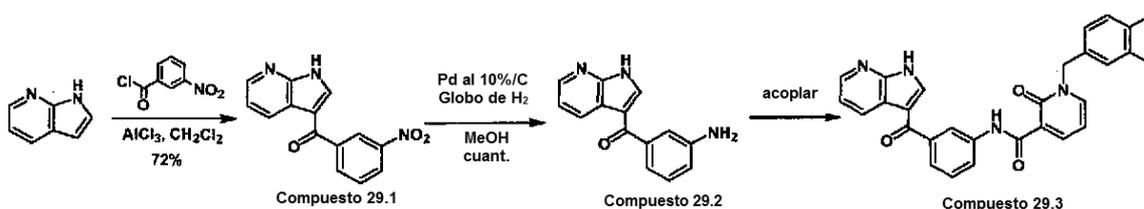
30 **28.2** Se combinaron el Compuesto 28.1 (0,600 gramos, 1,71 mmol), ácido 3-benzonitrilborónico (0,170 gramos, 1,16 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,198 gramos, 0,171 mmol), carbonato potásico (0,827 gramos, 5,98 mmol) con dimetoxietano 97,5 ml), agua (1,8 ml) y se calentó mediante radiación con microondas a 130 °C durante 10 minutos. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró a través de celite y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/hexanos al 20 %), produciéndose el Compuesto 28.2 (0,386 gramos, 1,03 mmol, 60 %). EM (EN+) m/e = 374 (M+1).

35

40 **28.3** Se disolvió el Compuesto 28.2 (0,386 gramos, 1,04 mmol) en THF (10 ml) y se añadió LiOH 2 N (6 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 70 °C durante 16 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con carbonato sódico 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. EM (EN+) m/e = 220 (M+1). Este nitrilo se convirtió en una bencilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 25.5, produciéndose el Compuesto 28.3 (0,141 gramos, 0,632 mmol, 81 %). EM (EN+) m/e = 224 (M+1).

28.4 Se preparó como en el Ejemplo 25.6, a excepción de que se usó el Compuesto 28.3. EM (EN+) m/e = 471 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,56 (m, 2 H), 5,10 (m, 2 H), 6,45 (m, 1 H), 7,10 (m, 5 H), 7,29 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,89 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 8,38 (m, 1 H).

5 Ejemplo 29

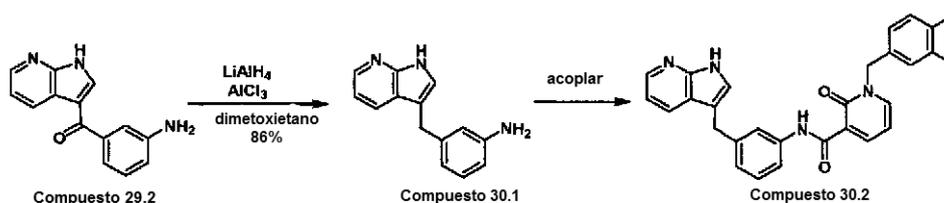


10 **29.1** Se suspendió cloruro de aluminio (17,5 gramos, 131 mmol) en 200 ml de DCM anhidro en atmósfera de nitrógeno y se añadió 7-azaindol (5,16 g, 43,6 mmol). Después de una hora, se añadió cloruro de 3-nitrobenzoilo (24,3 g, 131 mmol) en porciones. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante dos horas, y luego se añadió más cloruro de aluminio (17,5 gramos, 131 mmol) Después de dos días, se enfrió la reacción en un baño de agua con hielo y se añadieron 200 ml de MeOH lentamente, produciéndose un precipitado blanco intenso. Se filtró esto, y se volvió a suspender el precipitado en 500 ml de DCM y se lavó con abundante HCl al 2 %. A continuación, se filtró la suspensión y se aisló el Compuesto 29.1 en forma de un sólido de color blanco (8,09 g, 72 %). EM (EN+) m/e = 268 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 7,33 (dd, J = 7,83; 4,89 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,25 (m, 2 H), 8,40 (dd, J = 4,89; 1,47 Hz, 1 H), 8,44 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,56 (dd, J = 7,83; 1,47 Hz, 1 H), 12,84 (m, 1H).

20 **29.2** Se suspendió el Compuesto 29.1 (500 mg, 1,87 mmol) en 20 ml de MeOH y se añadieron 200 mg de Pd al 10 %/C. Se hidrogenó esto (balón de H_2) durante una noche. Se filtró la mezcla a través de Celite, se evaporó el filtrado, dando el Compuesto 29.2 en forma de un sólido de color amarillo claro (520 mg, cuant.). EM (EN+) m/e = 238 (M+1).

25 **29.3** Se preparó como en el Ejemplo 15.4. EM (EN+) m/e = 485 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 5,29 (m, 2 H), 6,69 (dd, J = 7,34; 6,36 Hz, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,30 (dd, J = 7,83; 4,89 Hz, 1 H), 7,48 (m, 4 H), 7,82 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 8,32 (dd, J = 6,85; 1,96 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 4,40 Hz, 1 H), 8,49 (dd, J = 6,85; 2,45 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 12,14 (m, 1 H), 12,66 (m, 1 H).

30 Ejemplo 30

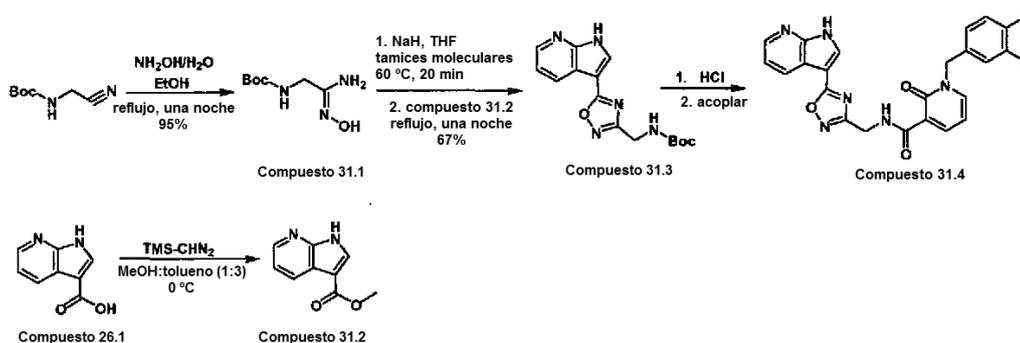


35 **30.1** Se enfrió una suspensión de hidruro de litio y aluminio 1,0 M (1,74 ml, 1,74 mmol) en 8 ml de dimetoxietano anhidro en un baño de agua con hielo en atmósfera de nitrógeno, y se añadió lentamente cloruro de aluminio (0,45 g, 3,38 mmol). A continuación, se añadió lentamente una solución del Compuesto 29.2 (200 mg, 0,84 mmol) en 30 ml dimetoxietano anhidro. Después de ~10 minutos, se retiró la reacción del baño de agua con hielo, se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se interrumpió la reacción con 10 ml de agua y se extrajo con DCM dos veces. Se secaron las capas de DCM combinadas sobre sulfato sódico y se concentraron, dando el Compuesto 30.1 (162 mg, 86 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (EN+) m/e = 224 (M+1).

40 **30.2** Se preparó como en el Ejemplo 15.4. EM (EN+) m/e = 471 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 4,05 (m, 2 H), 5,26 (m, 2 H), 7,04 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,24 (t, J = 7,34 Hz, 1 H), 7,48 (m, 5 H), 7,98 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 4,89 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 6,85; 1,47 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 6,85; 1,96 Hz, 1H), 11,70 (m, 1 H), 11,92 (m, 1H).

45

Ejemplo 31



5 **31.1** Se disolvieron *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-aminoacetonitrilo (4 g, 25,6 mmol) en 10 ml de etanol y se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % (2,36 ml, 38,4 mmol). Se calentó la reacción a 80°C durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío y se extrajo el residuo con DCM. Se secaron las capas de DCM combinadas sobre sulfato sódico y se evaporaron, produciéndose el **Compuesto 31.1** (4,62 g, 95 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 1,37 (m, 9 H) 3,48 (d, $J = 6,36$ Hz, 2 H) 5,22 (m, 2 H) 6,94 (t, $J = 5,87$ Hz, 1 H) 8,97 (m, 1 H).

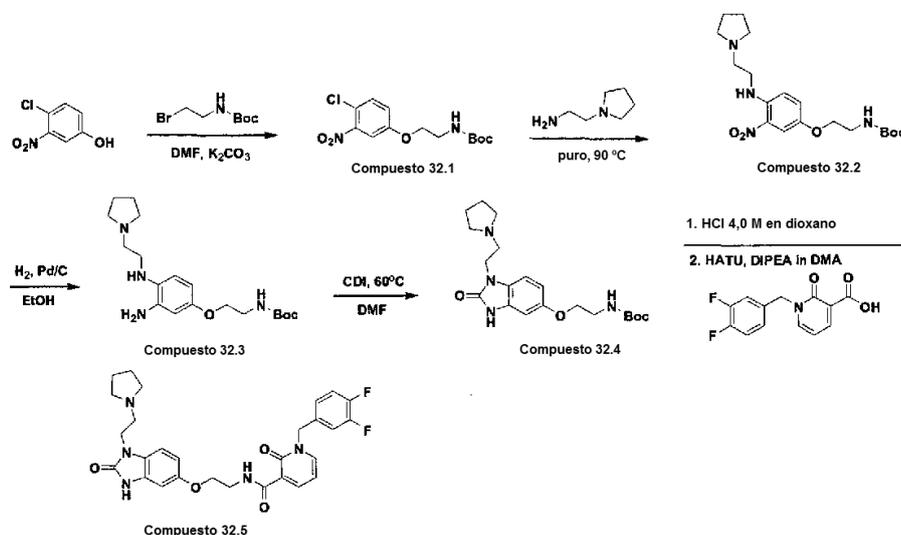
10 **31.2** Se suspendió el **Compuesto 26.1** (0,81 g, 5 mmol) en una mezcla de MeOH y tolueno (10 ml, 1:3) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió una solución de (trimetilsilil)diazometano 2 M en hexanos (3 ml, 6 mmol) gota a gota. Luego se retiró la reacción del baño de agua con hielo, se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se evaporó la reacción y se coevaporó con DCM un par de veces, dando el **Compuesto 31.2** (785 mg). EM (EN+) m/e = 177 (M+1).

20 **31.3** Se disolvió el **Compuesto 31.1** (380 mg, 2 mmol) en 15 ml de THF seco que contenía tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,8 g). Se agitó esta mezcla durante 30 minutos. Se añadió hidruro de sodio (84 mg de dispersión al 60 % en aceite, 2,1 mmol) y se calentó la mezcla a 60°C durante 20 minutos. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, y se añadió una solución de **Compuesto 31.2** (0,9 g, 5 mmol) en THF seco. Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 22 horas, se enfrió, se filtró y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía, proporcionando el **Compuesto 31.3** (214 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e = 316 (M+1).

25 **31.4** Se preparó como en el Ejemplo 15.4, pero partiendo del **Compuesto 31.3**. EM (EN+) m/e = 463 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 4,71 (d, $J = 5,87$ Hz, 2 H), 5,23 (m, 2 H), 6,60 (t, $J = 6,85$ Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 8,27 (dd, $J = 6,36; 1,96$ Hz, 1 H), 8,40 (m, 3 H), 8,52 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H), 10,22 (t, $J = 5,87$ Hz, 1 H), 12,83 (m, 1 H).

30

Ejemplo 32



5 **32.1** Se disolvieron 4-cloro-3-nitrofenol (Aldrich, 3,08 gramos, 17,8 mmol) en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida seca y se añadieron Boc-2-aminoetilbromuro (Chem-Impex, 3,94 g, 17,6 mmol) y carbonato potásico (2,45 g, 17,8 mmol). Se calentó la reacción a 60 °C durante 4 horas y luego se inundó con 100 ml de acetato de etilo, se lavó con 50 ml de agua dos veces, con 50 ml de solución de hidróxido sódico 3 N dos veces, se trató con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró al vacío el disolvente orgánico, produciéndose aceite amarillo (2,2 g, 40 %). EM (EN+) m/e = 339 (M+23).

10 **32.2** Se disolvió el Compuesto 32.1 (0,7 g, 2,2 mmol) en *N*-(2-aminoetil)pirrolidina (5,0 g, 44 mmol) y se calentó a 90 °C en un recipiente a presión. Después de 60 horas, se diluyó con 30 ml de diclorometano y se lavó con 25 ml de HCl 0,5 M dos veces, se trató con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente al vacío, produciéndose 0,33 g de mezcla en bruto, que se purificó usando cromatografía de capa fina preparatoria con metanol al 7 % en diclorometano como eluyente. El material seco resultó pesar 56 mg (rendimiento del 6 %). EM (EN+) m/e = 396 (M + 1).

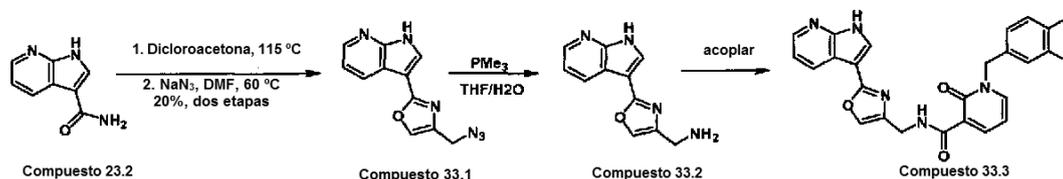
15 **32.3** Se disolvió el Compuesto 32.2 (56 mg, 0,14 mmol) en 3 ml de etanol y se añadió paladio (10 % en peso sobre carbono activado, 15 mg, 0,14 mmol). Se agitó la reacción vigorosamente bajo un balón de H₂ durante 2 horas hasta que la reducción se hubo completado. Luego se filtró la reacción a través de celite y se retiró el disolvente al vacío, produciéndose sólido de color pardo (50 mg, 98 %). EM (EN+) m/e = 366 (M +1).

20 **32.4** El Compuesto 32.4 se preparó a partir del Compuesto 32.3 usando el mismo método descrito en el Ejemplo 15 (15.3). EM (EN+) m/e = 392 (M +1).

32.5 Se acopló el Compuesto 32.4 con ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico con el mismo método descrito en el Ejemplo 15 (15.4).

25 RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄)TM ppm 10,35 (s a, 1H), 8,45 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 2 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 2 Hz), 7,34-7,17 (m, 3H), 7,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,56 (t, 1H, J = 7 Hz), 5,23 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,80-3,76 (m, 4H), 3,60 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,15 (d a, 2H, J = 8 Hz), 2,16 (s a, 2H), 2,00 (d a, 2H, J = 5 Hz).

30 Ejemplo 33



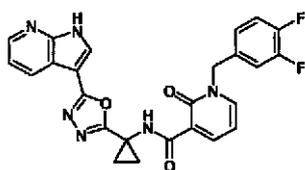
35 **33.1** Se fusionaron el Compuesto 23.2 (1,61 g, 10 mmol) y 1,3-dicloroacetona (3,81 g, 30 mmol) a 115 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de la fusión, se agitó la mezcla durante 1 hora. Luego se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron y se evaporaron las capas orgánicas. Se disolvieron el residuo resultante y azida sódica (1,95 g, 30 mmol) en 30 ml de DMF y se calentó la reacción a 60°C durante 90 minutos. Luego se inundó la reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó esto por cromatografía, dando el Compuesto 33.1 (470 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) m/e = 241 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 4,41 (m, 2 H), 7,26 (dd, J = 7,83; 4,40 Hz, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 8,19 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J = 4,89; 1,47 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 7,83; 0,98 Hz, 1 H), 12,39 (m, 1 H).

45 **33.2** Se disolvió el Compuesto 33.1 (464 mg, 1,93 mmol) en una mezcla de THF y agua (10 ml, 4:1) y se añadió una solución de trimetilfosfina 1,0 M en THF (6,76 ml, 6,76 mmol) con una jeringa. Se agitó la reacción durante 40 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se evaporó esto, se coevaporó con tolueno un par de veces, dando el Compuesto 33.2 (765 mg, 1,93 mmol) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 215 (M+1).

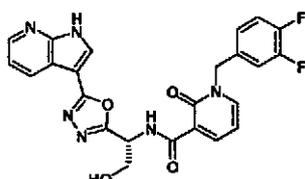
50 **33.3** Se preparó como en el Ejemplo 15.4. EM (EN+) m/e = 462 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 4,46 (d, J = 5,38 Hz, 2 H), 5,21 (m, 2 H), 6,59 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,95 (m, 1 H), 8,16 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 6,85; 2,45 Hz, 1 H), 8,34 (m, 1 H), 8,39 (t, J = 1,96 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,05 (dd, J = 10,27; 4,89 Hz, 1 H), 12,37 (m, 1 H).

55

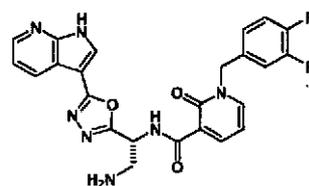
Ejemplos 34-36



Compuesto 34



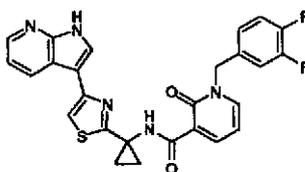
Compuesto 35



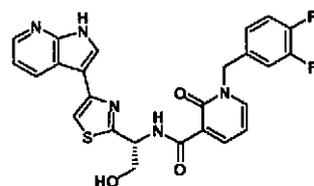
Compuesto 36

- 5 **34** Se prepara como el Compuesto 27.3, pero partiendo de ácido *N*-Cbz-1-amino-ciclopropanocarboxílico en lugar de *N*-Cbz-glicina.
- 35** Se prepara como el Compuesto 27.3, pero partiendo de *N*-Cbz-serina en lugar de *N*-Cbz-glicina.
- 10 **36** Se prepara como el Compuesto 27.3, pero partiendo del ácido 2-benciloxycarbonilamin-3-*tert*-butoxicarbonilamin-propiónico de *N*-Cbz-glicina, seguido de una desprotección final (HCl).

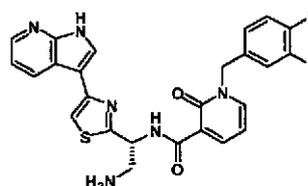
Ejemplos 37-39



Compuesto 37



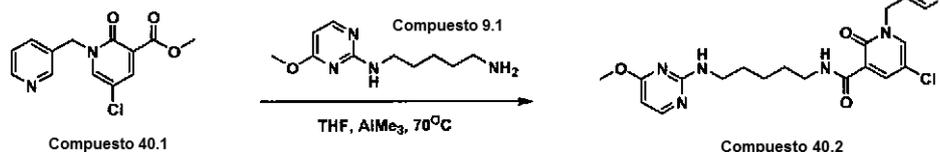
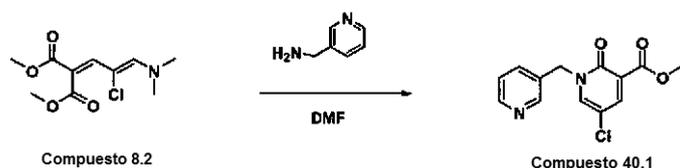
Compuesto 38



Compuesto 39

- 15 **37** Se prepara como el Compuesto 14.4, pero partiendo del éster *tert*-butilico del ácido (1-carbamoil-ciclopropil)-carbámico en lugar de éster *tert*-butilico del ácido carbamoilmetil-carbámico.
- 20 **38** Se prepara como el Compuesto 14.4, pero partiendo del éster *tert*-butilico del ácido (1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-carbámico en lugar de éster *tert*-butilico del ácido carbamoilmetil-carbámico.
- 39** Se prepara como el Compuesto 14.4, pero partiendo del éster bencilico del ácido (2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-carbamoil-etil)-carbámico en lugar de éster *tert*-butilico del ácido carbamoilmetil-carbámico, seguido de una hidrogenólisis final.

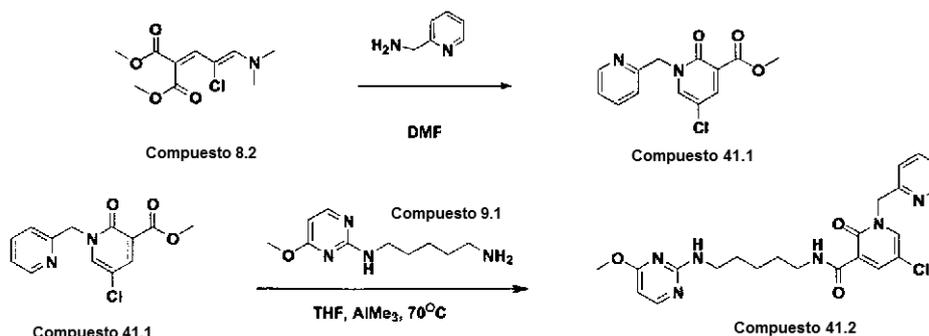
Ejemplo de referencia 40



- 30 **40.1** El Compuesto 40.1 se preparó usando el mismo procedimiento que en el Compuesto 8.3; pero con piridin-3-il-metilamina en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-etilamina, dando el Compuesto 40.1. EM (EN+) m/e = 279 (M+1).
- 40.2** Al vial de 2 dracmas de Compuesto 40.1, se añadió Compuesto 9.1, (42 mg, 0,2 mmol) y 2 ml de THF seco. Se agitó la mezcla vigorosamente, proporcionando una solución homogénea. A esta mezcla, se añadió AIme₃ (0,2 ml,
- 35

2,0 M en tolueno). Se tapó el vial y se agitó a 65 °C durante 16 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con 1 ml de HCl (4,0 M en agua). Se concentró el disolvente usando GeneVac HT-12. Se disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó usando HPLC (fase inversa), dando el Compuesto 40.2. EM (EN+) m/e = 456,9 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) ppm 1,1-1,5 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,3-6,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,8-8,0 (m, 4H), 8,25 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,50 (m, 1H).

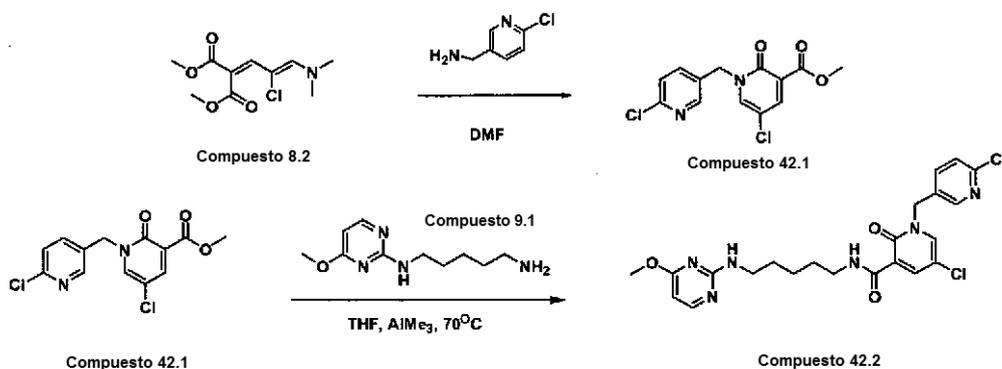
Ejemplo de referencia 41



10 **41.1** El Compuesto 41.1 se preparó usando el mismo procedimiento que en el Compuesto 8.3; pero con piridin-2-ilmetilamina en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-etilamina, dando el Compuesto 41.1. EM (EN+) m/e = 279 (M+1).

15 **41.2** El Compuesto 41,2 se preparó usando el mismo procedimiento que en el Compuesto 40.2; pero con éster metílico del ácido 5-cloro-2-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico en lugar de éster metílico del ácido 5-cloro-2-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico, dando el Compuesto 41.2 tras la purificación usando HPLC (fase inversa). EM (EN+) m/e = 456,9 (M+1).

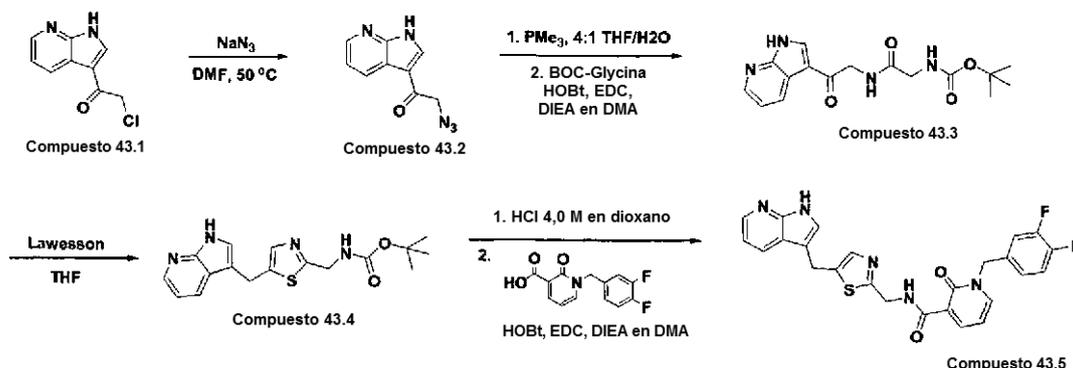
Ejemplo 42



25 **42.1** El Compuesto 42.1 se preparó usando el mismo procedimiento que en el Compuesto 8.3; pero con (6-cloro-piridin-3-il)-etilamina en lugar de 1-(4-cloro-fenil)-etilamina, dando el Compuesto 42.1. EM (EN+) m/e = 313 (M+1).

30 **42.2** El Compuesto 42.2 se preparó usando el mismo procedimiento que en el Compuesto 40.2; pero con éster metílico del ácido 5-cloro-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico en lugar de éster metílico del ácido 5-cloro-2-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico, dando el Compuesto 42.2 tras la purificación mediante HPLC (fase inversa). EM (EN+) m/e = 492 (M+1).

Ejemplo 43



5 **43.1** Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 10.1, a excepción de que se usó cloroacetilbromuro en lugar de cloruro de 5-bromo-pentanoilo. EM (EN+) m/e = 196 (M+1).

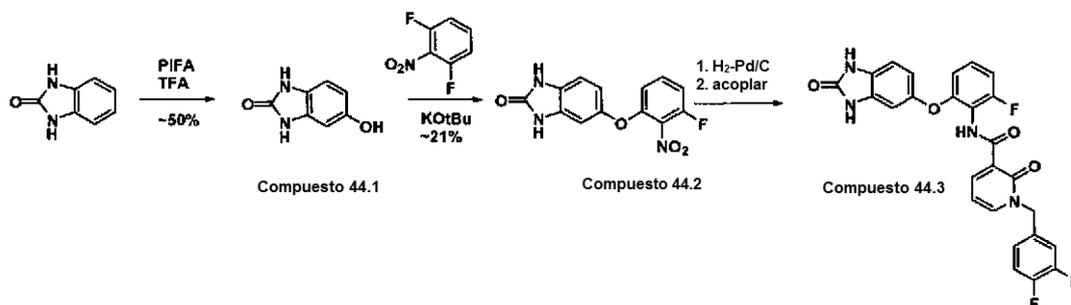
10 **43.2** Se disolvieron el Compuesto 43.1 (1,5 g, 7,69 mmol) y azida sódica (1,5 g, 23 mmol) en *N,N*-dimetil-formamida (38 ml) y se calentó a 50°C . Después de 30 minutos, se completó la reacción y se apagó el calor. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se trató la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, produciéndose el Compuesto 43.2 (1,5 g, 97 %). EM (EN+) m/e = 202 (M+1).

15 **43.3** Se añadieron el Compuesto 43.2 (1,5 g, 7,46 mmol) y 26 ml de trimetilfosfina 1,0 M a la mezcla disolvente de 30 ml de THF y 7,4 ml de agua. Se formaron burbujas y, tras ello, la solución se volvió transparente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se evaporó el disolvente al vacío y se usó el residuo para acoplarlo con Boc-glicina usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 19 (Compuesto 19.4). Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el residuo con columna de sílice usando metanol del 5 al 7 % en diclorometano, produciéndose 0,6 g de sólido (25 %). EM (EN+) m/e = 333 (M+1).

20 **43.4** Se disolvieron el Compuesto 43.3 (0,5 g, 1,5 mmol) y Reactivo de Lawesson (0,38 g, 0,93 mmol) en 10 ml de THF y se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió más Reactivo de Lawesson (0,16 g, 0,4 mmol) y se calentó la reacción a 40°C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno, tras lo que se retiró el disolvente al vacío y se purificó el producto en bruto con columna de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano, produciéndose 0,18 g de sólido blanco (36 %). EM (EN+) m/e = 331 (M+1).

30 **43.5** La desprotección de BOC y el acoplamiento se hicieron como en el Ejemplo 19 (Compuesto 19.4), partiendo del Compuesto 43.4 en lugar de 19.3. Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa. EM (EN+) m/e = 479 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 4,82 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 10,32 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,13 (s, 1H).

Ejemplo 44

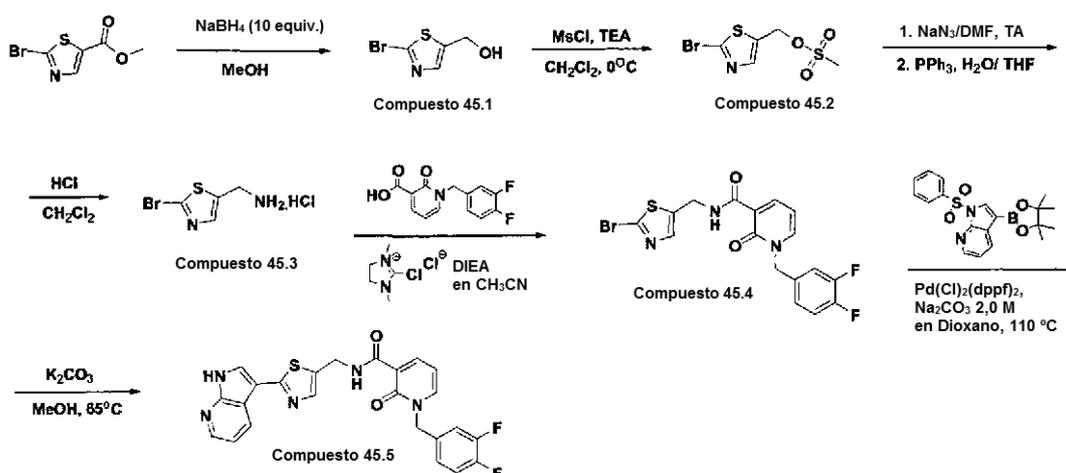


35 **44.1** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7424-7428. El producto se cristalizó en agua, produciéndose un sólido gris oscuro en un rendimiento del 47 %. EM (EN+) m/e = 173 (M+23).

40

- 5 **44.2** Se disolvieron el Compuesto 44.1 (230 mg, 1,53 mmol) y 2,6-difluronitrobenzoceno (252 mg, 1,58 mmol) en 8 ml de DMF seca y se añadieron 1,6 ml de *t*-butóxido de potasio 1 M en THF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche, luego se inundó con 50 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 25 ml de bicarbonato sódico saturado, 25 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó parcialmente a sequedad. Se volvió a suspender el sólido en 5 ml de THF seco y se filtró, produciéndose 58 mg de sólido amarillo. Se purificó la solución resultante por cromatografía en columna usando una columna de 15,5 x 2,5 cm y eluyendo con DCM:metanol 95:5, produciéndose 43 mg más de sólido blanquecino. Se combinaron ambos, produciéndose un total de 92 mg (0,318 mmol, 21 %). EM (EN+) m/e = 290 (M+1).
- 10 **44.3** Se disolvió el Compuesto 44.2 (92 mg, 0,318 mmol) en 10 ml de metanol y 5 ml de EtOAc. A esto, se añadió Pd húmedo al 10 %/C (76 mg), y se puso el compuesto bajo un balón que contenía hidrógeno durante dos horas antes de filtrarlo y evaporarlo, produciéndose un sólido beis pálido (79 mg, 0,305 mmol, 96 %). EM (EN+) m/e = 260 (M+1). A continuación, se acopló esto a la piridinona según lo descrito en el Ejemplo 21.4. La purificación mediante HPLC del producto final produjo el Compuesto 44.3 en forma de un sólido de color amarillo pálido (14 mg, 0,0276 mmol, 9 %). EM (EN+) m/e = 507 (M+1).

Ejemplo 45

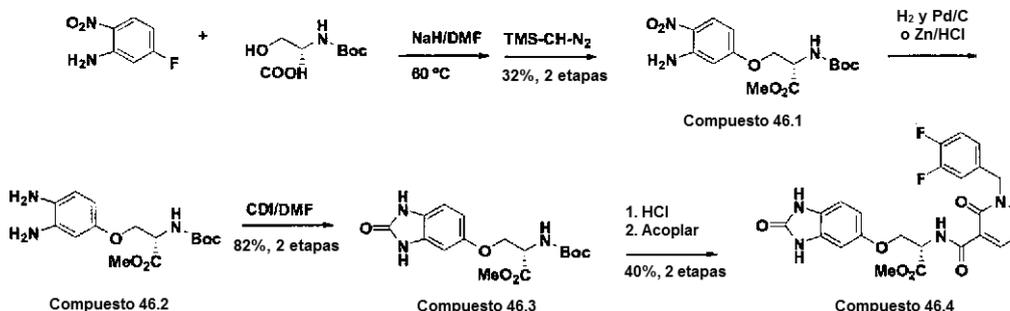


- 20 **45.1** Se disolvieron 2-bromotiazol-5-carboxilato de metilo (Combi-blocks, 4,94 g, 0,023 mol) en 45 ml de metanol y se añadió borohidruro sódico (8,5 g, 0,23 mol) lentamente durante 30 minutos. La reacción se completó tras 1 hora, tras lo que se retiró el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se trató la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se secó, dando sólido amarillo.
- 25 (3,67 g, 86 %). EM (EN+) m/e = 193 (M+1).
- 45.2** Se suspendieron el Compuesto 45.1 (3,67 g, 19 mmol) y trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) en 30 ml de diclorometano, a lo que se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,7 ml, 22 mmol) lentamente en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora y se retiró el disolvente al vacío. Se repartió el producto en bruto entre acetato de etilo y agua, y se trató la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se secó, dando 4,5 g de sólido (rendimiento del 87 %). EM (EN+) m/e = 272 (M+1).
- 30 **45.3** Se disolvieron el Compuesto 45.2 (4,5 g, 16,6 mmol) y azida sódica (1,18 g, 18,1 mmol) en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo y éter dietílico. Se trató la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se secó al vacío, produciéndose aceite amarillo (3,5 g, 96 %). EM (EN+) m/e = 220 (M+1). A este aceite amarillo (3,5 g, 16,0 mmol), se añadieron 30 ml de THF, trifenilfosfina (4,2 g, 16,0 mmol) y agua (0,6 ml, 33,3 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvieron el producto en bruto en diclorometano y luego se añadió HCl 4,0 M en *p*-dioxano (4 ml, 16 mmol), y se agitó la reacción durante media hora. Se filtraron los precipitados a través de una frita sinterizada y se lavaron bien con diclorometano y éter dietílico. Se secó el sólido en un horno de vacío durante una hora, produciéndose sólido amarillo claro. EM (EN+) m/e = 195 (M+1).
- 40 **45.4** Se acoplaron el Compuesto 45.3 (1,0 g, 4,35 mmol) y ácido 1-(3, 4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico como en el Ejemplo 1 (Compuesto 1.1) a excepción de que se usó diisopropiletilamina en exceso (3,78 ml, 16,0 mmol). La reacción se completó en 10 minutos y se retiró el disolvente al vacío. Se repartió el residuo en bruto entre NaOH 0,5 N y acetato de etilo, y se trató la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se

filtró y se secó al vacío, produciéndose 1,1 g de sólido (63 %). EM (EN+) m/e = 441 (M+1).

5 **45.5** Se disolvieron el Compuesto 45.4 (0,1 g, 0,23 mmol), Compuesto 57.3 (0,096 g, 0,25 mmol), carbonato sódico acuoso 2,0 M (0,5 ml, 1,0 mmol) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]paladio (II) y diclorometano (1:1) (0,022 g, 0,027 mmol) en 2 ml de *p*-dioxano y se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 2 horas. Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de capa fina preparatoria usando metanol del 2 al 4 % en diclorometano, produciéndose sólido blanco (45 mg, 32 %). EM (EN+) m/e = 619 (M+1). Se desprotegió el sólido puro (45 mg, 0,07 mmol) usando carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol) en 2 ml de metanol a temperatura de reflujo durante una hora. Se evaporó el disolvente al vacío y se purificó el producto en
10 bruto mediante cromatografía de capa fina preparatoria usando metanol al 4 % en diclorometano, obteniéndose sólido blanco (17 mg, 50 %). EM (EN+) m/e = 478 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 4,71 (d, J = 5,87 Hz, 2 H), 5,19 (m, 2 H), 6,60 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,42 (m, 2 H), 7,68 (m, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 8,47 (m, 1 H), 10,08 (m, 1 H), 12,21 (m, 1 H).

15 Ejemplo 46



20 **46.1** Se disolvieron serina protegida con *N*-Boc (1,337 g, 6,51 mmol) y 5-fluoro-2-nitroanilina (1,010 g, 6,47 mmol) en 20 ml de DMF seca, a lo que se añadió hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (0,573 g, 14,3 mmol). Se agitó la solución de color rojo oscuro durante una noche a temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante un día. A continuación, se evaporó la reacción a sequedad, se suspendió en 50 ml de agua y se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. Se acidificó la capa acuosa (que contenía producto) con NaHSO₄ 1 M y después se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. Se aclararon estos extractos combinados con 50 ml de salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico
25 y se evaporaron a sequedad, produciéndose un sólido de color amarillo (1,539 g, 70 %) que se usó sin purificación adicional. Se disolvieron este en 20 ml de tolueno y 3 ml de metanol a lo que luego se añadió TMS-diazometano 2 M en hexano (3 ml, 6 mmol). A continuación, se evaporó la reacción a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciéndose el Compuesto 46.1 (0,516 g, 1,45 mmol) en un rendimiento del 32 %. EM m/e = 378 (M+23).

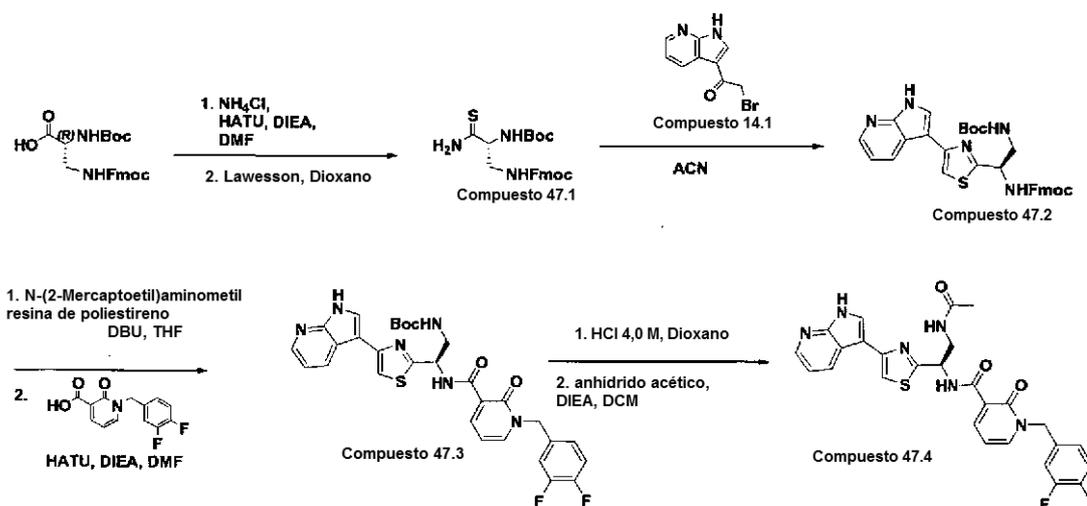
30 **46.2** Se disolvió el Compuesto 46.1 (0,514 g, 1,45 mmol) en una mezcla de 15 ml de metanol y 15 ml de EtOAc, se añadió Pd húmedo al 10 %/C (0,317 g), y se hidrogenó la reacción bajo un balón durante 72 horas. Se filtró la reacción a través de Celite y se evaporó a sequedad, produciéndose el Compuesto 46.2 en forma de una espuma oscura negruzca (0,451 g, 1,39 mmol) que se usó sin purificación adicional. EM m/e = 348 (M+23).

35 **46.3** Se disolvió el Compuesto 46.2 (0,451 g, 1,39 mmol) en 10 ml de DMF seca, y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,24 g, 1,48 mmol). Después de dos horas, se inundó la reacción con 50 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 25 ml de agua, 2 x 25 ml de bicarbonato sódico saturado, 25 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, produciéndose el Compuesto 46.3 en forma de un sólido de color pardo (0,397 g, 1,13 mmol)
40 en rendimiento del 82 %. EM m/e = 374 (M+23).

46.4 El Compuesto 46.4 se preparó de manera análoga al Ejemplo 21.4, pero partiendo del Compuesto 46.3 en lugar del Compuesto 21.3. EM (EN+) m/e = 499 (M+1).

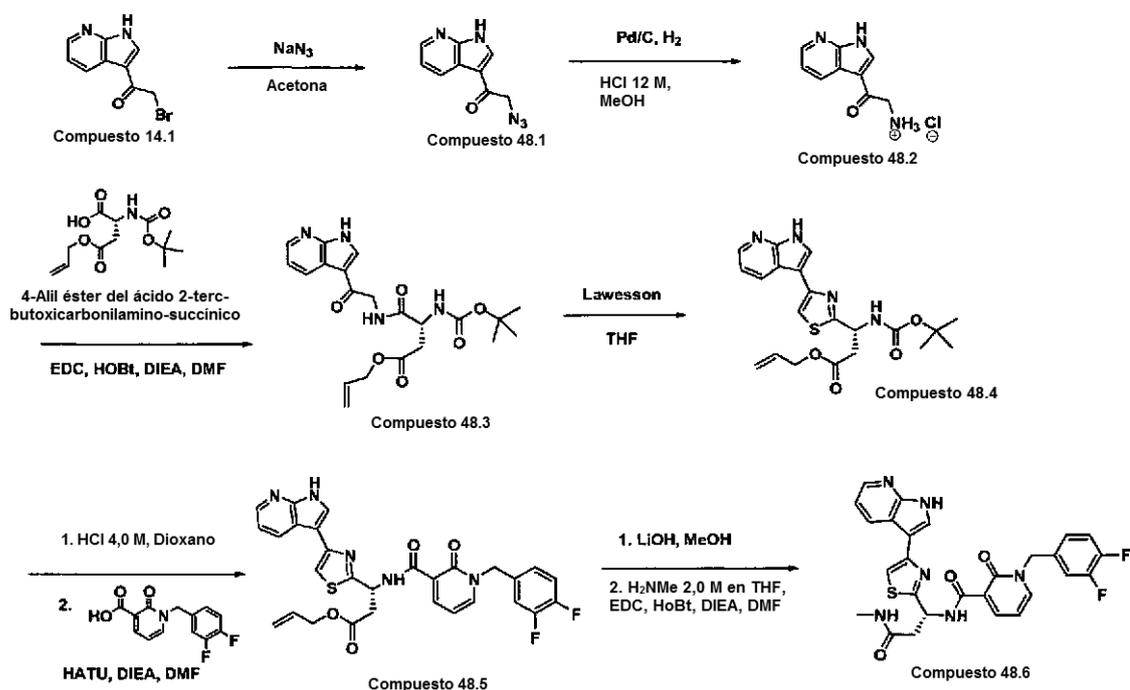
45

Ejemplo 47



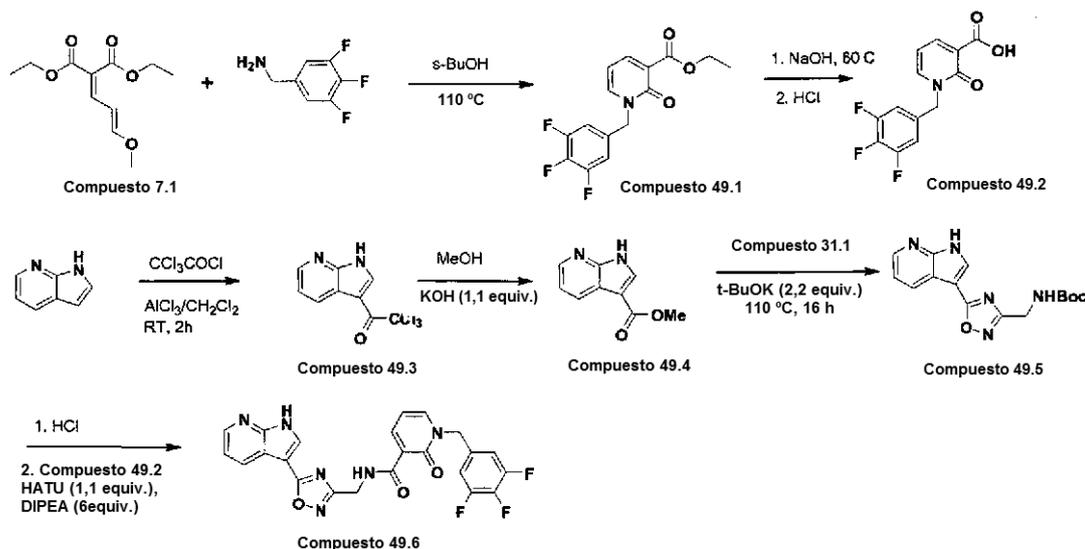
- 5 **47.1** Se disolvieron ácido (D)-2-*terc*-butoxicarbonilamin-3-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico (3,50
gramos, 8,21 mmol) en DMF (41 ml), se enfrió hasta 0 °C, se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-tetrametiluronio (4,06 gramos, 10,67 mmol) seguido de diisopropiletilamina (4,3 ml, 24,64 mmol) y luego
10 cloruro de amonio (0,878 gramos, 16,41 mmol). Se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, se
inundó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró
y se concentró. Se añadieron Reactivo de Lawesson, *p*-dioxano (41 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se calentó la
reacción a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH
al 3 % en diclorometano), produciéndose el Compuesto 47.1 (2,04 gramos, 4,62 mmol). EM (EN+) *m/e* = 464
(M+Na).
- 15 **47.2** Se disolvieron el Compuesto 47.1 (0,5 gramos 1,13 mmol) y el Compuesto 14.1 (0,271 gramos, 1,13 mmol) en
acetronitrilo (6 ml) y se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en acetato
de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, produciéndose
el Compuesto 47.2 (0,465 gramos, 0,799 mmol). EM (EN+) *m/e* = 481 (M-Boc).
- 20 **47.3** Se disolvió el Compuesto 47.2 (0,465 gramos, 0,799 mmol) en tetrahidrofurano y se colocó en un reactor de
resina con tapón a rosca que contenía resina de *N*-(2-mercaptoetil)aminometil-poliestireno (6,24 gramos), y luego se
añadió DBU (60 µl, 0,399 mmol). Se purgó el reactor con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5
horas. Se recogió la solución de resina y se lavó la resina con tetrahidrofurano y metanol. Se concentraron las capas
orgánicas combinadas y se mezclaron con el Compuesto 20.2 (0,212 gramos, 0,799 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-
25 (7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,334 gramos, 0,879 mmol). Se añadió *N,N*-dimetilformamida
(4 ml) seguida de diisopropiletilamina (0,487 ml, 2,79 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30
minutos y luego se inundó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,1M, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se
secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 47.3 (0,440 gramos, 0,725 mmol).
EM (EN+) *m/e* = 607 (M+H).
- 30 **47.4** Se disolvió el Compuesto 47.3 (0,340 gramos, 0,5 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió HCl 4,0 M en *p*-
dioxano (5 ml). Se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró. Se disolvieron
una pequeña cantidad de este sólido (~50 mg) en diclorometano (0,5 ml), se añadieron diisopropiletilamina (86 µl,
0,5 mmol) seguida de anhídrido acético (9 µl, 0,1 mmol), se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10
35 minutos y luego se concentró. Se disolvió el residuo en metanol y se purificó por HPLC prep, produciéndose el
Compuesto 47.4 (0,008 gramos, 0,015 mmol). EM (EN+) *m/e* = 549 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm
1,77 (s, 3 H), 3,54 (m, 1 H), 3,78 (m, 1 H), 5,26 (d, *J* = 4,89 Hz, 2 H), 5,52 (m, 1 H), 6,61 (dd, *J* = 13,69; 6,85 Hz, 1
H), 7,15 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,78 (m, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 8,27 (m, 2 H), 8,39 (m, 1
H), 8,64 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 10,49 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 11,99 (s, 1 H).
- 40

Ejemplo 48



- 5 **48.1** Se mezcló el Compuesto 14.1 (4,18 gramos, 17,50 mmol) con azida sódica (1,71 gramos, 26,25 mmol), se suspendió en acetona (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de un embudo de vidrio sinterizado mediano y se retiró el disolvente, produciéndose el Compuesto 48.1 (3,50 gramos, 17,39 mmol). EM (EN+) m/e = 202 (M+H).
- 10 **48.2** Se suspendieron el Compuesto 48.1 (0,386 gramos, 1,92 mmol) y paladio sobre carbono (50 miligramos de tipo E101 NE/W húmedo de Degussa) en metanol (10 ml), se añadió HCl 12 N (0,243 ml) y se puso la mezcla en un agitador Parr a 20 psi (137,89 kPa) durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite, se coevaporó con IPA, se suspendió con éter dietílico y se filtró, produciéndose el Compuesto 48.2 en forma de una torta blanca (2,22 gramos, 0,895 mmol). EM (EN+) m/e = 176 (M+H).
- 15 **48.3** Se disolvieron Compuesto 48.2 (2,22 gramos, 8,95 mmol), 4-aliléster de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-succínico (2,44 gramos, 8,95 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2,23 gramos, 11,64 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,78 gramos, 11,64 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (45 ml), y se añadió diisopropiletilamina (8 ml, 44,75 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas, se inundó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,1M, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, produciéndose el Compuesto 48.3 (2,98 gramos, 6,92 mmol). EM (EN+) m/e = 330 (M-Boc).
- 20 **48.4** Se disolvieron el Compuesto 48.3 (2,98 gramos, 6,92 mmol) y Reactivo de Lawesson (2,80 gramos, 6,92 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 5 % en diclorometano), produciéndose el Compuesto 48.4 (2,75 gramos, 6,42 mmol). EM (EN+) m/e = 429 (M+H).
- 25 **48.5** Se disolvió el Compuesto 48.4 (2,65 gramos, 6,18 mmol) en diclorometano (31 ml) y HCl 4,0 M, y se añadió *p*-dioxano (20 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. Se añadió a este residuo el Compuesto 20.2 (1,64 gramos, 6,18 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,82 gramos, 7,42 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (31 ml) seguida de diisopropiletilamina (5,24 ml, 30 mmol). Se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se inundó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,1 M, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, produciéndose el Compuesto 48.5 (1,21 gramos, 2,1 mmol). EM (EN+) m/e = 576 (M+H).
- 30 **48.6** Se disolvió el Compuesto 48.5 (1,16 gramos, 2,02 mmol) en metanol (10 ml) y se añadió LiOH 2,0 N (2,12 ml, 4,24 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas tras lo que se añadió HCl al 10 % (10 ml) y se concentró la mezcla, se coevaporó con alcohol isopropílico, se disolvieron (en metanol al 10 % en diclorometano), se filtró a través de un embudo de fritta sinterizada mediana, y se concentró. Se combinó este residuo (0,16 gramos, 0,3 mmol) con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (69 miligramos,
- 40

0,36 mmol), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (55 miligramos, 0,36 mmol) y se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Se añadió metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (0,375 ml, 0,75 mmol) seguida de diisopropiletilamina (0,261 ml, 1,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se inundó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,1 M, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. Este residuo se purificó por prep. HPLC, produciéndose el Compuesto 48.6 (33 miligramos, 0,05 mmol). EM (EN+) m/e = 549 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,53 (d, J = 4,40 Hz, 3 H), 2,88 (s, 2 H), 5,22 (d, J = 5,87 Hz, 2 H), 5,69 (m, 1 H), 6,59 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,89 (m, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 8,24 (m, 2 H), 8,30 (m, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 10,51 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 12,12 (s, 1H).

10 Ejemplo 49

15 **49.1** El [3-metoxipro-2-eniliden]malonato de dietilo (1,0 g, 4,4 mmol), Compuesto 7.1, se añadió a un vial de 2 dracmas en 2 ml de *s*-BuOH. A la mezcla, se añadió 3,4,5-trifluorobencilamina (0,74 g, 4,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 horas. Cuando la reacción se completó, se retiró el disolvente con el GeneVac HT-12, dando el Compuesto 49.1. EM (EN+) m/e = 312 (M+1).

20 **49.2** Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto 49.1 en bruto, se añadieron 1,1 equivalente de NaOH (solución 3,0 M). Se tapó el vial y se agitó a T.A. durante 3 h. Se interrumpió la reacción con 1,1 equivalentes de HCl (solución 3,0 M). Se filtró el sólido y se lavó con agua tres veces. EM (EN+) m/e = 284 (M+1).

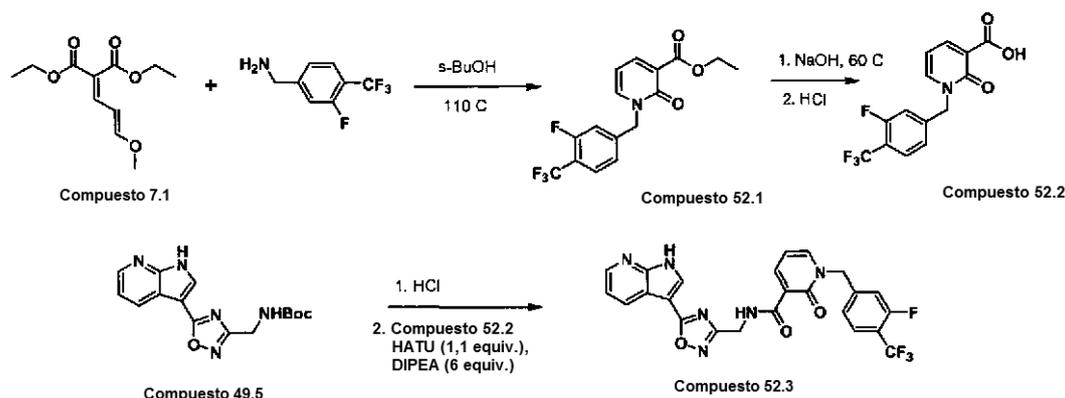
25 **49.3** A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió 7-azaindol (15 g, 127 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂. A esto, se añadió AlCl₃ (35 g, 2 equiv.) y se agitó a T.A. durante 30 minutos seguido de la adición de cloruro de tricloro-acetilo (23,45 g, 128 mmol) lentamente a T.A.. Después de 2 h, se interrumpió la reacción con agua. Se filtró el sólido y se lavó con agua tres veces. EM (EN+) m/e = 264 (M+1).

30 **49.4** Al matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía Compuesto 49.3, se añadió MeOH (100 ml) y se agitó la reacción para disolver el sólido. Después de 30 minutos, se añadió KOH (solución al 20 %, 1,1 equivalentes) y se agitó la reacción durante 3 h. Se interrumpió la reacción con HCl (1,1 equiv.) y se usó acetato de etilo para hacer el tratamiento. La eliminación del acetato de etilo proporcionó un sólido. EM (EN+) m/e = 177 (M+1).

35 **49.5** A un matraz de fondo redondo (500 ml) se añadió Compuesto 49.4 en dioxano (200 ml) y *s*-BuOH (200 ml). A esto, se añadieron Compuesto 31.1 (1 equivalente) y *t*-BuOK (2,2 equivalentes). Se calentó la reacción a reflujo a 110 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción y se añadió agua hasta que apareció la precipitación. Se filtró el sólido y se comprobó mediante HPLC. EM (EN+) m/e = 316 (M+1).

40 **49.6** A un vial de 10 dracmas que contenía Compuesto 49.5 (0,4 mmol), 2 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de MeOH, se añadieron 6 equivalentes de HCl (4,0 M en dioxano). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en 2 ml de DMA (dimetilacetamida). A esto, se añadieron Compuesto 49.2 y DIPEA (6 equiv.) seguidos de HATU (1,1 equiv.): hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1-3,3-tetrametiluronio. Se agitó la reacción a T.A. durante 2 h. Se concentró el disolvente usando el GeneVac HT-12. Se disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó mediante HPLC (fase inversa), dando el Compuesto 49.6. EM (EN+) m/e = 481 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM 4,72 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,63 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 8,28 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,41 (m, 3H), 8,54 (d, J = 3 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), 12,84 (s,

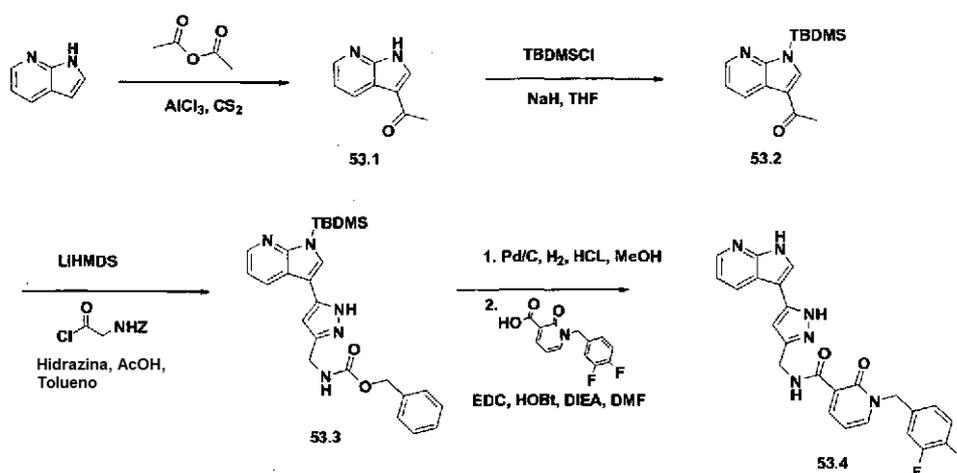
Ejemplo 52



- 5 **52.1** Se añadió el [3-metoxipro-2-eniliden]malonato de dietilo (1,0 g, 4,4 mmol), Compuesto 7.1, a un vial de 2 dracmas en 2 ml de s-BuOH. A la mezcla, se añadió 3-fluoro-4-trifluorometilbenzilamina (0,74 g, 4,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 horas. Cuando la reacción se completó, se retiró el disolvente con el GeneVac HT-12, dando el Compuesto 52.1. EM (EN+) m/e = 344 (M+1).
- 10 **52.2** Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto 52.1 en bruto, se añadieron 1,1 equivalente de NaOH (solución 3,0 M). Se tapó el vial y se agitó a T.A. durante 3 h. Se interrumpió la reacción con 1,1 equivalentes de HCl (solución 3,0 M). Se filtró el precipitado y se lavó con agua tres veces. EM (EN+) m/e = 316 (M+1).
- 15 **52.3** A un vial de 10 dracmas que contenía el Compuesto 49.5 (0,17 mmol) y 2 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de MeOH, se añadieron 6 equivalentes de HCl (4,0 M en dioxano). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 3 h. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en 2 ml de DMA. A esto, se añadieron Compuesto 52.2 (0,1 mmol) y DIPEA (6 equiv.) seguidos de HATU (1,1 equiv.): hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. Se agitó la reacción a T.A. durante 2 h. Se concentró el disolvente con el GeneVac HT-12. Se disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó mediante HPLC (fase inversa), dando el Compuesto
- 20 **52.3**. EM (EN+) m/e = 513 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM 4,64 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,58 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,3-8,4 (m, 3H), 8,47 (s, 1H), 10,12 (t, J = 6 Hz, 1H), 12,76 (s, 1H).

Ejemplo 53

25



- 30 **53.1** Se disolvieron 7-azaindol (1,18 gramos, 10 mmol) en disulfuro de carbono (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió cloruro de aluminio (10 gramos, 75 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 50 °C y se añadió anhídrido acético (2,9 ml, 21,16 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml). Se separaron las capas, se concentró la capa acuosa, se disolvieron en HCl 1 N (25 ml) y se lavó con hexanos. Se basificó la solución con NaOH 4 N a pH 9 y después se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, produciéndose

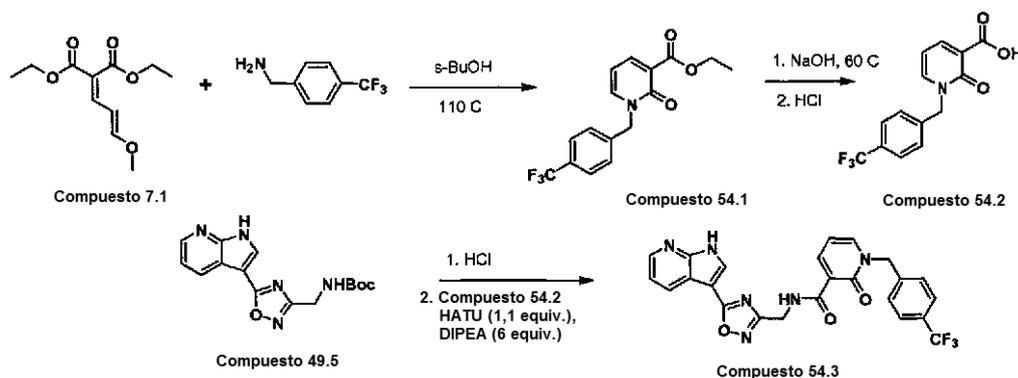
el Compuesto 53.1 (1,06 gramos, 6,62 mmol). EM (EN+) m/e = 161 (M+H).

53.2 Se disolvió el Compuesto 53.1 (1,0 g, 6,24 mmol) en tetrahidrofurano (31 ml), y se añadió hidruro sódico (0,302 gramos, 7,55 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y después se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,941 gramos, 6,24 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota a 0 °C. Después de 15 minutos, se vertió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, produciéndose el Compuesto 53.2 (1,65 gramos, 6,01 mmol). EM (EN+) m/e = 161 (M-TBDMS).

53.3 Se suspendió el Compuesto 53.2 (0,560 gramos, 2,04 mmol) en tolueno (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (2,25 ml) rápidamente y se dejó agitando la mezcla a 0 °C durante 2 minutos, tras lo que se añadió éster bencílico del ácido clorocarbonilmetil-carbámico (2,04 mmol, preparado haciendo reaccionar ácido benciloxi-carbonilamino-acético con reactivo de Vilsmeier) en THF (2 ml). Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 1 minuto, se añadió ácido acético (2 ml) seguido de etanol (10 ml) y, finalmente, de tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió hidrazina (1,1 ml, 34,99 mmol), colocó un condensador de reflujo en la reacción, se agitó durante 30 minutos, se vertió en NaOH 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol 5 % en diclorometano), produciéndose el Compuesto 53.3 (94 miligramos, 0,204 mmol). EM (EN+) m/e = 348 (M-TBDMS).

53.4 Se disolvió el Compuesto 53.3 (0,094 gramos, 0,204 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió una cucharada de paladio sobre carbono (tipo E101 NE/W húmedo de Degussa) seguida de HCl 4,0 M en *p*-dioxano (1 ml). Se puso esta mezcla en un agitador Parr a 40 psi (275,79 kPa) durante 48 horas, se filtró a través de Celite y se concentró. Se mezcló este residuo con Compuesto 20.2 (54 miligramos, 0,204 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (47 miligramos, 0,245 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (38 miligramos, 0,245 mmol), se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,178 ml, 1,02 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se inundó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 53.4 (2,8 miligramos, 0,006 mmol). EM (EN+) m/e = 461 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄), δ ppm 4,60 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 6,49 (m, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 8,69 (d, J = 8,31 Hz, 1 H).

Ejemplo 54



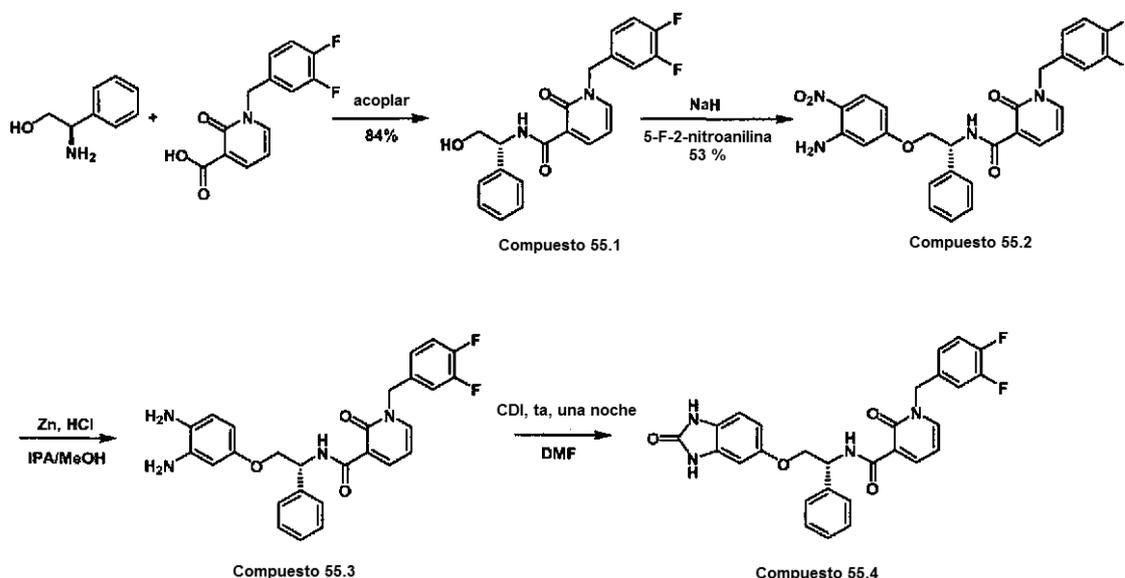
54.1 El [3-metoxipro-2-eniliden]malonato de dietilo (1,0 g, 4,4 mmol), Compuesto 7.1, se añadió a un vial de 2 dracmas en 2 ml de *s*-BuOH. A la mezcla, se añadió 4-trifluorometilbencilamina (0,74 g, 4,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 horas. Cuando la reacción se completó, se retiró el disolvente con el GeneVac HT-12, dando el Compuesto 54.1. EM (EN+) m/e = 326 (M+1).

54.2 Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto 54.1 en bruto, se añadieron 1,1 equivalente de NaOH (solución 3,0 M). Se tapó el vial y se agitó a T.A. durante 3 h. Se interrumpió la reacción con 1,1 equivalentes de HCl (solución 3,0 M). Se filtró el precipitado y se lavó con agua tres veces. EM (EN+) m/e = 298 (M+1).

54.3 A un vial de 10 dracmas que contenía el Compuesto 49.5 (0,17 mmol) y 2 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de MeOH, se añadieron 6 equivalentes de HCl (4,0 M en dioxano). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 3 h. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en 2 ml de DMA. A esto, se añadieron Compuesto 54.2 (0,1 mmol) y DIPEA (6 equiv.) seguidos de HATU (1,1 equiv.): hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. Se agitó la reacción a T.A. durante 2 h. Se concentró el disolvente con el GeneVac HT-12. Se

disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó mediante HPLC (fase inversa), dando el Compuesto 54.3. EM (EN+) m/e = 495 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $^{\text{TM}}$ 4,83 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,69 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,56 (t, J = 6 Hz, 2H).

5

Ejemplo 55

10 **55.1** Se acopló D-fenilglicinol (1,03 g, 7,5 mmol) con ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,59 g, 6 mmol, Compuesto 20.2), usando hidruro 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,15 g, 6 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,92 g, 6 mmol) como agente de acoplamiento, y *N,N*-diisopropiletilamina (3,15 ml, 18 mmol) como base en 10 ml de DMF a temperatura ambiente durante una noche. Luego se retiró el disolvente al vacío y se inundó el residuo con acetato de etilo, se aclaró con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó esto mediante cromatografía ultrarrápida, dando el Compuesto 55.1 (1,94 g, 84 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (EN+) m/e = 385 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $^{\text{TM}}$ ppm 3,65 (m, 2 H), 5,01 (m, 2 H), 5,23 (m, 2 H), 6,57 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 7,30 (m, 4 H), 7,45 (m, 2 H), 8,21 (dd, J = 6,85; 2,45 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1 H), 10,26 (d, J = 7,83 Hz, 1 H).

20

25 **55.2** Se disolvió el Compuesto 55.1 (1,93 g, 5,02 mmol) en 20 ml de DMF seca y se añadió hidruro sódico (0,81 g, 5,17 mmol) seguido de 5-fluoro-2-nitroanilina (0,23 g, 5,77 mmol). Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . Luego se retiró el disolvente al vacío y se inundó el residuo con acetato de etilo, se aclaró con hidróxido sódico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta obtenerse un aceite de color rojo. Se purificó esto mediante cromatografía ultrarrápida, dando el Compuesto 55.2 (1,373 g, 53 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (EN+) m/e = 521 (M+1).

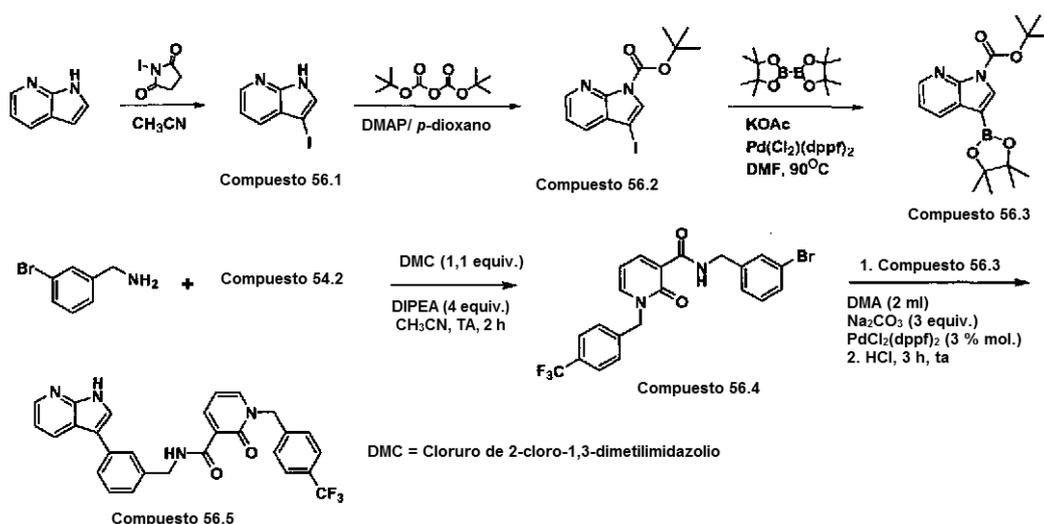
25

30 **55.3** Se disolvió el Compuesto 55.2 (0,72 g, 1,38 mmol) en 20 ml alcohol isopropílico y 10 ml de MeOH, y se añadió HCl 1 N (13,8 ml, 13,8 mmol), luego polvo de Zn (1,8 g, 27,7 mmol). Después de dos horas, se añadieron 100 ml de bicarbonato sódico saturado y 80 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla vigorosamente y se produjo un precipitado intenso. Se filtró esto a través de Celite y se aclaró el Celite con más acetato de etilo. Se separó la capa orgánica del filtrado combinado y luego se aclaró con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, obteniéndose 0,75 g del Compuesto 55.3 en forma de un aceite de color pardo. EM (EN+) m/e = 491 (M+1).

35

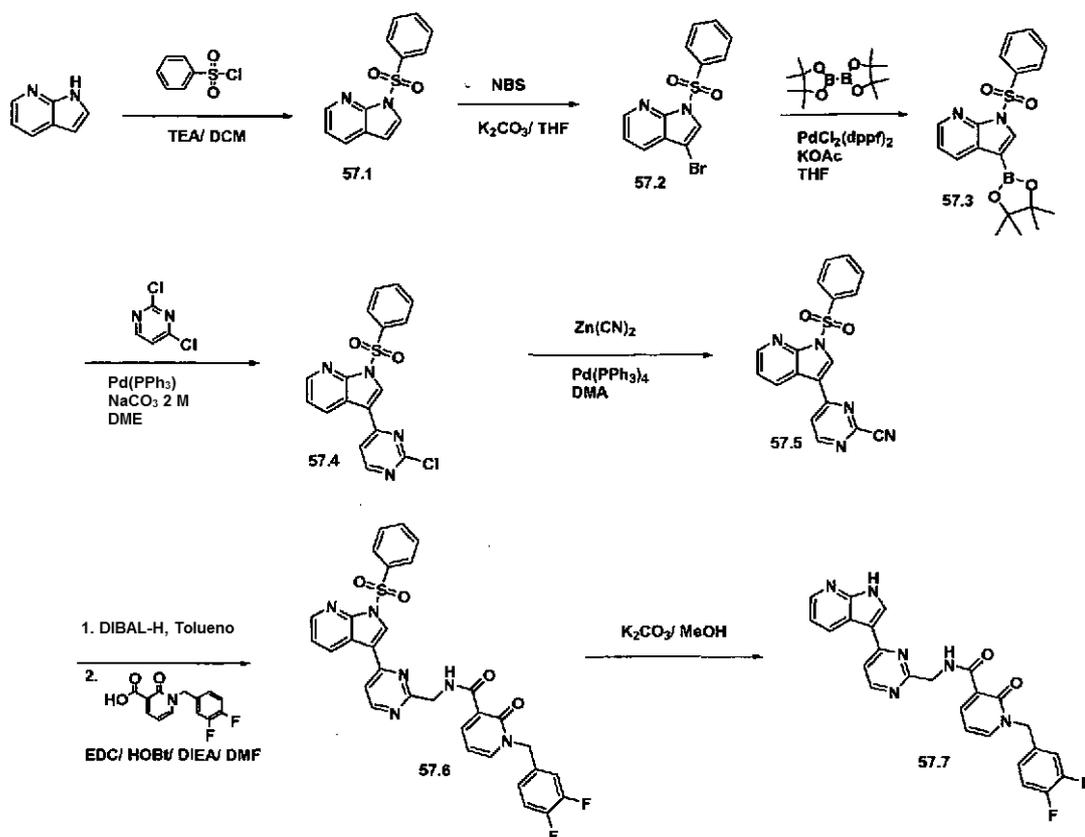
40 **55.4** Se hizo reaccionar el Compuesto 55.3 con 1,1'-carbonil-diimidazol según lo descrito en el Ejemplo 15.3. El Compuesto 55.4 se obtuvo en forma de un polvo rojo tras la purificación mediante HPLC inversa. EM (EN+) m/e = 517 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $^{\text{TM}}$ ppm 4,22 (m, 2 H), 5,23 (dd, J = 22,01; 14,18 Hz, 2 H), 5,37 (m, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 6,58 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,37 (m, 7 H), 8,22 (dd, J = 6,36; 1,96 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J = 6,85; 1,96 Hz, 1 H), 10,37 (m, 1 H), 10,44 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,51 (m, 1 H).

Ejemplo 56



- 5 **56.1** Se disolvieron 7-azaindol (5,33 g, 0,045 mol) en 30 ml de acetonitrilo y se añadió *N*-yodosuccinimida (11,18 g, 0,050 mol). Se formaron precipitados blancos inmediatamente y se filtraron a través de una fritta sinterizada, luego se lavaron con una cantidad abundante de acetonitrilo y se secaron en el horno de vacío durante una noche. EM (EN+) m/e = 246 (M+1).
- 10 **56.2** Se disolvieron yodo-azaindol (11,0 g, 0,045 mol) en 300 ml de *p*-dioxano, y se añadieron 10,8 g de dicarbonato di-*t*-butilo (0,049 mol) y 0,5 g de 4-dimetilaminopiridina (0,004 mol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche, cuando la reacción se completó. Se evaporó el disolvente a sequedad y se extrajo el sólido residual con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua dos veces. Se trató la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando 15 g de sólido. EM (EN+) m/e = 345 (M+1).
- 15 **56.3** Se disolvieron Boc-yodo-azaindol (Compuesto 56.2, 7,5 g, 0,022 mol), bis(pinacolato)diboro (16,6 g, 0,065 mol), acetato potásico (12,8 g, 0,13 mol) y complejo de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]paladio (II) (1:1) (1,78 g, 0,002 mol) en 80 ml de *N,N*-dimetilformamida y se calentó a 90 °C durante 3 horas. Se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria, se disolvieron el sólido residual en diclorometano, y se purificó mediante purificación en columna ISCO usando acetato de etilo al 15-25 % en hexano (rendimiento del 10 %). EM (EN+) m/e = 345 (M+1).
- 20 **56.4** A un vial de 10 dracmas, se añadió 3-bromobencilamina (2 mmol) en CH₃CN (3 ml). A esto, se añadieron Compuesto 54.2 (2 mmol), DIPEA (4 equiv.) y DMC (1,1 equiv., cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. La retirada del disolvente proporcionó el Compuesto 56.4. EM (EN+) m/e = 466 (M+1).
- 25 **56.5** Al vial de 10 dracmas que contenía Compuesto 56.4, se añadió DMA (2 ml), Na₂CO₃ (3 equiv., solución 2,0 M), Compuesto 56.3 (1 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (3 % molar). Se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Tras eliminar el acetato de etilo, se disolvió el residuo en MeOH (3 ml) en un vial de 10 dracmas, y a esto, se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 4 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente al vacío. Se disolvieron el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó usando HPLC (fase inversa), dando el Compuesto 56.5. EM (EN+) m/e = 503 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) TM 4,60 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,58 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 7 Hz, 1H).
- 30
- 35

Ejemplo 57



5 **57.1** Se disolvieron 7-azaindole (18,18 gramos, 154 mmol) en diclorometano (308 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (21,6 ml, 169 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó la reacción durante una noche dejando que se caliente hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de un embudo de vidrio sinterizado mediano, se lavó el filtrado con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se recrystalizó el residuo en acetato de etilo, produciéndose el Compuesto 57.1
10 (19,76 gramos, 76,5 mmol). EM (EN+) m/e = 259 (M+H).

57.2 Se disolvió el Compuesto 57.1 (19,72 gramos, 76,5 mmol) en tetrahidrofurano (153 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió carbonato potásico (12,67 gramos, 91,66 mmol) seguido de *N*-bromosuccinimida (15 gramos, 84,02). Se agitó la reacción durante una noche y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se inactivó con agua (100 ml),
15 se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 30 % en diclorometano), produciéndose el Compuesto 57.2 (4,7 gramos, 13,94 mmol). EM (EN+) m/e = 337 (M).

57.3 Se mezcló el Compuesto 57.2 (4,63 gramos, 13,73 mmol) con bis(pinacolato)diboro (3,90 gramos, 15,24 mmol), acetato potásico (4,07 gramos, 41,46 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno-paladio (1,12 gramos, 1,37 mmol), se añadió tetrahidrofurano (70 ml) y se calentó la mezcla a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 21 horas. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-2 % en diclorometano), produciéndose el Compuesto 57.3 (4,15 gramos, 10,80 mmol). EM (EN+) m/e = 385 (M+H).
20

57.4 Se disolvieron el Compuesto 57.3 (1,5 gramos, 3,9 mmol), 2,4-dicloro-pirimidina (0,756 gramos, 5,07 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,451 gramos, 0,39 mmol) en dimetoxietano (20 ml) y se añadió carbonato sódico 2 M (6 ml). Se desgasificó la reacción, se purgó con nitrógeno y se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó este residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetona al 3 % en diclorometano), produciéndose el Compuesto 57.4 (0,960 gramos, 2,59 mmol). EM (EN+) m/e = 373 (M+3).
30

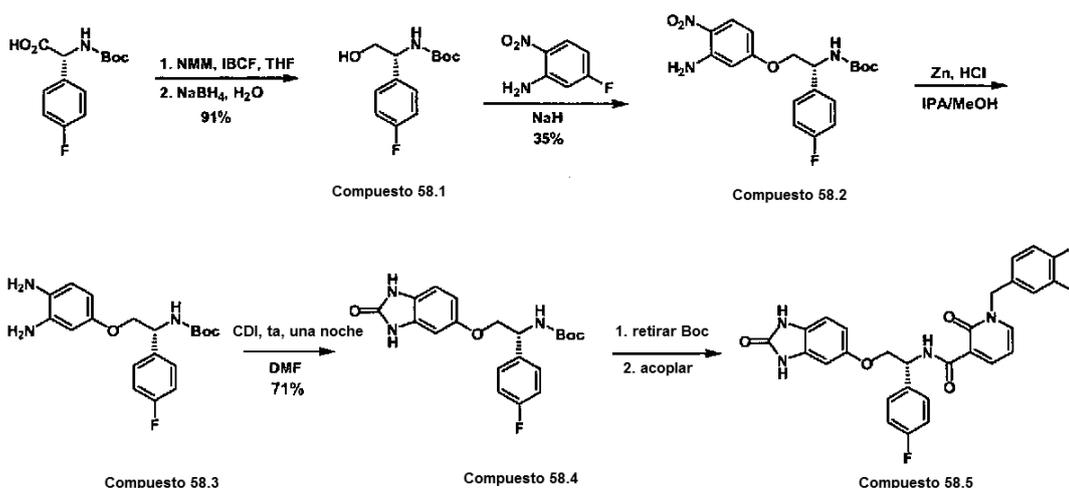
57.5 Se suspendieron el Compuesto 57,4 (0,424 gramos, 1,14 mmol), cianuro de cinc (0,074 gramos, 0,629 mmol) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0,109 gramos, 0,0946 mmol) en dimetilacetamida (6 ml) y se calentó a 140 °C durante 4 horas y luego a 160 °C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se inundó con acetato de
35

etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (acetona al 5 % en diclorometano), produciéndose el Compuesto 57.5 (0,152 gramos, 0,421 mmol). EM (EN+) m/e = 362 (M+H).

- 5 **57.6** Se suspendió el Compuesto 57.5 (0,1 gramos, 0,277 mmol) en tolueno (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M (0,304 ml) gota a gota y se agitó la reacción durante una noche, dejando que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se interrumpió la reacción con una solución saturada acuosa de sal de Rochelle, se filtró a través de Celite, se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se mezcló este residuo con ácido 1-(3, 4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-
- 10 dihidropiridin-3-carboxílico (73 miligramos, 0,277 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (64 miligramos, 0,332 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (51 miligramos, 0,332 mmol), disuelto en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), y se añadió diisopropiletilamina (0,241 ml, 1,39 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se inundó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 57.6 (90,7 miligramos,
- 15 0,148 mmol). EM (EN+) m/e = 613 (M+H).

- 57.7** Se disolvió el Compuesto 57,6 (0,091 gramos, 0,148 mmol) en metanol (1 ml), se añadió carbonato potásico (0,102 gramos, 0,740 mmol) y se sometió la reacción a reflujo durante 30 minutos. Se retiró el metanol y se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC prep, produciéndose el Compuesto 57.7 (6 miligramos, 0,0127 mmol). EM (EN+) m/e = 473 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,77 (d, J = 5,38 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,62 (m, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 5,87 Hz, 1 H), 8,20 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,42 (m, 1 H), 8,63 (m, 2 H), 8,83 (m, 1 H), 10,47 (m, 1 H), 12,43 (s, 1 H).

25 Ejemplo 58



- 30 **58.1** Se enfrió una solución de Boc-4-fluoro-D-fenilglicina (1,08 g, 4 mmol) en 20 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno hasta -30 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (0,44 ml, 4 mmol) seguida de cloroformiato de isobutilo (0,52 ml, 4 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos, se añadió NaBH₄ (0,46 g, 12 mmol) seguido inmediatamente de 1 ml de H₂O. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces se inundó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se aclaró con 1 N bisulfato de sodio, bicarbonato sódico saturado y salmuera, y se evaporó, obteniéndose un aceite incoloro. Se purificó esto por cromatografía sobre gel de sílice,
- 35 dando el Compuesto 58.1 (0,927 g, 91 %) en forma de un aceite incoloro. EM (EN+) m/e = 278 (M+23).

- 58.2** El Compuesto 58.2 se preparó del mismo modo que el Compuesto 55.2 usando el Compuesto 58.1 como material inicial en lugar del Compuesto 55.1. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,5 g, 35 %). EM (EN+) m/e = 414 (M+23).

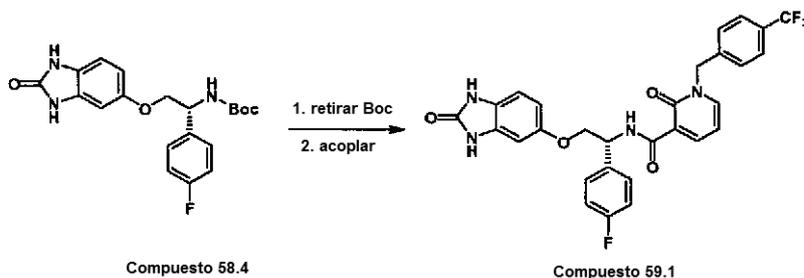
- 40 **58.3** El Compuesto 58,3 se preparó a partir del Compuesto 58.2 usando el mismo método descrito en el Ejemplo 55.3, pero partiendo del Compuesto 58.2 en lugar del Compuesto 55.2. El producto se obtuvo forma de un sólido de color amarillo (0,5 g). EM (EN+) m/e = 384 (M+23).

- 45 **58.4** Se preparó con el mismo método descrito en Ejemplo 55.4, usando EL Compuesto 58.3 en lugar del Compuesto 55.3. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (0,35 g, 71 %). EM (EN+) m/e = 332 (M-Boc). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 1,36 (m, 9 H), 3,97 (m, 2 H), 4,86 (m, 1 H), 6,47 (m, 2 H), 6,76 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,41 (dd, J = 8,80; 5,87 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 10,36 (m, 1 H), 10,47 (m,

1 H).

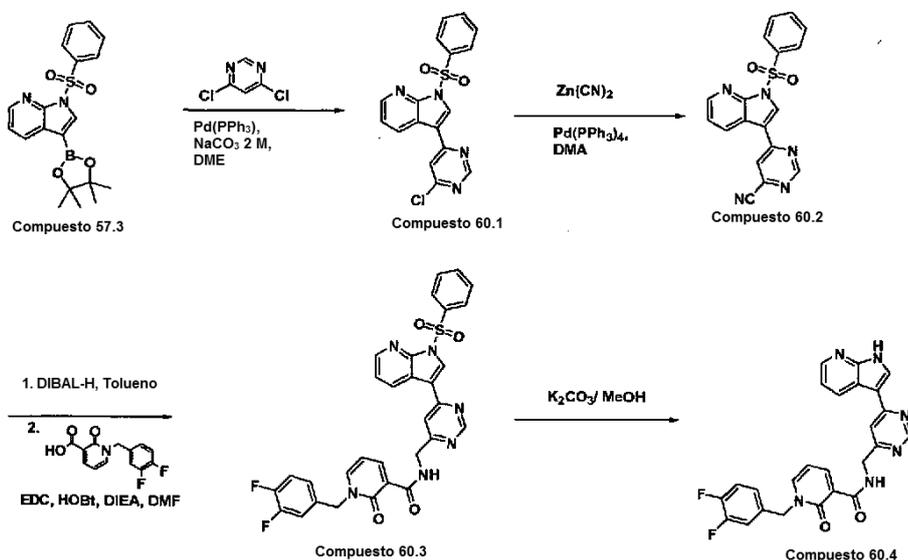
58.5 Se desprotegió el Compuesto 58.4 (0,34 g, 0,878 mmol) con HCl 4 M en dioxano durante 30 minutos y después se evaporó a sequedad. Se acopló la mitad del residuo (0,44 mmol) con Compuesto 20.2 como se ha descrito en el Ejemplo 55.1. El producto final se obtuvo en forma de un polvo blanquecino tras la purificación con cromatografía ultrarrápida. EM (EN+) m/e = 535 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 4,22 (m, 3 H), 5,23 (dd, J = 22,99; 14,67 Hz, 2 H), 5,37 (m, 1 H), 6,51 (m, 2H), 6,58 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,17 (m, 3 H), 7,43 (m, 4 H), 8,22 (dd, J = 6,36; 1,96 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1 H), 10,44 (m, 2 H).

10 Ejemplo 59



59.1 Se preparó con el mismo método descrito en el Ejemplo 58.5, usando ácido 1-(4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Compuesto 49.2) en lugar del Compuesto 20.2. El producto final fue un polvo blanquecino. EM (EN+) m/e = 567 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 4,22 (m, 2 H), 5,35 (m, 3 H), 6,49 (m, 2 H), 6,61 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,17 (t, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,47 (m, 4 H), 7,72 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,24 (dd, J = 6,85; 1,47 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J = 7,34; 1,47 Hz, 1 H), 10,40 (m, 2 H), 10,51 (m, 1 H).

20 Ejemplo 60



60.1 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 57.4, a excepción de que se usó 4,6-dicloro-pirimidina en lugar de 2,4-dicloro-pirimidina (62 %). EM (EN+) m/e = 373 (M+3).

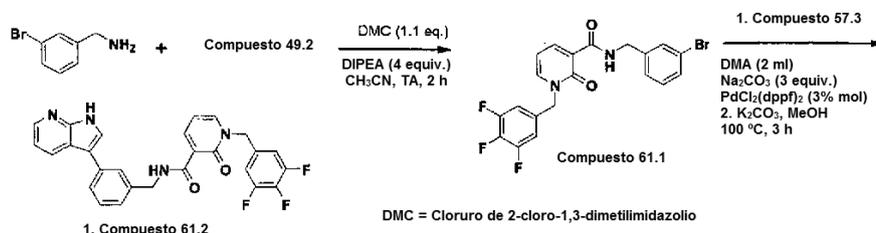
60.2 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 57.5, a excepción de que se usó el Compuesto 60.1 en lugar del Compuesto 57.4 (11 %). EM (EN+) m/e = 362 (M+H).

60.3 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 57.6, a excepción de que se usó el Compuesto 60.2 en lugar del Compuesto 57.5 (14 %). EM (EN+) m/e = 613 (M+H).

60.4 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 57.7, a excepción de que

se usó el Compuesto 60.3 en lugar del Compuesto 57.6 (11 %). EM (EN+) m/e = 473 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4), δ ppm 4,67 (s, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,51 (m, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H), 8,34 (m, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 8,85 (m, 1 H), 8,99 (s, 1 H).

5 Ejemplo 61



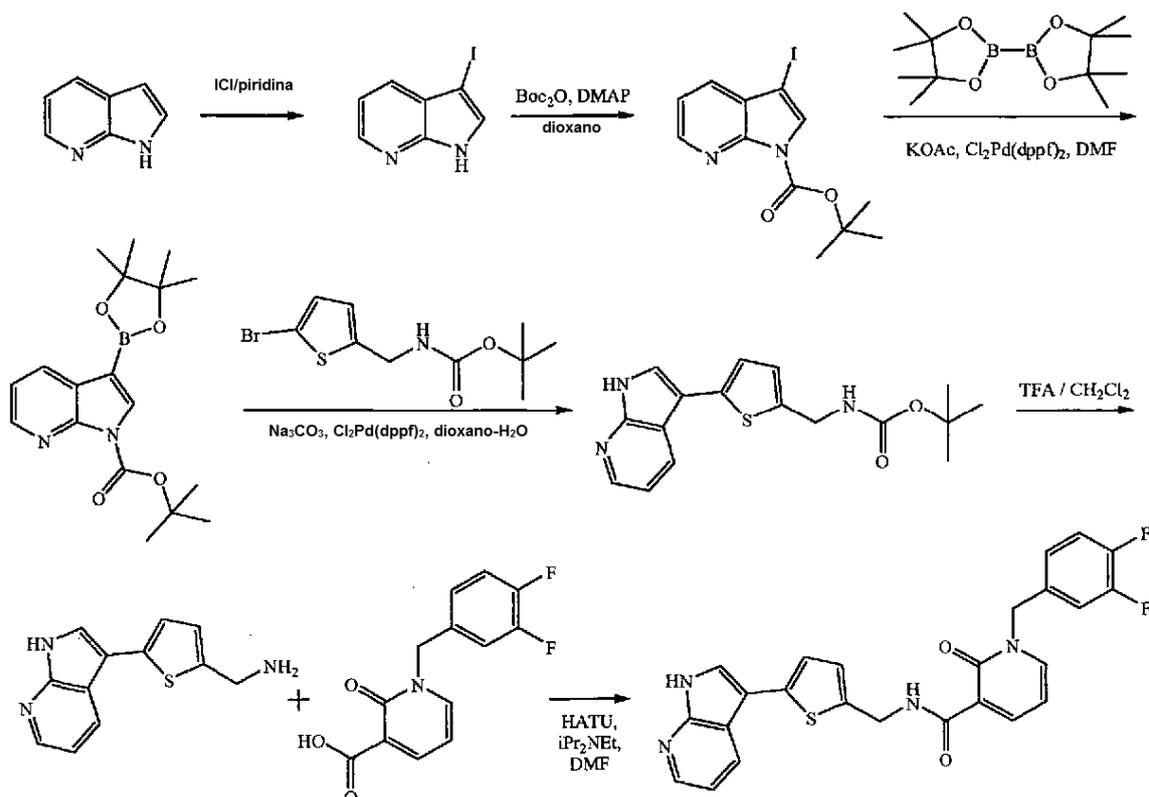
10 **61.1** A un vial de 10 dracmas, se añadió 3-bromobencilamina (2 mmol) en CH_3CN (3 ml). A esto, se añadieron Compuesto 49.2 (2 mmol), DIPEA (4 equiv.) y DMC (1,1 equiv., cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EA. La retirada del disolvente proporcionó el Compuesto 61.1. EM (EN+) m/e = 452 (M+1).

15 **61.2** Al vial de 10 dracmas que contenía Compuesto 61.1, se añadió DMA (2 ml), Na_2CO_3 (3 equiv., solución 2,0 M), Compuesto 57,3 (1 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (3 % molar). Se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EA. Tras eliminar el EA, se disolvió el residuo en MeOH (3 ml) en un vial de 10 dracmas y, a esto, se añadió K_2CO_3 (4 equiv.) y se calentó a 100 °C durante 2-3 horas. Tras refrigerar hasta la T.A., el compuesto precipitó en la solución de reacción. Se filtró el sólido y se lavó con agua para retirar el K_2CO_3 . Se secó el compuesto **61.2** y se comprobó la pureza mediante HPLC y RMN. EM (EN+) m/e = 489

20 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $^{\text{TM}}$ 4,58 (d, J = 6 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,61 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,2-8,3 (m, 3H), 8,41 (d, J = 7 Hz, 1H), 10,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 11,92 (s a, 1H).

Ejemplo 62

25



62.1 [5-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico.

Éster *terc*-butílico del ácido 3-yodo-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxílico.

5 Se disolvieron 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,00 g, 0,0169 mol; Aldrich) en piridina (17 ml, 0,21 mol; Acros) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de 1,00 M de monoclóruo de yodo en cloruro de metileno (18,6 ml; Aldrich) durante 5 min. Después de 15 min, se retiró el baño de refrigeración, y tras otros 30 min se diluyó la solución con 200 ml de acetato de etilo. Se lavó la solución orgánica secuencialmente con cloruro de hidrógeno 1 N e hidróxido sódico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se disolvieron el material en 1,4-dioxano (85 ml, 1,1 mol; Acros) y se trató con di-*terc*-butildicarbonato (4,07 g, 0,0186 mol; Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina (0,216 g, 0,00177 mol; Aldrich). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se destruyó el di-*terc*-butildicarbonato en exceso mediante la adición de *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (1,7 ml, 0,015 mol). Después de agitar durante 30 min, se evaporó la solución a sequedad, se extrajo en acetato de etilo, luego se lavó con HCl diluido y después con NaCl saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título en un rendimiento de 2,03 g (35 %). EM *m/z* = 345,01 (*M*+1). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)TM ppm 8,527 (dd, *J* = 4,8; 1,5 Hz, 1H), 7,796 (s, 1H), 7,717 (dd, *J* = 7,9; 1,5 Hz, 1H), 7,276 (dd, *J* = 7,9; 4,8 Hz, 1H), 1,671 (s, 9H). TLC *R_f* = 0,50 en hexanos/acetato de etilo 3:1.

20 Éster *terc*-butílico del ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxílico.

25 Se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido 3-yodo-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxílico (490 mg, 0,00142 mol), bis(pinacolato)diboro (1,11 g, 0,00436 mol; Aldrich), acetato potásico (0,86 g, 0,0087 mol; Aldrich) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,117 g, 0,000143 mol; Strem) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml, 0,1 mol; Aldrich). Se calentó la reacción en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 2,5 h. Se evaporó la reacción a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciéndose el compuesto del título (234 mg, 48 %). EM *m/z* = 345,24 (*M*+1). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)TM ppm 8,478 (dd, *J* = 4,6; 1,5 Hz, 1H), 8,234 (dd, *J* = 7,7; 1,7 Hz, 1H), 8,031 (s, 1H), 7,191 (dd, *J* = 7,9; 4,8 Hz, 1H), 1,644 (s, 9H), 1,352 (s, 12H). TLC *R_f* = 0,43 en hexanos/acetato de etilo 3:1.

30 Éster *terc*-butílico del ácido [5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-carbámico.

35 En un vial, se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-carbámico (115 mg, 0,000394 mol; Maybridge), éster *terc*-butílico del ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxílico (119 mg, 0,000346 mol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (28 mg, 0,000034 mol; Strem) en 1,4-dioxano (6,0 ml, 0,077 mol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (1,5 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 110 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa, produciéndose el compuesto del título en un rendimiento de 33,4 mg (22 %) en forma de la sal TFA. EM *m/z* = 330,15 (*M*+1). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)TM ppm 13,919 (s, 1H), 8,703 (dd, *J* = 7,9; 1,1 Hz, 1H), 8,246 (dd, *J* = 5,7; 1,0 Hz, 1H), 7,676 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,464 (dd, *J* = 7,9; 5,8 Hz, 1H), 7,111 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,985 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,981 (s a, 1H), 4,508 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,485 (s, 9H).

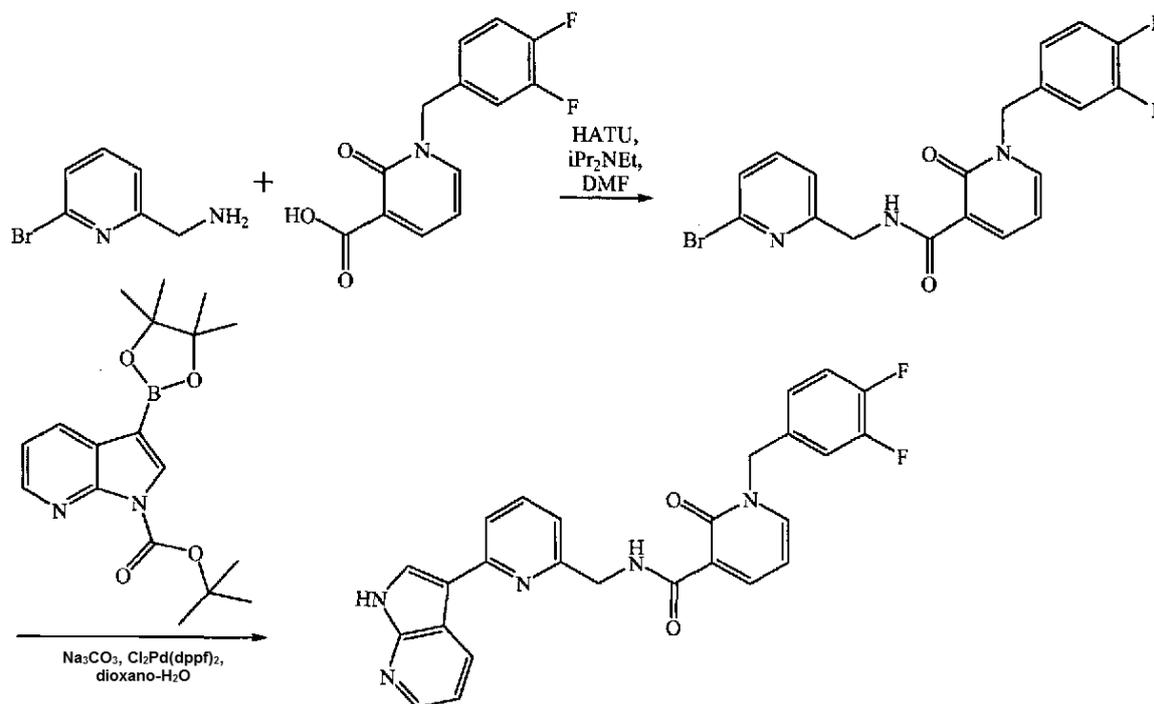
45 [5-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico.

50 Se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido [5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-carbámico (33,4 mg, 0,000101 mol) en cloruro de metileno (2,0 ml, 0,031 mol; Aldrich) y ácido trifluoroacético (2,0 ml, 0,026 mol; Acros). Se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la reacción a sequedad.

55 Se disolvieron el residuo y ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (32 mg, 0,00012 mol) y HATU (54 mg, 0,00014 mol; Applied Biosystems) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml, 0,026 mol; Acros). A esto, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (88 ul, 0,00050 mol; Aldrich) y se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico al 5 %, se lavó con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El residuo se recogió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa, produciéndose el compuesto del título en un rendimiento de 35 mg (58 %) en forma de la sal TFA. EM *m/z* = 477,09 (*M*+1). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆)TM ppm 11,933 (s a, 1H), 10,053 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,399 (dd, *J* = 7,5; 2,5 Hz, 1H), 8,387 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,298-8,188 (m, 3H), 7,782 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,533-7,334 (m, 3H), 7,250-7,122 (m, 3H), 7,008 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,757 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,594 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,280 (s, 1H), 5,195 (s, 2H), 4,669 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

60

Ejemplo 63



- 5 **63.1** [6-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piridin-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

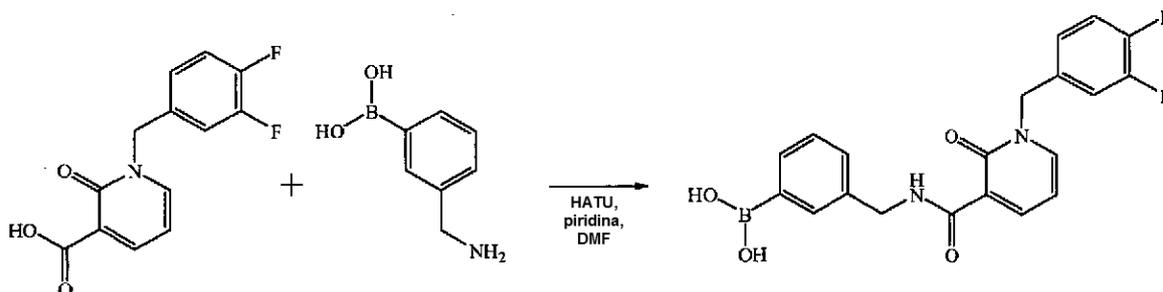
(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 1-(3, 4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

- 10 Se disolvieron C-(6-bromo-piridin-2-il)-metilamin-HCl (8,0E1 mg; ChemPacific), ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (101 mg, 0,000381 mol) y HATU (164 mg, 0,000431 mol; Applied Biosystems) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml, 0,026 mol; Aldrich). A esto, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (280 μl , 0,00161 mol; Aldrich) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó la reacción. El residuo se recogió en DMF y se purificó por HPLC preparativa, produciéndose el compuesto del título en un rendimiento de
- 15 100 mg (51 %) en forma de la sal TFA. EM $m/z = 434,07$ ($M+1$).

[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piridin-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

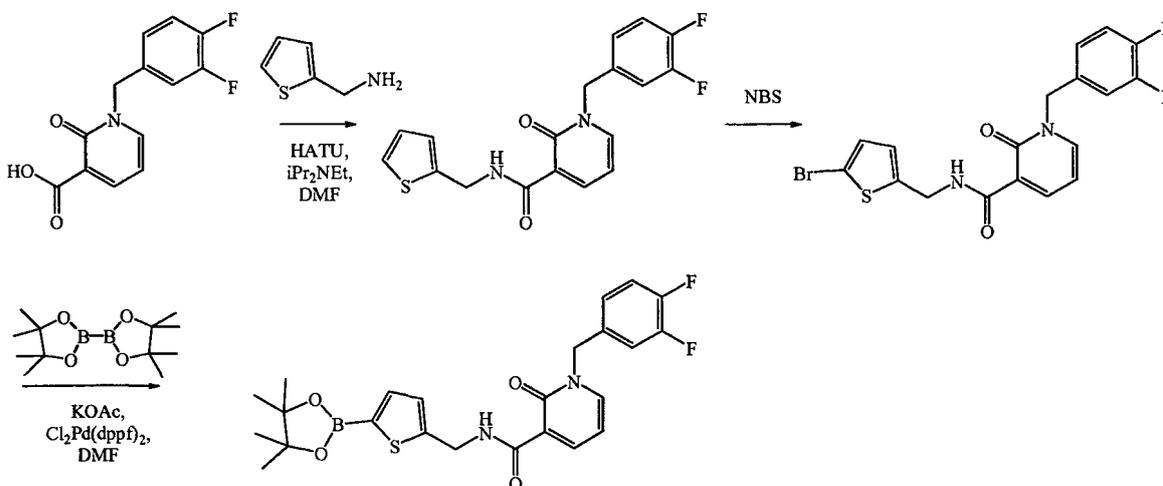
- 20 En un vial, se disolvieron (6-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,00E2 mg, 0,000230 mol), éster *tert*-butílico del ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxílico (68 mg, 0,00020 mol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (18 mg, 0,00022 mol; Strem) en 1,4-dioxano (4,0 ml, 0,051 mol; Acros). A esto, se añadió
- 25 2,0 M de carbonato sódico en agua (1,0 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 110 °C en una atmósfera de argón durante 4 horas. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en DMF y se purificó por HPLC preparativa, produciéndose el compuesto del título como la sal de bis-TFA en un rendimiento de 21,0 mg (15 %). EM $m/z = 472,40$ ($M+1$). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), $^{\text{TM}}$ ppm 12,181 (s a, 1H), 10,403 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,877 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,417 (dd, $J = 7,1; 1,9$ Hz, 1H), 8,360 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8-290-8,203 (m, 2H), 7,839-7,475 (m, 2H), 7,498-7,308 (m, 2H), 7,228-7,125 (m, 2H), 6,967 (dd, $J = 7,9; 4,7$ Hz, 1H), 6,607
- 30 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,258 (s, 2H), 4,718 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 64

5 **64.1** Ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenilborónico

Se mezcló ácido (3-aminometilfenil)borónico, HCl (2,14 g, 0,0142 mol; Frontier) con piridina (23 ml, 0,28 mol; Acros) durante 1 hora antes de añadir una solución de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (2,51 g, 0,00946 mol) en *N,N*-dimetilformamida (4,0E1 ml, 0,52 mol; Acros) y se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (5,4 g, 0,014 mol; Applied Biosystems). Se agitó la reacción durante una noche. Se evaporó la reacción a sequedad, luego se dividió entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo usando cromatografía sobre gel de sílice con MeOH/DCM al 0-5 % como eluyente y luego se volvió a purificar usando MeOH/EtOAc al 0-10 % como eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, dando el compuesto del título en un rendimiento de 2,18 g (58 %). EM *m/z* = 398,99 (*M*+1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)TM ppm 10,102 (m, 1H), 8,555 (dd, *J* = 7,1; 2,2 Hz, 1H), 7,806-7,294 (m, 4H), 7,119 (m, 2H), 7,007 (m, 1H), 6,447 (t, *J* = 7,05 Hz, 1H), 5,488 (s a, 1H), 5,120 (s, 2H), 4,734-4,580 (m, 2H).

Ejemplo 65

25 **65.1** [5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

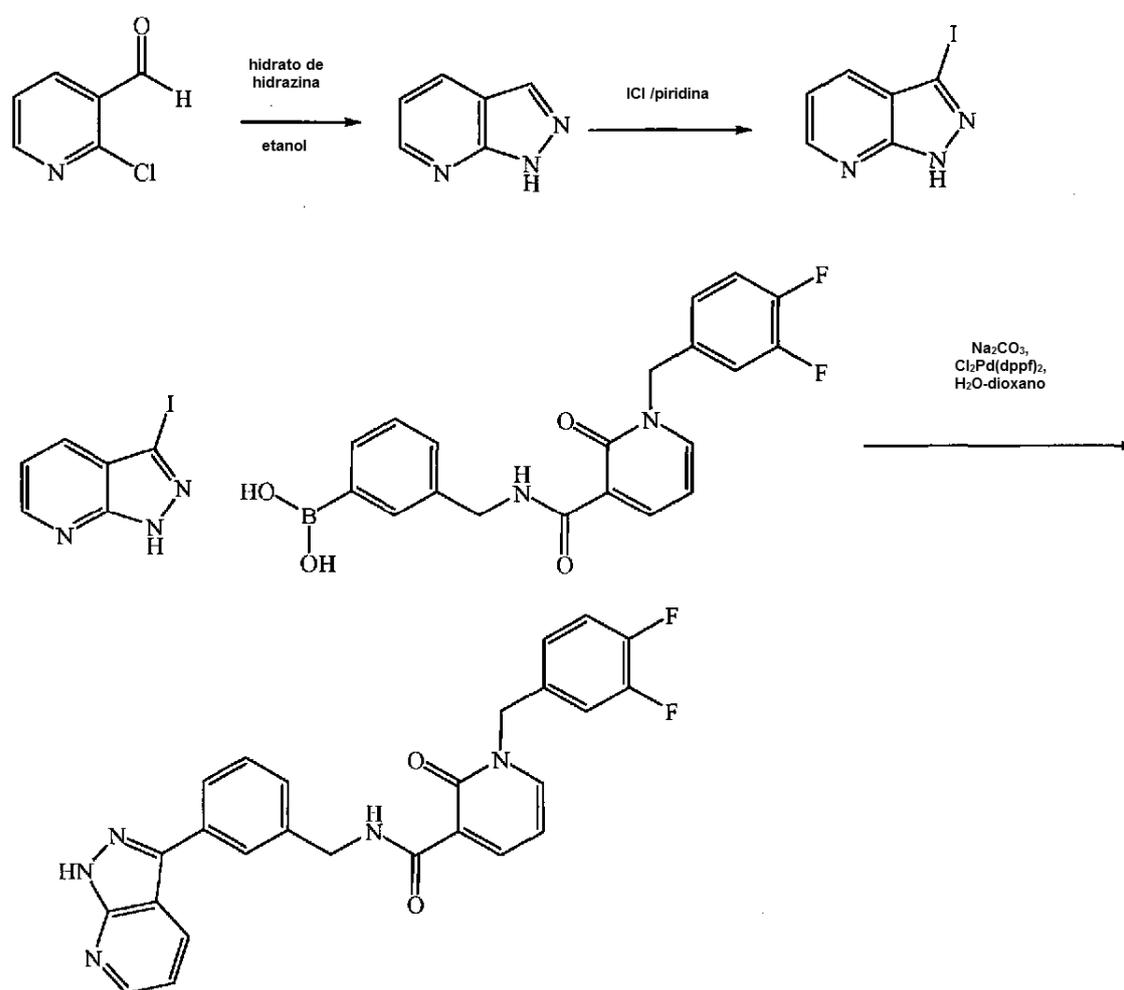
Se disolvieron tiofen-2-metanamina (0,562 g, 0,00496 mol; Acros) y ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,32 g, 0,00496 mol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,08 g, 0,00546 mol; Applied Biosystems) en *N,N*-dimetilformamida (15,0 ml, Acros). A esto, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (4,32 ml, 0,0248 mol; Acros) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó la reacción a sequedad, luego se dividió entre ácido cítrico al 5 % y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, dando el producto en un rendimiento de 1,04 g. EM *m/z* = 361,06 *M*+H.

35 Se disolvieron (tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,04 g, 0,00288 mol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml, Acros) y se añadió *N*-bromosuccinimida (0,566 g, 0,00318 mol; Aldrich). Se dejó la reacción en agitación durante 75 min. Se evaporó la reacción, luego se extrajo en cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, después se lavó con ácido cítrico al 5 %, a

continuación, se lavó con solución saturada de cloruro sódico. Luego se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el material en bruto. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente ($R_f = 0,25$ en hexanos/acetato de etilo 1:1), dando el producto (1,12 g). EM $m/z = 438,90/441,28$ M+H.

5 Se disolvieron (5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (614 mg, 0,00140 mol) y bis(pinacolato)diboro (1,77 g, 0,00699 mol; Aldrich) y acetato potásico (830 mg, 0,00846 mol; Aldrich) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (1,20E2 mg, 0,000147 mol; Strem) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml, Acros). Se calentó la reacción en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C. Después de 60 min, se evaporó la reacción, luego se extrajo en DCM, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El material se recogió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente ($R_f = 0,67$ en acetato de etilo), dando el producto en un rendimiento de 650 mg. EM 487,33 M+H. El producto contiene parte del producto hidrolizado (ácido borónico).

15 Ejemplo 66



20 **66.1** 3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

25 En un matraz de fondo redondo, se añadió 2-cloro-piridin-3-carbaldehído (5,20 g, 0,0367 mol; Aldrich) e hidrato de hidrazina (1,0E1 ml, 0,20 mol; Aldrich), y se calentó la reacción durante 24 horas a reflujo. Se retiraron el disolvente y la hidrazina en exceso a presión reducida. Se recogió el material en benceno caliente, se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se enfrió en un refrigerador. Después de 30 min, se filtró el material. Se filtró el filtrado una segunda vez, y se evaporó el filtrado y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título en un rendimiento de 225 mg (5 %). EM $m/z = 120,02$ (M+1). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)TM ppm 13,235 (s a, 1H), 8,665 (dd, $J = 4,6; 1,6$ Hz, 1H), 8,170 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,142 (s, 1H), 7,192 (dd, $J = 8,0; 4,4$ Hz, 1H). TLC $R_f = 0,26$ en hexanos/acetato de etilo 1:1.

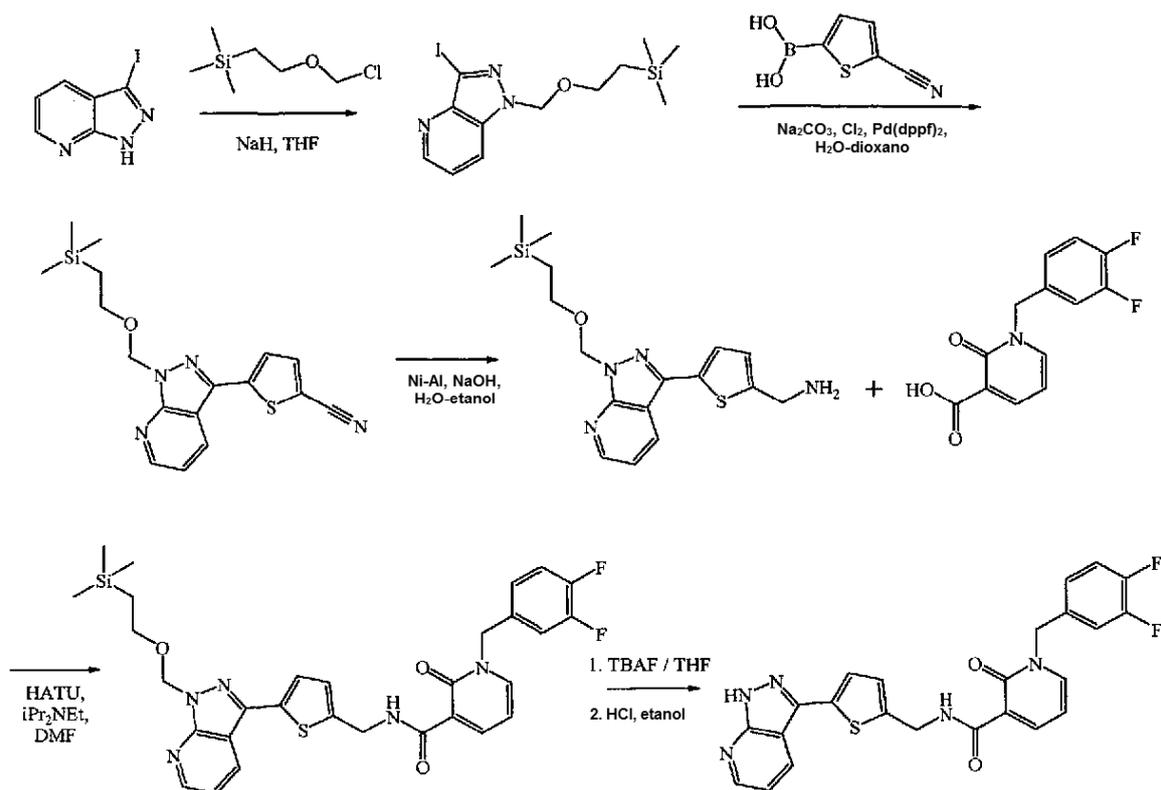
30

Se disolvieron 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0,225 g, 0,00189 mol) en piridina (2,0 ml, 0,025 mol; Acros) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de 1,00 M de monocloruro de yodo en cloruro de metileno (2,1 ml; Aldrich) durante 5 min. Después de 15 min, se retiró el baño de refrigeración, y tras otros 30 min, se diluyó la solución con 200 ml de acetato de etilo. Se lavó la solución orgánica secuencialmente con cloruro de hidrógeno 1 N e hidróxido

sódico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se recogió en DMF y se purificó por HPLC preparativa, produciéndose el producto deseado en forma de sal TFA en un rendimiento de 55,5 mg (8 %). EM m/z = 245,87 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 14,070 (s a, 1H), 8,564 (dd, J = 4,5; 1,6 Hz, 1H), 7,917 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,253 (dd, J = 8,1; 4,5 Hz, 1H).

En un vial, se disolvieron ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metilfenilborónico (62 mg, 0,00016 mol), 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (3,0E1 mg, 0,00012 mol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (15 mg, 0,00018 mol; Strem) en 1,4-dioxano (3,0 ml, 0,038 mol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (0,75 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 110 °C en una atmósfera de Argón durante 75 minutos. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en DMF y se purificó por HPLC preparativa, produciéndose el compuesto del título en forma de la sal TFA en un rendimiento de 25,8 mg (3 %). EM m/z = 472,38 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 13,801 (s a, 1H), 10,109 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,573-8,536 (m, 2H), 8,401 (dd, J = 7,2; 2,2 Hz, 1H), 8,230 (dd, J = 6,7; 2,2 Hz, 1H), 7,977 (m, 1H), 7,896 (dt, J = 7,8; 1,4 Hz, 1H), 7,504-7,342 (m, 4H), 7,234 (m, 1H), 7,157 (m, 1H), 6,954 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,206 (s, 2H), 4,618 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 67



67.1 [5-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0,699 g, 0,00285 mol) en tetrahidrofurano (7,5 ml, 0,092 mol; Acros). Se enfrió la reacción hasta 0 grados Celsius, y se añadió hidruro sódico, 60 % en aceite mineral (150 mg; Aldrich). Se produjo un burbujeo vigoroso. Se agitó la reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se enfrió hasta 0 grados Celsius. Se añadió cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (6,0E2 ul, 0,0034 mol; Aldrich) gota a gota y se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con bicarbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro sódico saturado y se secó con sulfato sódico. Se filtró la mezcla y se concentró. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente, produciéndose 0,351 g del compuesto del título (33 %). EM m/z = 376,14 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)TM ppm 8,606 (d, J = 4,5 Hz, 1H),

7,834 (d, J = 7,9, 1H), 7,230 (dd, J = 8,3; 4,9 Hz, 1H), 5,859 (s, 2H), 3,665 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 0,932 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 0,053 (s, 9H).

5 En un vial, se disolvieron ácido 5-cianotiofen-2-borónico (50 mg, 0,00033 mol; Ryscor), 3-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (101 mg, 0,000269 mol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (23 mg, 0,000028 mol; Strem) en 1,4-dioxano (6,0 ml, 0,077 mol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (1,5 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 110 °C en una atmósfera de argón durante 90 minutos. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó.

10 El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando el compuesto del título en un rendimiento de 32 mg (33 %). EM m/z = 357,17 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)TM ppm 8,656 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,304 (d, J = 8,0, 1H), 7,683 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,610 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,315 (dd, J = 8,3; 4,5 Hz), 5,917 (s, 2H), 3,714 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 0,959 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 0,045 (s, 9H). R_f = 0,30 en hexanos/acetato de etilo 3:1.

15 En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-tiofen-2-carbonitrilo (32 mg, 0,000090 mol) en etanol (0,50 ml, 0,0086 mol; Fisher). A esto, se añadió 2,50 M de hidróxido sódico en agua (0,50 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió aleación de níquel y aluminio (níquel:aluminio 1:1, 188 mg; Fluka) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se evaporó el disolvente, y el residuo se repartió entre agua, cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad, produciéndose el compuesto del título en un rendimiento de 23 mg (en bruto). EM m/z = 361,53 (M+1).

20

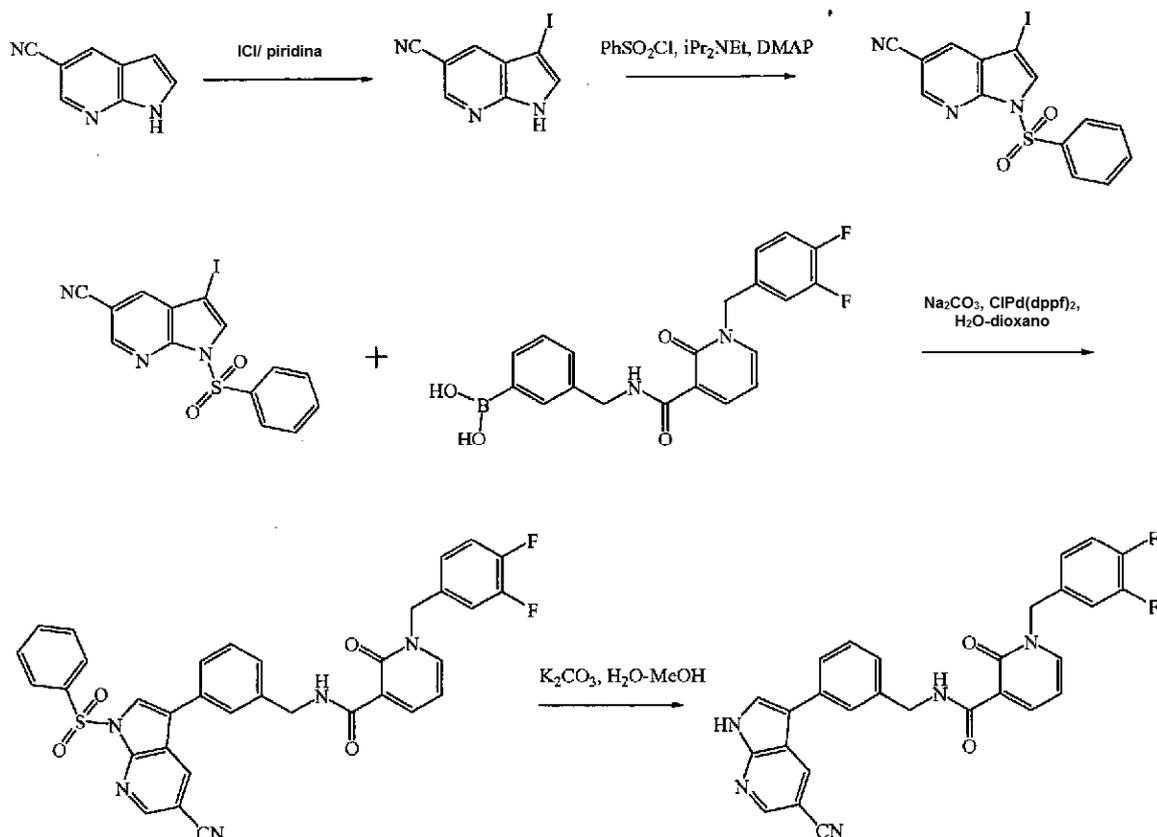
Se disolvieron C-{5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-tiofen-2-il]-metilamina (23 mg, 0,000064 mol), ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (2,0E1 mg, 0,000075 mol) y HATU (44 mg, 0,00012 mol; Applied Biosystems) en *N,N*-dimetilformamida (1,25 ml, 0,0161 mol; Acros). A esto, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (56 ul, 0,00032 mol; Aldrich) y se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con ácido cítrico al 5 % en agua, luego se extrajo con acetato de etilo. Se añadió cloruro sódico saturado para facilitar la separación. Se lavó la capa orgánica con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó, produciéndose el compuesto del título en bruto. EM m/z = 608,34 (M+1).

30

En un vial, se disolvieron {5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-tiofen-2-ilmetil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (39 mg, 0,000064 mol) en tetrahidrofurano (1,0 ml, 0,012 mol; Acros) y 1,00 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano (1,0 ml; Aldrich). Se agitó la reacción a 60 °C durante 1 hora. Se añadió 1,0 ml más de solución de TBAF (nuevo lote, Aldrich) y se calentó la reacción a 70 °C durante 1 hora. La CL-EM no mostró pruebas del producto tras ninguna de las adiciones. Se evaporó la reacción, luego se extrajo en etanol (3,0 ml, 0,051 mol; Fisher). A esto, se añadió 12 M de cloruro de hidrógeno en agua (3,0 ml; Fisher) y más etanol (3,0 ml), y se calentó la reacción a 90 °C durante 2,5 horas. Se evaporó la reacción a sequedad, se extrajo en DMF y se purificó por HPLC preparativa, produciéndose 8,4 mg (16 % en tres etapas) del compuesto del título en forma de sal TFA. EM m/z = 478,02 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)TM ppm 13,709 (s a, 1H), 10,096 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,552 (dd, J = 2,9; 1,5 Hz, 1H), 8,532 (m, 1H), 8,402 (dd, J = 7,2; 2,2 Hz, 1H), 7,619 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,479-7,349 (m, 2H), 7,266 (dd, J = 8,0; 4,6 Hz, 1H), 7,161 (m, 1H), 7,086 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,597 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,201 (s, 2H), 4,698 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

40

Ejemplo 68



5 **68.1** 3-(5-Ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se disolvieron 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (505 mg, 0,00353 mol; Adesis) en piridina (5,00 ml, 0,0618 mol; Acros) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió monoyoduro de yodo 1,00 M en cloruro de metileno (3,88 ml, 0,00388 mol; Aldrich) gota a gota a la mezcla de reacción lentamente y se agitó la reacción a 0 °C durante 15 minutos. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 5 ml de piridina (5,00 ml, 0,0618 mol; Acros) 15 min antes de completarse para facilitar la agitación. Se evaporó la reacción a sequedad.

15 Se suspendió 3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (0,00353 mol) en bruto en cloruro de metileno (25 ml, Acros). A esto, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (495 μ l, 0,00388 mol; Aldrich), 4-dimetilaminopiridina (48 mg, 0,00039 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,07 ml, 0,0176 mol; Aldrich) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 60 min, se diluyó la reacción con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró.

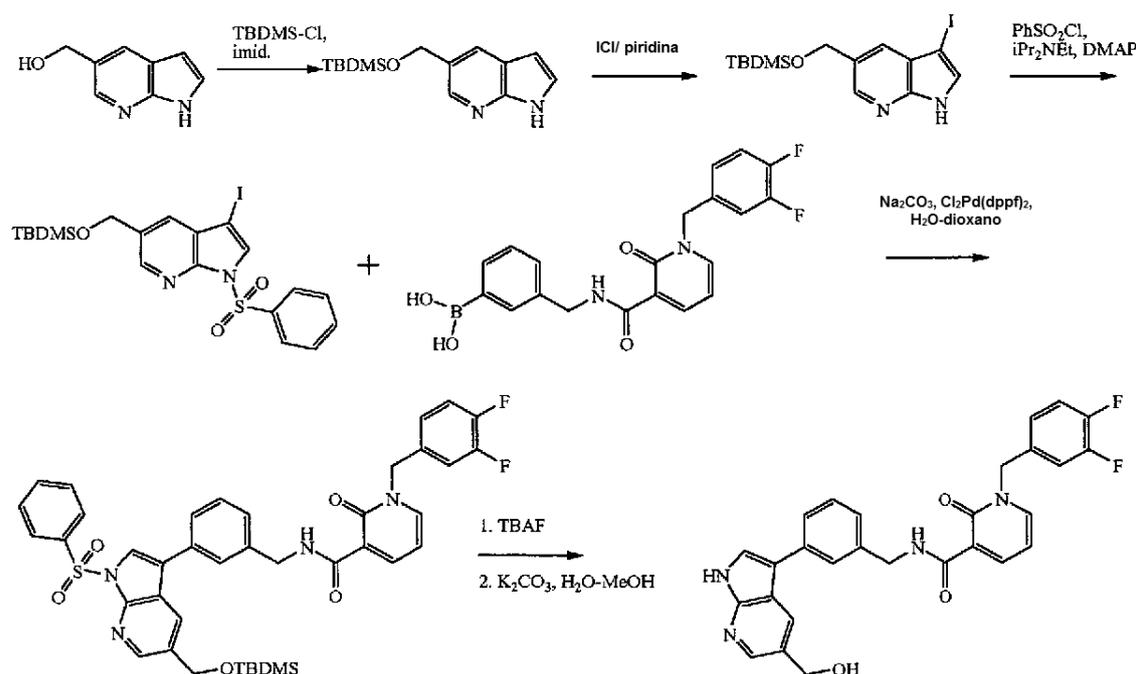
20 Se recogió el residuo en acetato de etilo/*N,N*-dimetilformamida, se cargó sobre gel de sílice y se evaporó. La muestra se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (usando hexanos/acetato de etilo como eluyente), produciéndose material protegido con N en un rendimiento de 1,158 g (80 %). EM m/z = 409,87 M+H.

25 En un vial, se disolvieron ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metilfenilborónico (205 mg, 0,515 mmol) y 1-bencenosulfonil-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (253 mg, 0,618 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (47 mg, 0,058 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (6,40 ml, Acros). A esto, se añadió 2,0 M carbonato sódico en agua (1,6 ml, 0,0032 mol). Se purgó la reacción con argón y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 110 °C en una atmósfera de argón durante 75 minutos. Después de un período de refrigeración, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto.

35 Se recogió el material en bruto en cloruro de metileno, se filtró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente), dando el producto en un rendimiento de 256 mg (78 %). EM m/z = 635,98

M+H.

Se disolvieron 3-(1-bencenosulfonil-5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (128 mg, 0,000201 mol) en metanol (4,5 ml; Fisher) y agua (1,5 ml, Fisher). A esto, se añadió carbonato potásico (129 mg, 0,000933 mol; Fisher) y se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora. Se evaporó la reacción, se extrajo en *N,N*-dimetilformamida, se neutralizó con TFA (200 ul) y se purificó por cromatografía HPLC preparativa, produciéndose el producto en un rendimiento de 26,9 mg (22 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm 12,582 (s, 1H), 10,078 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,804 (s, 1H), 8,648 (s, 1H), 8,405 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,224 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,098 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,750 (s, 1H), 7,639 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,470-7,334 (m, 3H), 7,236 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,183-7,128 (m, 1H), 6,589 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,212 (s, 2H), 4,596 (d, J = 6,0 Hz, 2H); EM m/z = 496,02 M+H.

Ejemplo 69

15

69.1 3-(5-Hidroxitetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A no ser que se indique lo contrario, la 3-(5-hidroxitetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, ácido 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico, usando ácido 3-(((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil)-fenilborónico como especie de boro activada y (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-metanol como heterociclo bicíclico sustituido, produciéndose el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,935 (s, 1H), 10,072 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,402 (dd, J = 7,4; 2,0 Hz, 1H), 8,269-8,228 (m, 2H), 8,221 (dd, J = 6,7; 2,0 Hz, 1H), 7,848 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,679 (s, 1H), 7,594 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,464-7,332 (m, 3H), 7,193 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,175-7,120 (m, 1H), 6,589 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,198 (s, 2H), 4,610-4,549 (m, 4H); EM m/z = 501,21 M+H.

Se protegió (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-metanol como éster de TBS antes de la yodación.

5-(*tert*-Butil-dimetil-silanioximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

En un matraz de fondo redondo de una boca, se disolvieron (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-metanol (0,506 g, 0,00342 mol; Adesis) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (575 mg, 0,00381 mol; Aldrich) y 1*H*-imidazol (355 mg, 0,00521 mol; Fluka) en *N,N*-dimetilformamida (2,0E1 ml, 0,25 mol; Acros). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la reacción con bicarbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro sódico saturado. Se extrajeron luego las capas acuosas con cloruro de metileno. Se combinaron todas las capas orgánicas y se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se recogió el residuo en cloruro de metileno y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como

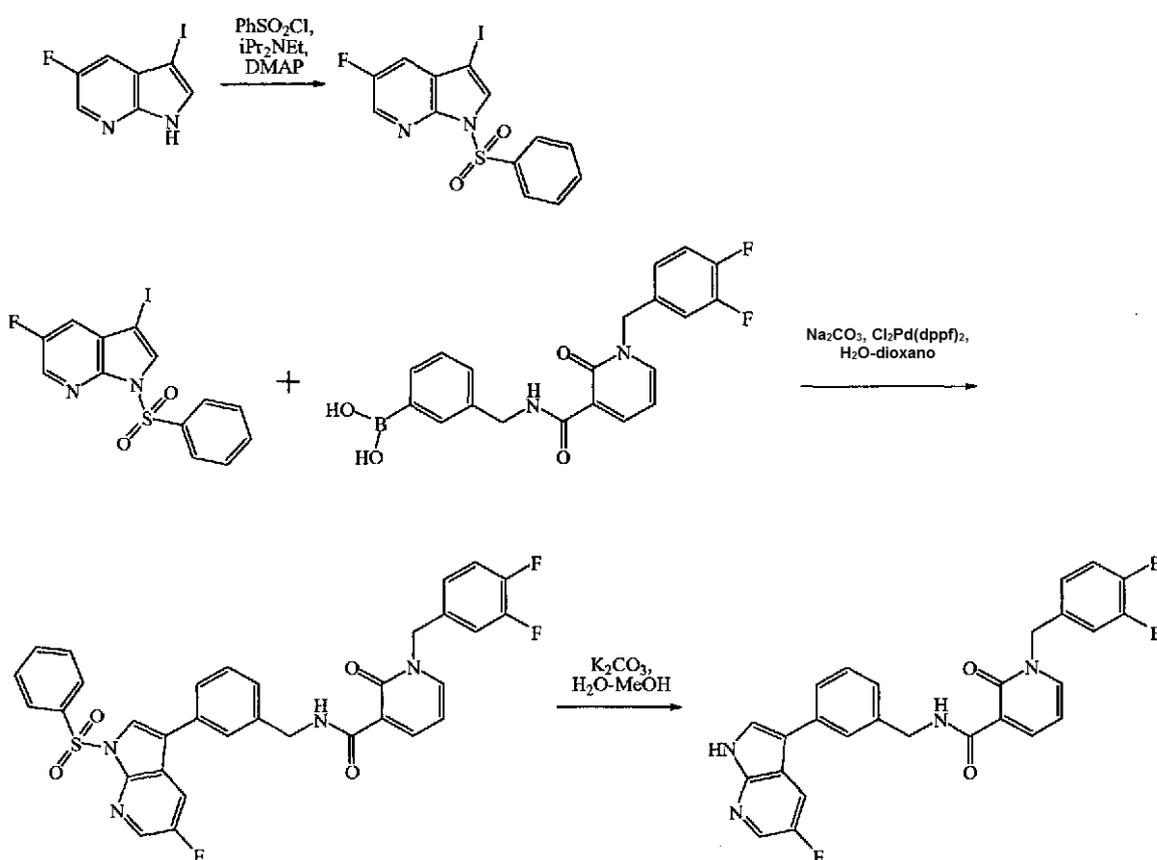
40

eluyente (Rf = 0,52 en hexanos/acetato de etilo 1:1), produciéndose el producto en un rendimiento de 478 mg (53 %). EM m/z = 263,17 M+H.

5 Se sometió el producto del acoplamiento mediado por paladio a desprotección de TBAF antes de la hidrólisis del carbonato potásico.

10 En un matraz de fondo redondo de una boca, se disolvieron 3-[1-bencenosulfonil-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (78 mg, 0,00010 mol) en tetrahidrofurano (1,00 ml, Acros) y 1,00 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano (1,00 ml, 0,001 mol; Aldrich). Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 2 h, se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se lavó con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando 86 mg del material en bruto que contenía parte del producto doblemente desprotegido.

15 Ejemplo 70

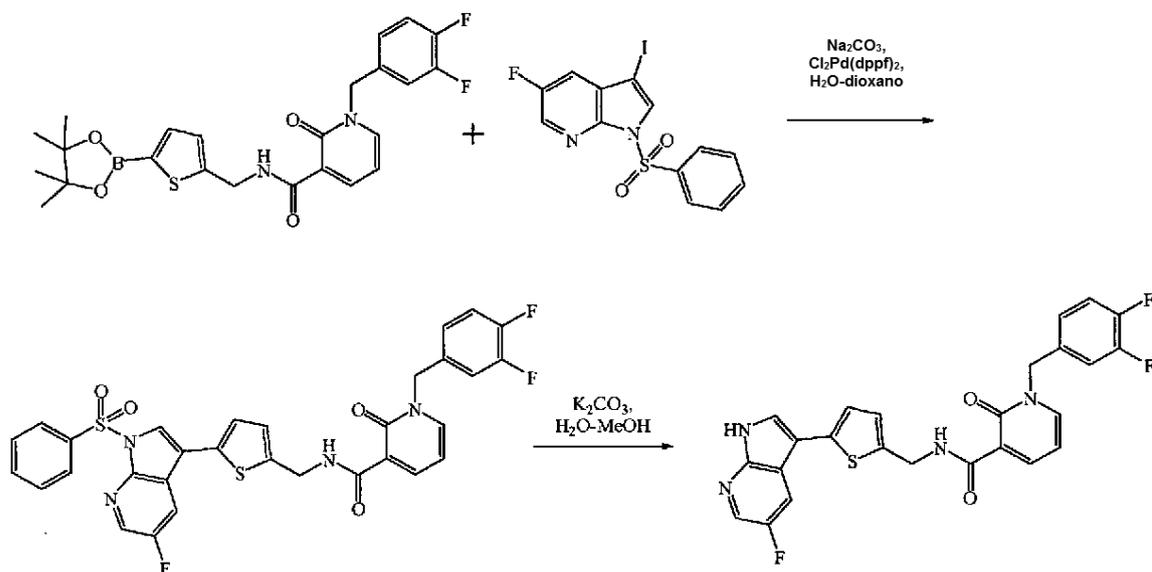


20 **70.1** 3-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la 3-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenilborónico como especie de boro activado y 5-fluoro-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina como heterocilo bicíclico sustituido, produciendo el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,504 (s, 1H), 10,457 (m, 1H), 8,609 (dd, J = 7,3; 2,1 Hz, 1H), 8,541 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,259 (m, 1H), 7,788 (s, 1H), 7,605 (s, 1H), 7,576 (dd, J = 6,5; 2,0 Hz, 1H), 7,522-7,366 (m, 3H), 7,221-7,094 (m, 2H), 7,044-6,993 (m, 1H), 6,517 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,178 (s, 2H), 4,739 (d, J = 5,7 Hz, 2H); EM m/z = 489,33 M+H.

30

Ejemplo 71



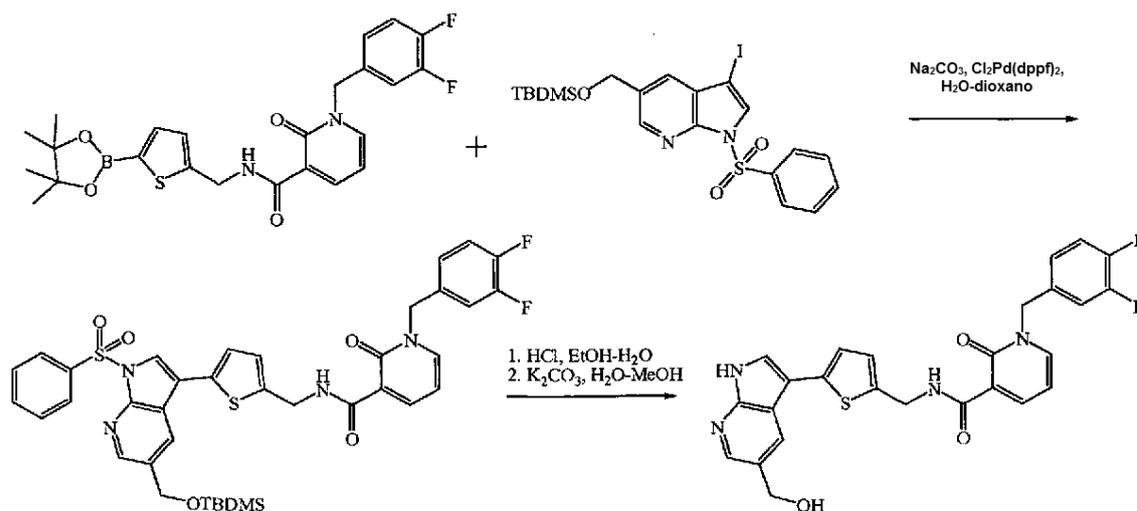
5 **71.1** [5-(5-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la [5-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico como especie de boro activado y 5-fluoro-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina como heterocilo bicíclico sustituido, produciendo el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-MeOH-*d*₄) δ ppm 8,570 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,500 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,287 (s, 1H), 7,744 (s, 1H), 7,555 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,186-6,972 (m, 5H), 6,478 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,135 (s, 2H), 4,788 (s, 2H); EM m/z = 495,29 M+H.

10

15

Ejemplo 72



20 **72.1** [5-(5-Hidroximetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la [5-(5-hidroximetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-

25

dihidropiridin-3-carboxílico como especie de boro activado y (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-metanol como heterocilo bicíclico sustituido, produciéndose el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,888 (s, 1H), 10,052 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,401 (dd, J = 7,3; 2,1 Hz, 1H), 8,255-8,211 (m, 2H), 8,171 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,782 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,472-7,350 (m, 2H), 7,181 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,192-7,131 (m, 1H), 7,017 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,594 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,193 (s, 2H), 4,672 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,616 (s, 2H); EM m/z = 507,33 M+H.

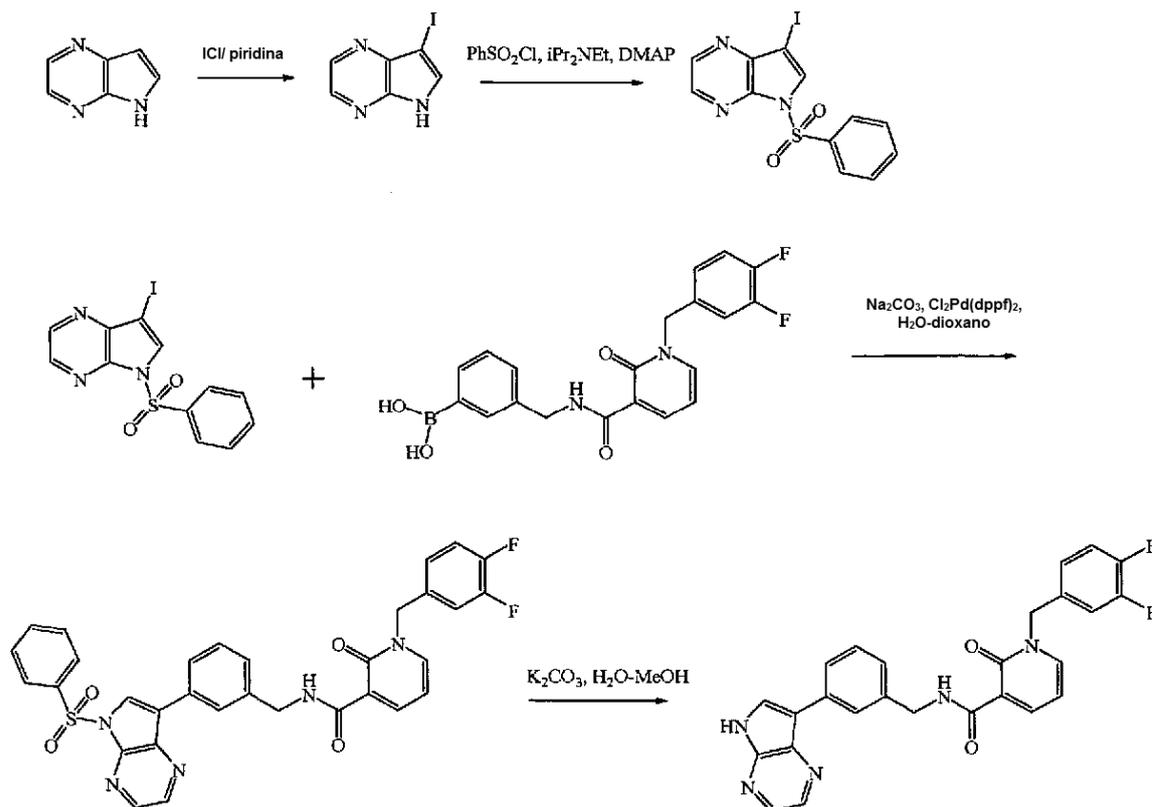
Se protegió el (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-metanol como éter de TBS antes de la yodación [para conocer las condiciones, véase 1137 3-(5-hidroximetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida] de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico.

El producto del acoplamiento mediado por paladio se sometió a hidrólisis de HCl antes del carbonato potásico.

72.2 3-(1-Bencenosulfonil-5-hidroximetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de una boca, se disolvieron 3-[1-bencenosulfonil-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,17 mmol, 0,00017 mol) en etanol (3,00 ml, Fisher;). A esto, se añadió 12 M de cloruro de hidrógeno en agua (1,00 ml, 0,012 mol; Fisher) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h y después se evaporó, dando el producto en bruto.

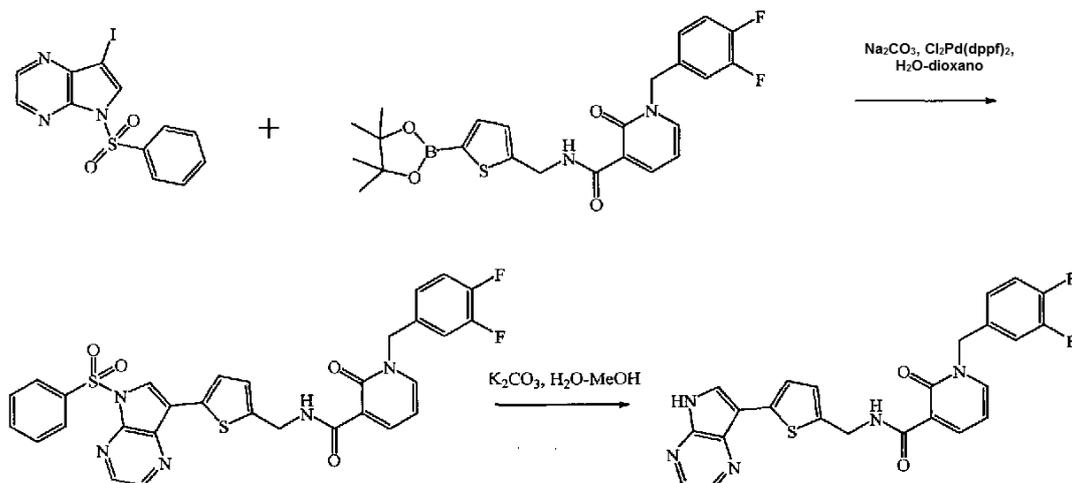
Ejemplo 73



73.1 3-(5*H*-Pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la 3-(5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenilborónico como especie de boro activado y 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina como heterocilo bicíclico sustituido, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,287 (s, 1H), 10,040 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,448 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,410-8,374 (m, 1H), 8,386 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,286 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,224 (dd, J = 7,0; 2,3 Hz, 1H), 8,182 (s, 1H), 8,104 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,462-7,337 (m, 3H), 7,170 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,190-7,125 (m, 1H), 6,592 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,192 (s, 2H), 4,556 (d, J = 5,8 Hz, 2H); EM m/z = 472,29 M+H.

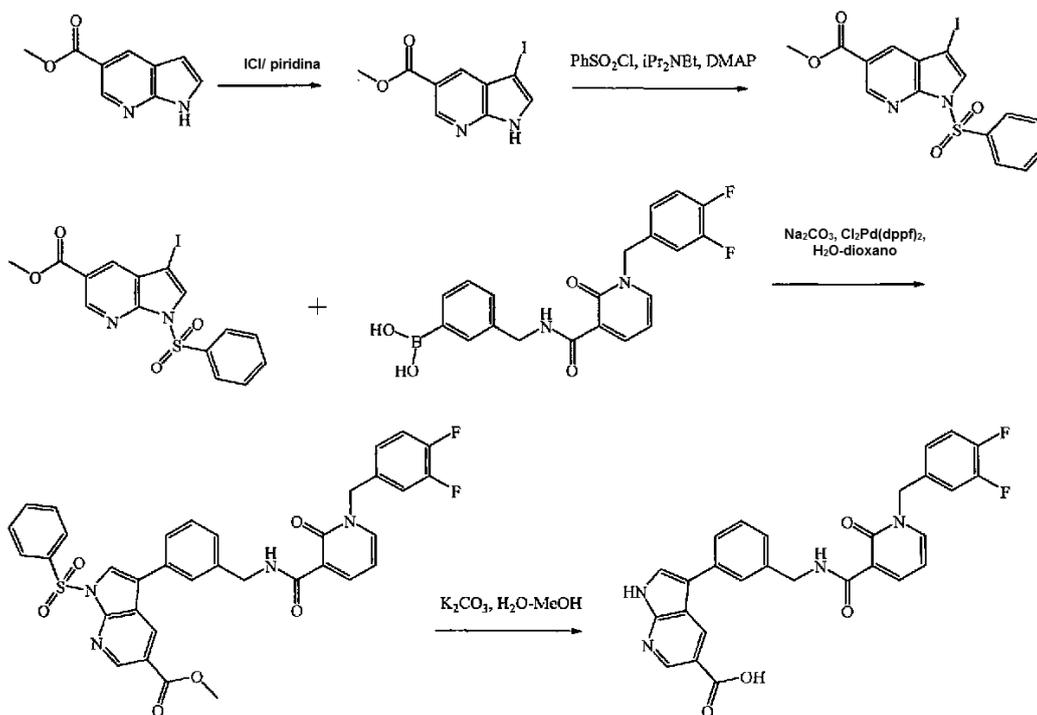
Ejemplo de referencia 74



5 **74.1** [5-(5H-Pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la [5-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico como especie de boro activado y 5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como heterocilo bicíclico sustituido, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,269 (s, 1H), 10,059 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,472 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,404 (dd, J = 7,2; 2,2 Hz, 1H), 8,299 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,256-8,214 (m, 2H), 7,497 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,471-7,347 (m, 2H), 7,182-7,127 (m, 1H), 6,993 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,598 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,193 (s, 2H), 4,678 (d, J = 5,8 Hz, 2H); EM m/z = 478,09 M+H.

Ejemplo 75

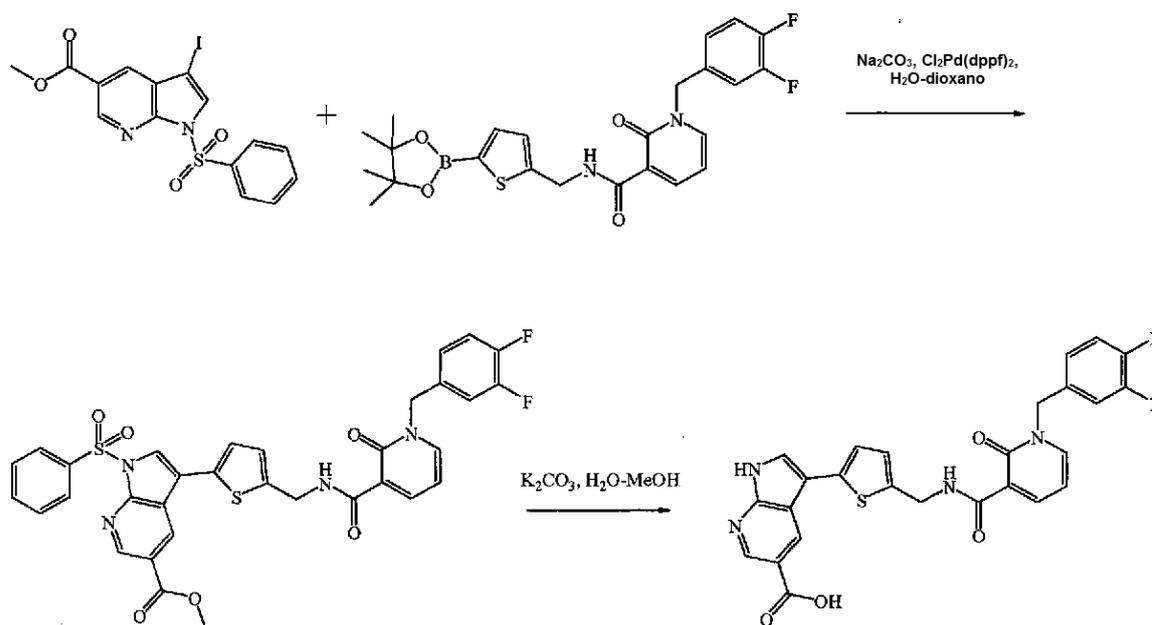


20 **75.1** Ácido 3-[3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, el ácido 3-[3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-fenilborónico como especie de boro activado y éster metílico del ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico como heterocilo bicíclico sustituido, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,312 (m, 1H), 10,078 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,829 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,709 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,400 (dd, J = 7,4; 2,2 Hz, 1H), 8,211 (dd, J = 6,4; 2,0 Hz, 1H), 7,954 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,669 (s, 1H), 7,594 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,462-7,328 (m, 3H), 7,236 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,173-7,119 (m, 1H), 6,579 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,188 (s, 2H), 4,582 (d, J = 5,8 Hz, 2H); EM m/z = 515,29 M+H.

Cabe señalar que la desprotección final de la bencenosulfonamida se produjo con la hidrólisis concomitante del éster en el ácido carboxílico.

Ejemplo 76

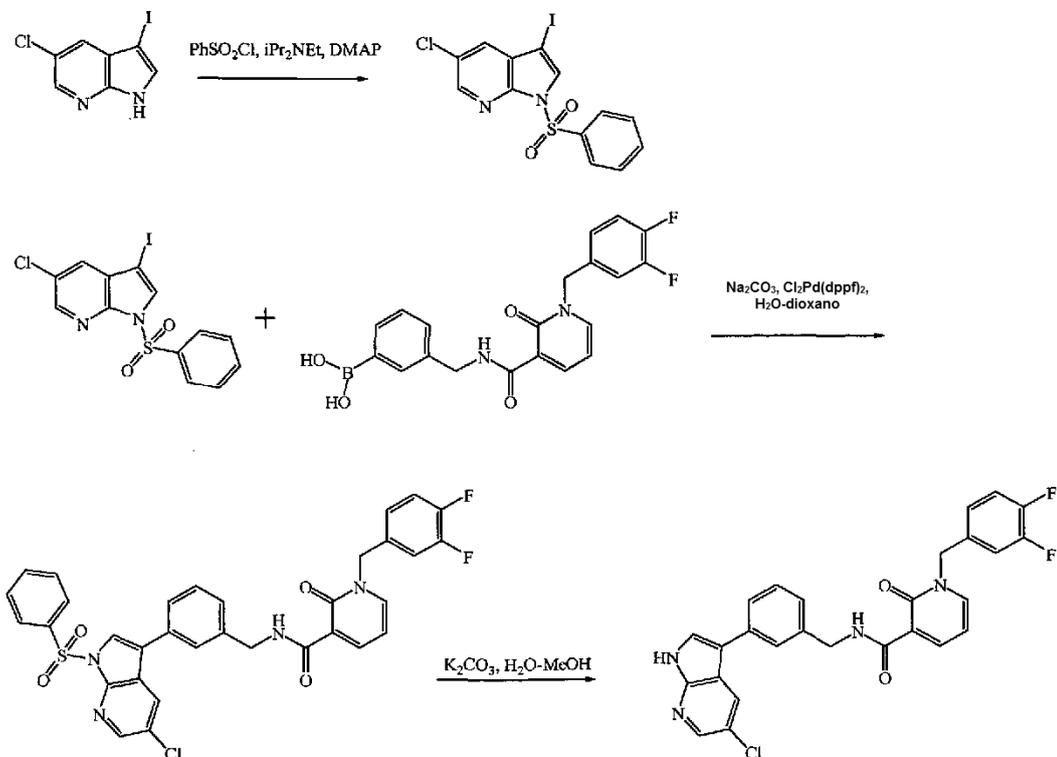


76.1 Ácido 3-[5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, el ácido 3-[5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico como especie de boro activado y éster metílico del ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico como heterocilo bicíclico sustituido, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,338 (m, 1H), 10,072 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,829 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,688 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,403 (dd, J = 7,3; 2,2 Hz, 1H), 8,234 (dd, J = 6,6; 2,2 Hz, 1H), 7,944 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,480-7,347 (m, 2H), 7,224 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,188-7,134 (m, 1H), 7,040 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,591 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,194 (s, 2H), 4,685 (d, J = 5,9 Hz, 2H); EM m/z = 521,05 M+H.

Cabe señalar que la desprotección final de la bencenosulfonamida se produjo con la hidrólisis concomitante del éster en el ácido carboxílico

Ejemplo 77



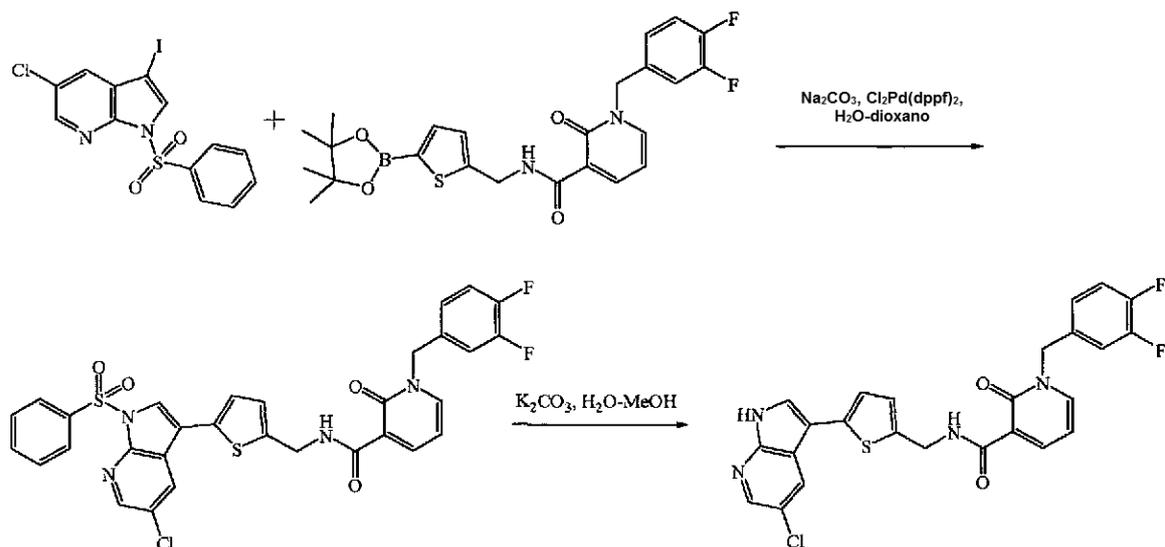
5 **77.1** 3-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la 3-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenilborónico como especie de boro activado y 5-cloro-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina como heterocilo bicíclico sustituido, generándose el producto. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃-MeOH-*d*₄) δ ppm 8,564 (dd, J = 7,3; 2,2 Hz, 1H), 8,332 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,230 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,584 (s, 1H), 7,565 (s a, 1H), 7,538 (dd, J = 6,8; 2,1 Hz, 1H), 7,468-7,370 (m, 2H), 7,303 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,168-7,061 (m, 2H), 7,027-6,955 (m, 1H), 6,461 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,134 (s, 2H), 4,716-4,659 (m, 2H); EM m/z = 505,05 M+H.

10

15

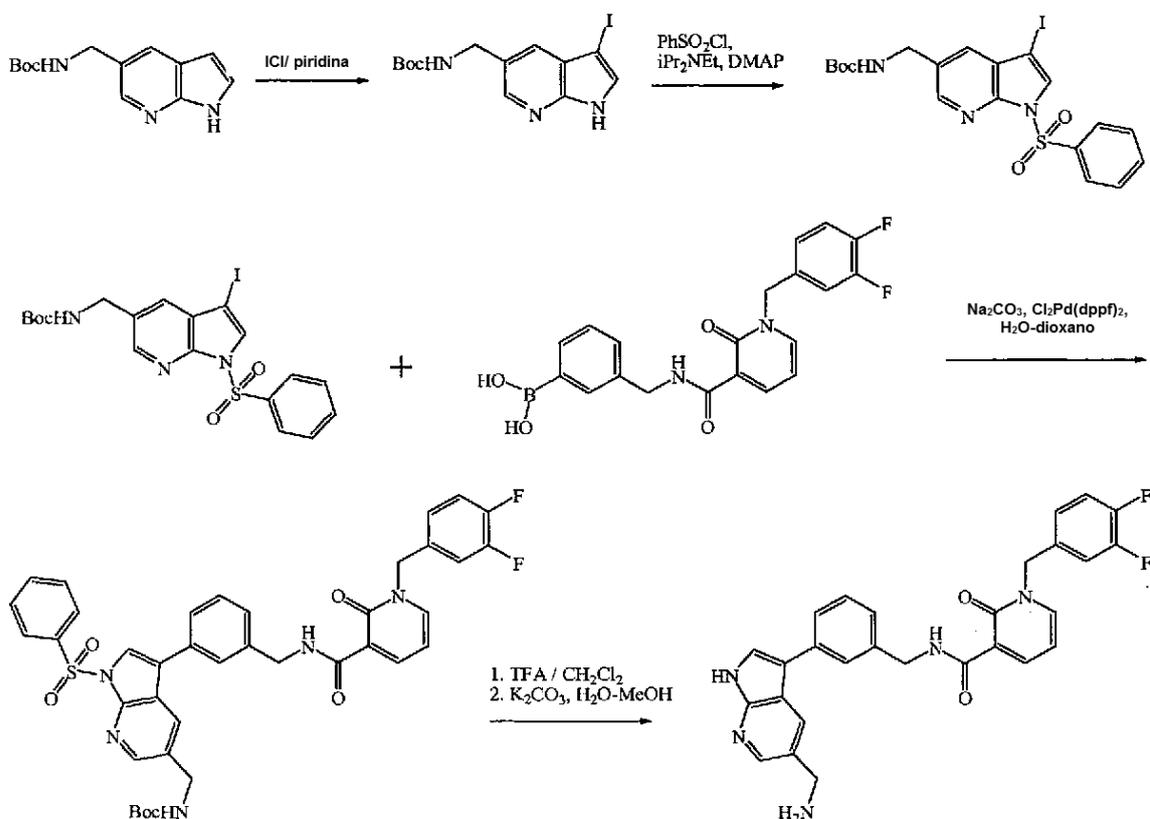
Ejemplo 78



78.1 [5-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la [5-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico como especie de boro activado y 5-cloro-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina como heterocilo bicíclico sustituido, generándose el producto. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃-MeOH-d₄) δ ppm 8,533 (dd, J = 7,4; 2,2 Hz, 1H), 8,413 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,262 (s, 1H), 7,594 (s, 1H), 7,550 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 7,198-6,950 (m, 5H), 6,458 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,114 (s, 2H), 4,758 (s, 2H), ; EM m/z = 511,13 M+H.

Ejemplo 79



15

79.1 3-(5-Aminometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la 3-(5-aminometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido 3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenilborónico como especie de boro activado y éster *tert*-butílico del ácido (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilmetil)-carbámico como heterocilo bicíclico sustituido, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,034 (s, 1H), 10,051 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,437 (s, 1H), 8,393 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,334 (s, 1H), 8,230 (d, J = 6,5, 1H), 8,096 (s a, 2H), 7,917 (m, 1H), 7,687 (s, 1H), 7,630 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,455-7,345 (m, 3H), 7,217 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,169-7,119 (m, 1H), 6,596 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,194 (s, 2H), 4,583 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,209-4,142 (m, 2H), ; EM m/z = 500,10 M+H.

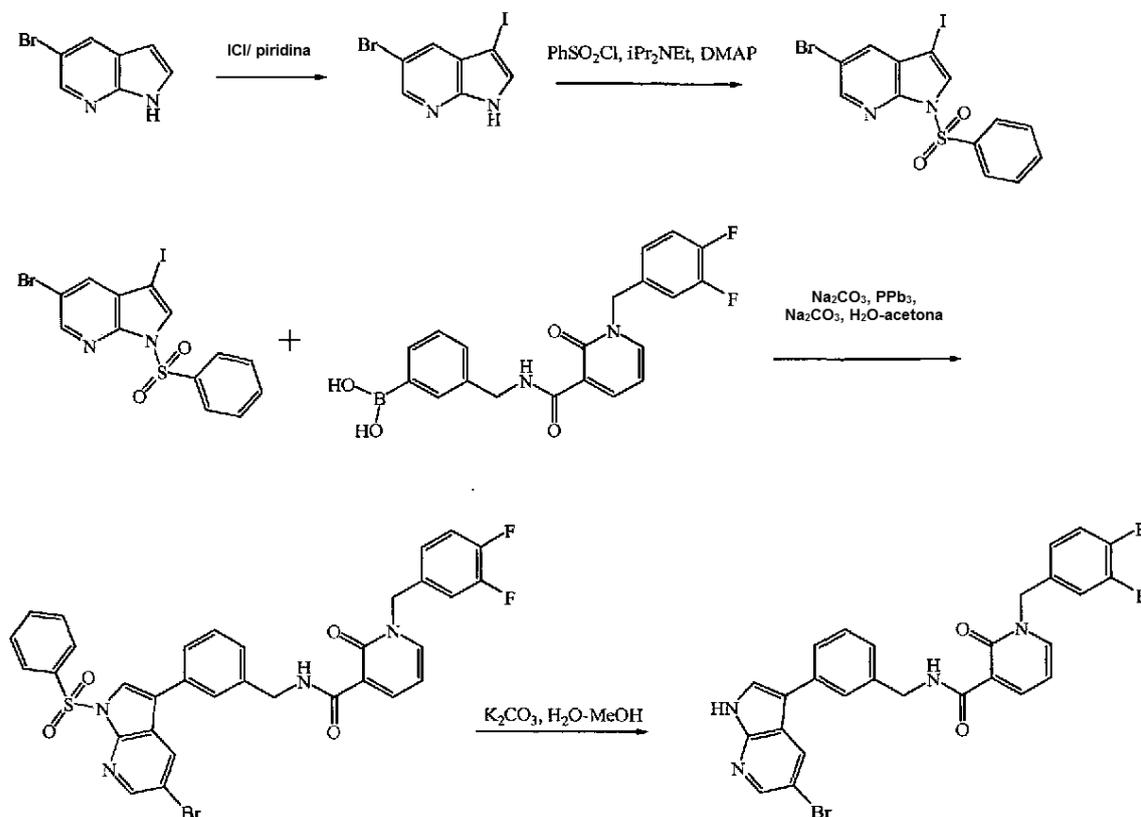
El producto del acoplamiento mediado por paladio se sometió a hidrólisis de TFA antes de la desprotección del carbonato potásico.

79.2 3-(5-Aminometil-1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. En un vial, se disolvieron éster *tert*-butílico del ácido {1-bencenosulfonil-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-metil}-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilmetil-carbámico (0,259 mmol) en cloruro de metileno (2,00 ml, Acros) y ácido trifluoroacético (2,00 ml, 0,0260 mol; Acros). Se agitó la

35

reacción durante 30 min, luego se evaporó la reacción a sequedad, dando la amina en bruto.

Ejemplo 80



5

80.1 3-(5-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

10 A menos que se indique lo contrario, la 3-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 68, 3-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenilborónico como especie de boro activado y 5-bromo-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina como heterocilo bicíclico sustituido, produciendo el compuesto del título. RMN de ¹H

15 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,169 (s, 1H), 10,093 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,422 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,387 (s, 1H), 8,309 (s, 1H), 8,228 (d, J = 6,5, 1H), 7,943 (s, 1H), 7,672 (s, 1H), 7,580 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,469-7,372 (m, 3H), 7,202 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,183-7,130 (m, 1H), 6,602 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,210 (s, 2H), 4,586 (d, J = 5,6 Hz, 2H); EM m/z = 548,98 M+H.

20 El acoplamiento catalizado por paladio se realizó usando diferentes condiciones para que reaccionara selectivamente con el 3-yoduro en presencia del 5-bromuro.

80.2 3-(1-Bencenosulfonil-5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

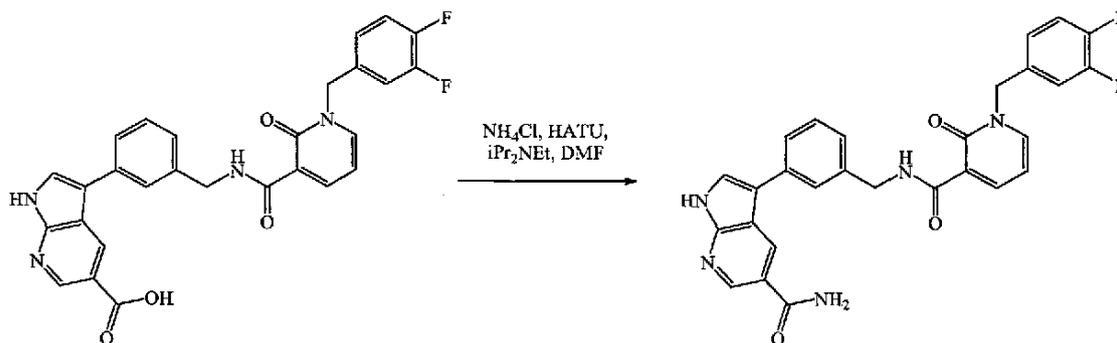
25

En un vial, se disolvieron 1-bencenosulfonil-5-bromo-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (581 mg, 0,00125 mol) y ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenilborónico (453 mg, 0,00114 mol) y acetato de paladio (13 mg, 0,000057 mol; Strem) y trifetilfosfina (32 mg, 0,00012 mol; Aldrich) en acetona (5,4 ml, Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (1,8 ml). El vial se lavó abundantemente en una atmósfera de argón, se cerró herméticamente y se calentó a 75 grados Celsius durante 1 hora. Se evaporó la

30 reacción, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en cloruro de metileno y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente (R_f = 0,33 en hexanos/acetato de etilo 1:3), produciéndose 663,8 mg (85 %) del producto. EM m/z = 689,09 M+H.

35

Ejemplo 81

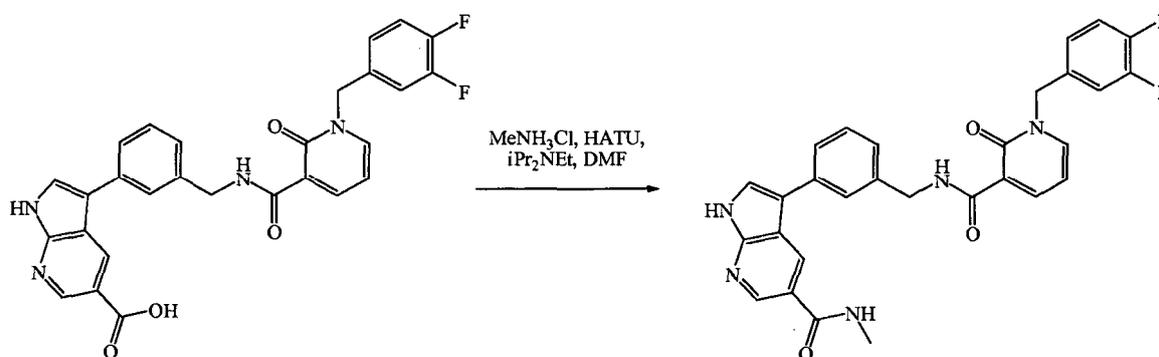


5 **81.1** Amida de ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

La amida de ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico se preparó como en.

- 10 En un vial, se disolvieron ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,00010 mol) y cloruro de amonio (15 mg, 0,00028 mol, Aldrich) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (58 mg, 0,00015 mol, Applied Biosystems) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml, Acros). A esto, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (89 ul, 0,00051 mol, Aldrich) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se neutralizó la reacción con ácido trifluoroacético (100 ul)
- 15 y se purificó directamente mediante HPLC preparativa, produciéndose el compuesto del título en un rendimiento de 30,2 mg (47 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-MeOH-d₄) δ ppm 9,158 (m, 1H), 8,849 (m, 1H), 8,378 (m, 1H), 7,679 (m, 1H), 7,601-7,477 (m, 2H), 7,435-7,289 (m, 2H), 7,066-6,868 (m, 4H), 6,396 (m, 1H), 5,035 (m, 2H), 4,561 (m, 2H); EM m/z = 514,29 M+H.

20 **Ejemplo 82**



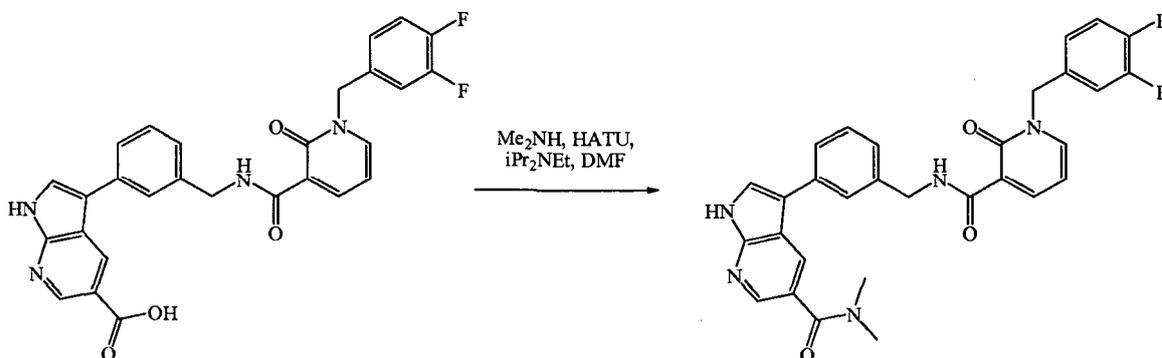
25 **82.1** Metilamida de ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la metilamida de ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 81, amida de ácido

30 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico usando ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,00010 mol) como ácido carboxílico y cloruro de metilamonio (15 mg, 0,00022 mol; Aldrich) como amina, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-MeOH-d₄) δ ppm 9,257 (m, 1H), 8,868 (m, 1H), 8,468 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,734 (m, 1H), 7,623 (s, 1H), 7,588-7,510 (m, 2H), 7,485-7,393 (m, 2H), 7,356-7,308 (m, 1H), 7,142-7,048 (m, 2H), 7,007-6,946 (m, 1H), 6,447 (m, 1H), 5,102 (s, 2H), 4,644 (s, 2H),

35 2,985 (s a, m, 3H); EM m/z = 528,32 M+H.

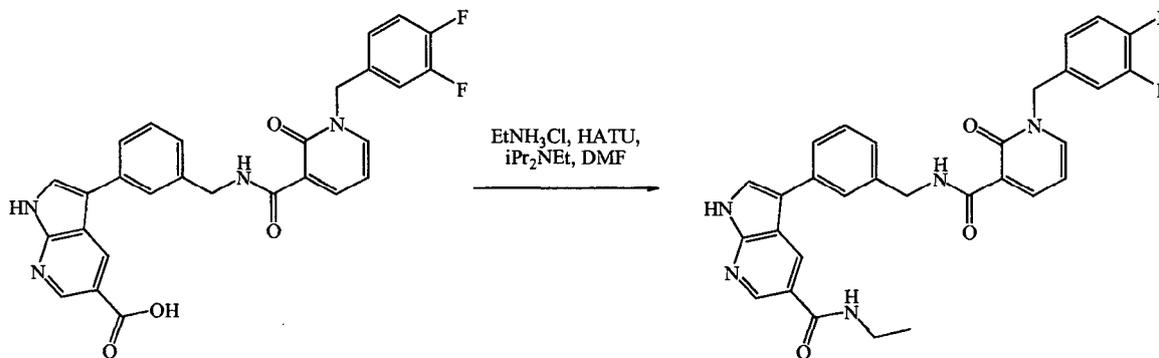
Ejemplo 83



5 **83.1** Dimetilamida de ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la dimetilamida de ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 81, amida de ácido
 10 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico usando ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,00010 mol) como ácido carboxílico y 2,00 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (127 ul, 0,254 mmol; Aldrich) como amina, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-MeOH-d₄) δ ppm 8,751 (m, 1H), 8,481 (m, 1H), 8,424 (m, 1H), 7,755 (m, 1H), 7,562 (m, 1H), 7,525 (m, 1H), 7,454-7,379 (m, 2H), 7,342 (m, 1H), 7,138-7,032 (m, 2H), 7,005-6,936 (m, 1H), 6,450 (m, 1H), 5,096 (m, 2H), 4,640 (m, 2H), 3,082 (m, 6H); EM m/z = 542,33 M+H.

Ejemplo 84

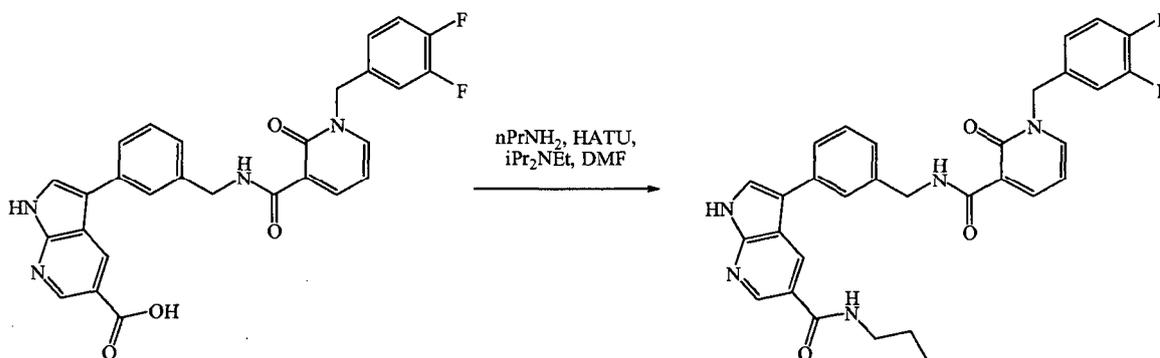


20 **84.1** Etilamida de ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la etilamida de ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 81, amida de ácido
 25 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico usando ácido 3-[3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,00010 mol) como ácido carboxílico y clorhidrato de etilamina (15 mg, 0,00018 mol; Aldrich) como amina, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,550 (s, 1H), 10,727 (s a, 1H), 9,373 (s, 1H), 9,026 (s, 1H), 8,682-8,286 (m, 2H), 7,917 (s, 1H), 7,705 (s, 1H), 7,633-7,293 (m, 4H), 7,218-7,091 (m, 2H), 7,030 (m, 1H), 6,511 (m, 1H), 5,163 (s, 2H), 4,756 (m, 2H), 3,603 (m, 2H), 1,339 (t, J = 7,5 Hz, 3H); EM m/z = 542,38 M+H.

35

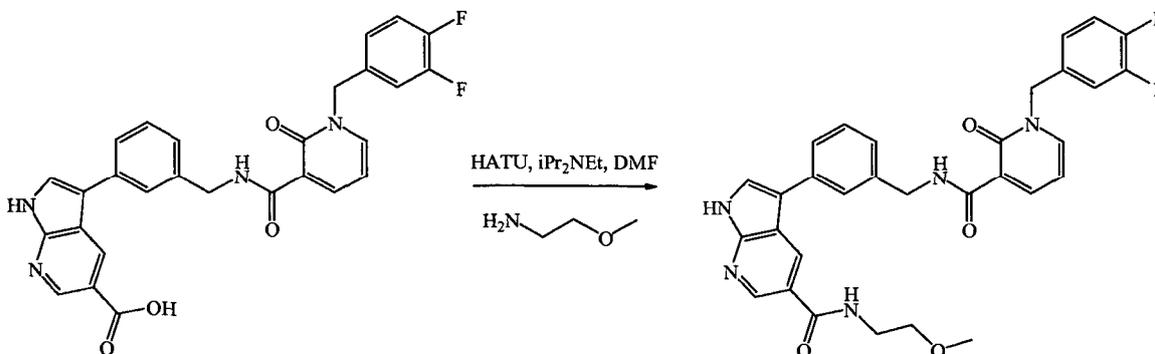
Ejemplo 85



5 **85.1** Propilamida de ácido 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la propilamida de ácido 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 81, amida de ácido
 10 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico usando ácido 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,00010 mol) como ácido carboxílico y 1-propanamina (20 mg, 0,00034 mol; Aldrich) como amina, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,514 (s, 1H), 10,791 (m, 1H), 9,331 (s, 1H), 9,039 (s, 1H), 8,617 (m, 1H), 8,274 (m, 1H), 7,881-7,566 (m, 3H), 7,566-7,320 (m, 3H),
 15 7,196-7,088 (m, 2H), 7,055-6,991 (m, 1H), 6,534 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,164 (s, 2H), 4,757 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,503 (m, 2H), 1,736 (m, 2H), 0,999 (t, J = 7,4 Hz, 3H); EM m/z = 556,36 M+H.

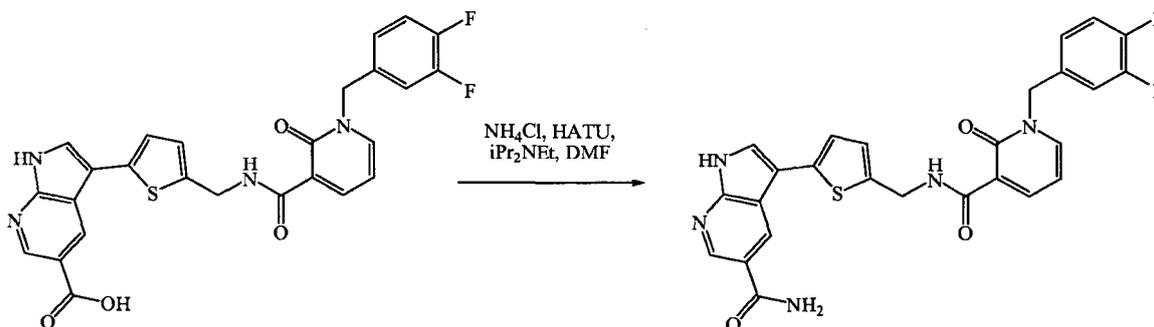
Ejemplo 86



20 **86.1** (2-Metoxi-etil)-amida de ácido 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la (2-metoxi-etil)-amida de ácido 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 81, amida de ácido
 25 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico usando ácido 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,00010 mol) como ácido carboxílico y 2-metoxietilamina (22 ul, 0,00025 mol; Aldrich) como amina, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,168 (s, 1H), 10,063 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,794 (m, 1H), 8,686 (m, 1H), 8,403 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,236 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,141 (s a, 1H), 7,855 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,475-7,353 (m, 3H), 7,287 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,184-7,131 (m, 1H), 7,046 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,595 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,194 (s, 2H), 4,683 (d, J = 5,7 Hz, 2H), ; EM m/z = 572,41 M+H.

Ejemplo 87

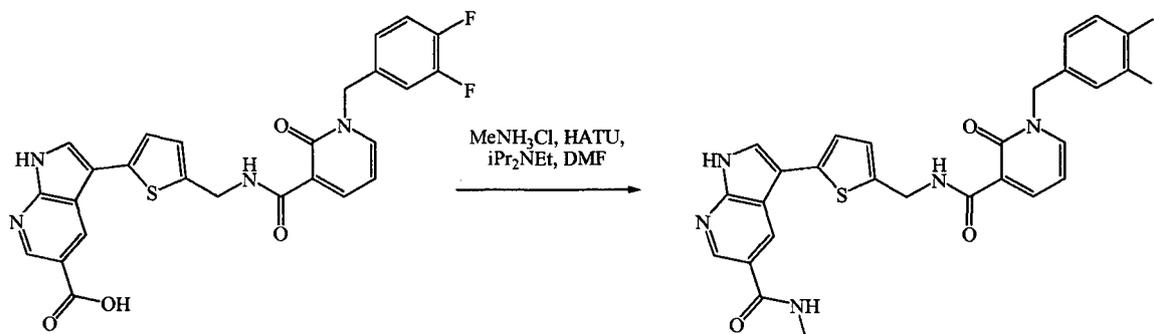


5 87.1 Amida de ácido 3-[5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la amida de ácido 3-[5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 81, amida de
 10 ácido 3-[3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico usando ácido 3-[5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (43 mg, 0,00083 mol) como ácido carboxílico y cloruro de amonio (14 mg, 0,00026 mol; Aldrich) como amina, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,169 (s, 1H), 10,068 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,754 (s, 1H), 8,638 (s, 1H), 8,582 (m, 1H), 8,405 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,241 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,863 (s, 1H), 7,481-7,339 (m, 2H), 7,233 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,191-7,127 (m, 1H), 7,053 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,598 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,197 (s, 2H), 4,687 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,819 (d, J = 3,8 Hz, 3H); EM m/z = 520,06 M+H.

Ejemplo 88

20



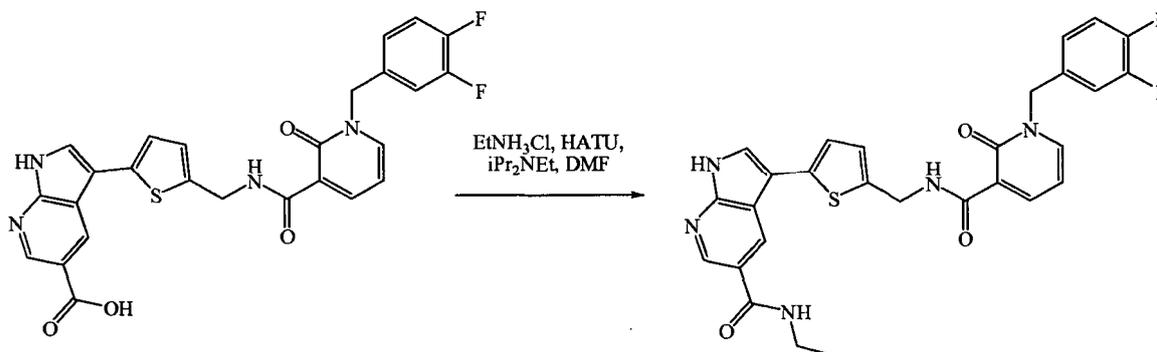
25

88.1 Metilamida de ácido 3-[5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico

30

A menos que se indique lo contrario, la metilamida de ácido 3-[5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en 1233 3-amida de ácido [3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico usando ácido 3-[5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (43 mg, 0,00083 mol) como ácido carboxílico y cloruro de metilamonio (17 mg, 0,00025 mol; Aldrich) como amina, generándose el producto. EM m/z = 534,61 M+H.

Ejemplo 89

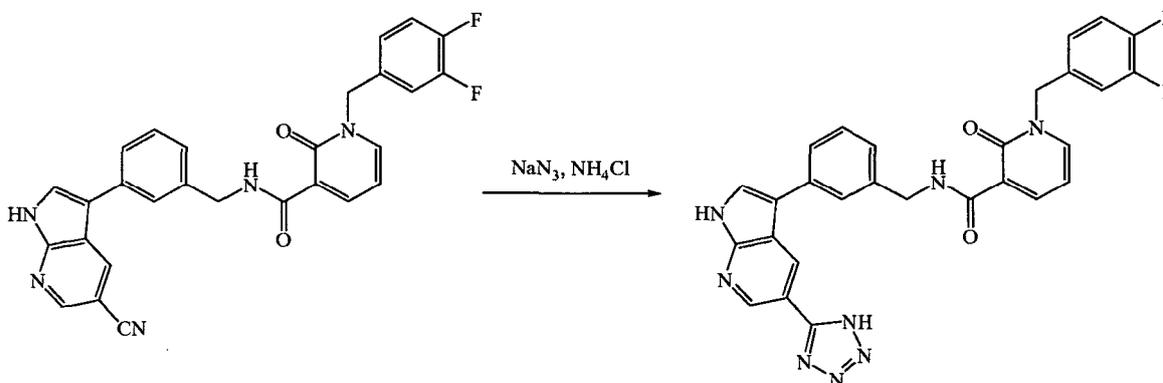


5 **89.1** Etilamida de ácido 3-[5-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la etilamida de ácido 3-[5-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 81, amida de
 10 ácido 3-[3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico usando ácido 3-[5-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-amino)-metil]-tiofen-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (43 mg, 0,000083 mol) como ácido carboxílico y clorhidrato de etilamina (17 mg, 0,00021 mol; Aldrich) como amina, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,161 (s, 1H), 10,066 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,760 (s, 1H), 8,634 (s, 1H), 8,606 (m, 1H), 8,404 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,237 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,855 (s, 1H), 7,479-7,347 (m, 2H), 7,272 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,187-7,129 (m, 1H), 7,055 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,597 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,195 (s, 2H), 4,686 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,324 (cd, J = 6,5 Hz, 6,5 Hz, 2H), 1,147 (t, J = 6,8 Hz, 3H); EM m/z = 548,19 M+H.

Ejemplo 90

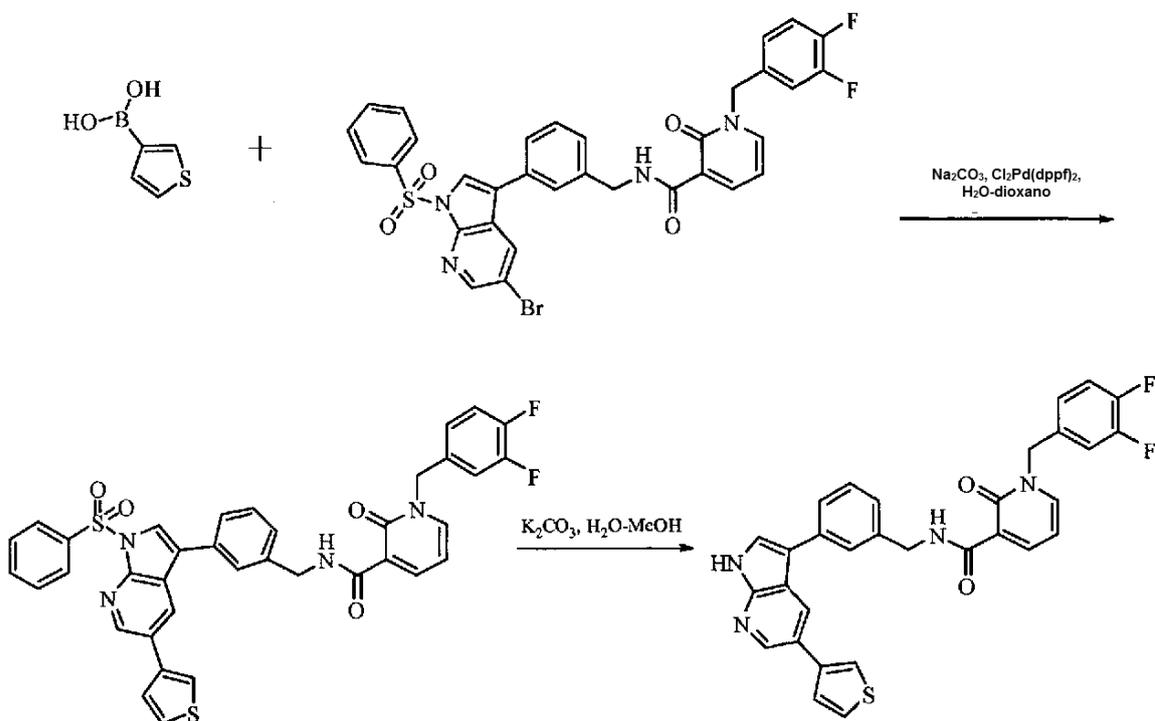
20



25 **90.1** 3-[5-(1H-Tetrazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se disolvió 3-(1-bencenosulfonil-5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (64 mg, 0,00010 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml, Acros) y azida sódica (11 mg, 0,00017 mol; Aldrich), y luego se añadió cloruro de amonio (5 mg, 0,00009 mol; Aldrich). Se calentó la mezcla a 110 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de argón. Se añadieron más azida sódica (29 mg, 0,00045 mol; Aldrich) y cloruro de amonio (19 mg, 0,00036 mol; Aldrich) y se calentó la reacción a 110 °C en una atmósfera de argón. Después de 4 h (total), se diluyó la reacción con *N,N*-dimetilformamida, se filtró y se purificó por HPLC preparativa, produciéndose el producto en un rendimiento de 2,0 mg (3 %). EM m/z = 539,07 M+H.

Ejemplo 91



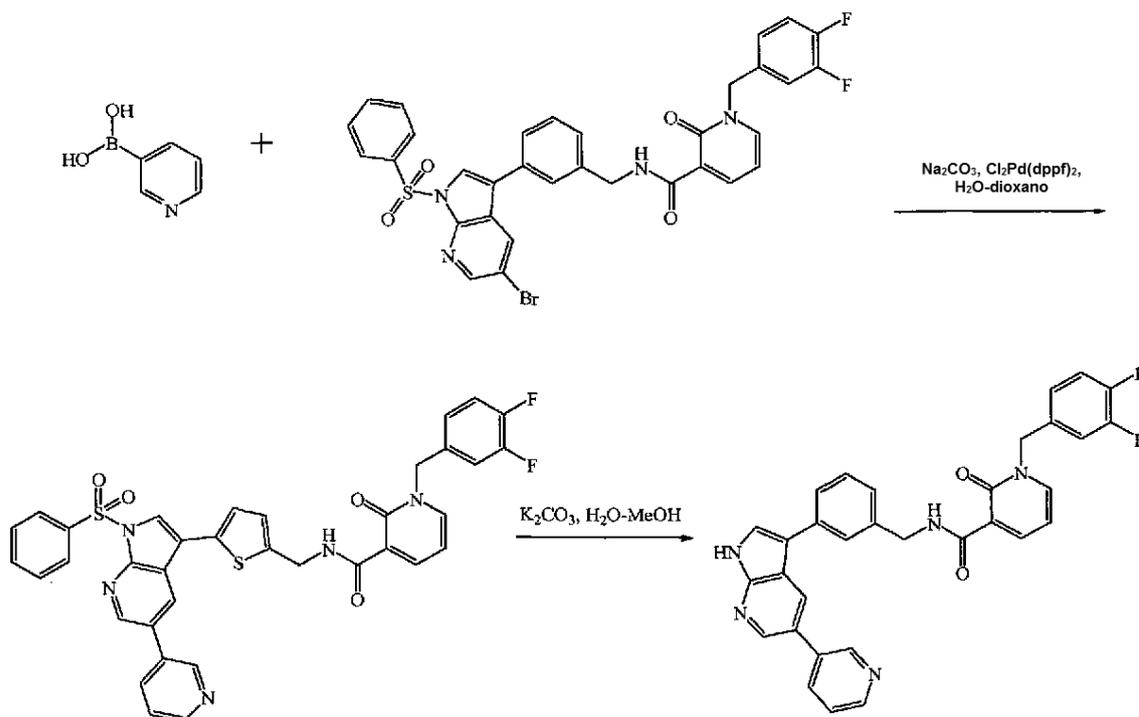
5 **91.1** 3-(5-Tiofen-3-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

En un vial, se disolvieron 1-bencenosulfonyl-5-bromo-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (581 mg, 0,00125 mol), ácido 3-
 10 ({{1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenilborónico (453 mg, 0,00114 mol),
 acetato de paladio (13 mg, 0,000057 mol; Strem) y trifenilfosfina (32 mg, 0,00012 mol; Aldrich) en acetona (5,4 ml,
 Acros). A esto, se añadió carbonato sódico 2,0 M en agua (1,8 ml, 0,0036 mol). Se lavó el vial abundantemente con
 argón, se cerró herméticamente y se calentó a 75 grados Celsius durante 1 hora. Se evaporó la reacción, luego se
 diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El
 15 residuo se recogió en cloruro de metileno y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato
 de etilo como eluyente (R = 0,33 en hexanos/acetato de etilo 1:3), produciéndose 663,8 mg (85 %) del compuesto
 del título. EM m/z = 689,09 M+H.

En un vial, se disolvieron ácido 3-tienilborónico (12 mg, 0,094 mmol; Aldrich), 3-(1-bencenosulfonyl-5-bromo-1*H*-
 20 pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (45 mg,
 0,065 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (6 mg,
 0,007 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (0,900 ml, Acros). A esto, se añadió carbonato sódico 2,0 M en agua (0,22 ml,
 0,00044 mol). Se purgó la reacción con argón y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 110 °C en una
 atmósfera de argón durante 75 minutos. Después de un período de refrigeración, se diluyó la reacción con agua y se
 extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el
 25 producto en bruto.

En la reacción, se disolvieron 3-(1-bencenosulfonyl-5-tiofen-3-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-
 (3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico en bruto (0,065 mmol) en metanol (1,50 ml, Fisher) y agua
 (0,50 ml, Fisher). A esto, se añadió carbonato potásico (43 mg, 0,00031 mol; Fisher) y se calentó la reacción a reflujo
 30 durante 1 hora. Se evaporó la reacción, se extrajo en *N,N*-dimetilformamida, se neutralizó con TFA (100 ul) y se
 purificó por HPLC preparativa cromatografía, generándose el producto en un rendimiento de 27,6 mg (64 %). RMN
 de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,973 (s, 1H), 10,108 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,659 (s, 1H), 8,471 (s, 1H), 8,404 (d, J
 = 7,3 Hz, 1H), 8,211 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,915 (m, 1H), 7,868 (s, 1H), 7,777 (s, 1H), 7,688-7,611 (m, 3H), 7,437-
 7,294 (m, 3H), 7,205 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,152-7,086 (m, 1H), 6,580 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,161 (s, 2H), 4,597 (d, J =
 35 5,6 Hz, 2H); EM m/z = 553,29 M+H.

Ejemplo 92



5 **92.1** 3-(5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la 3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 91, 3-(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido 3-piridilborónico como ácido borónico, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,153 (s, 1H), 10,089 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,177 (s, 1H), 8,714 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,670 (s, 1H), 8,603 (s, 1H), 8,546 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,374 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,197 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,954 (s, 1H), 7,797 (s, 1H), 7,813-7,742 (m, 1H), 7,684 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,440-7,307 (m, 3H), 7,220 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,142-7,083 (m, 1H), 6,555 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,147 (s, 2H), 4,594 (d, J = 5,8 Hz, 2H); EM m/z = 548,07 M+H.

Ejemplo 93

20 **93.1** 3-(5-Piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la 3-(5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 91, 3-(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido 4-piridilborónico como ácido borónico, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,280 (s, 1H), 10,090 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,864-8,712 (m, 4H), 8,384 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,302-8,233 (m, 2H), 8,201 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,983 (s, 1H), 7,797 (s, 1H), 7,694 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,458-7,302 (m, 3H), 7,239 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,134-7,079 (m, 1H), 6,567 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,146 (s, 2H), 4,605 (d, J = 5,6 Hz, 2H); EM m/z = 548,29 M+H.

Ejemplo 94

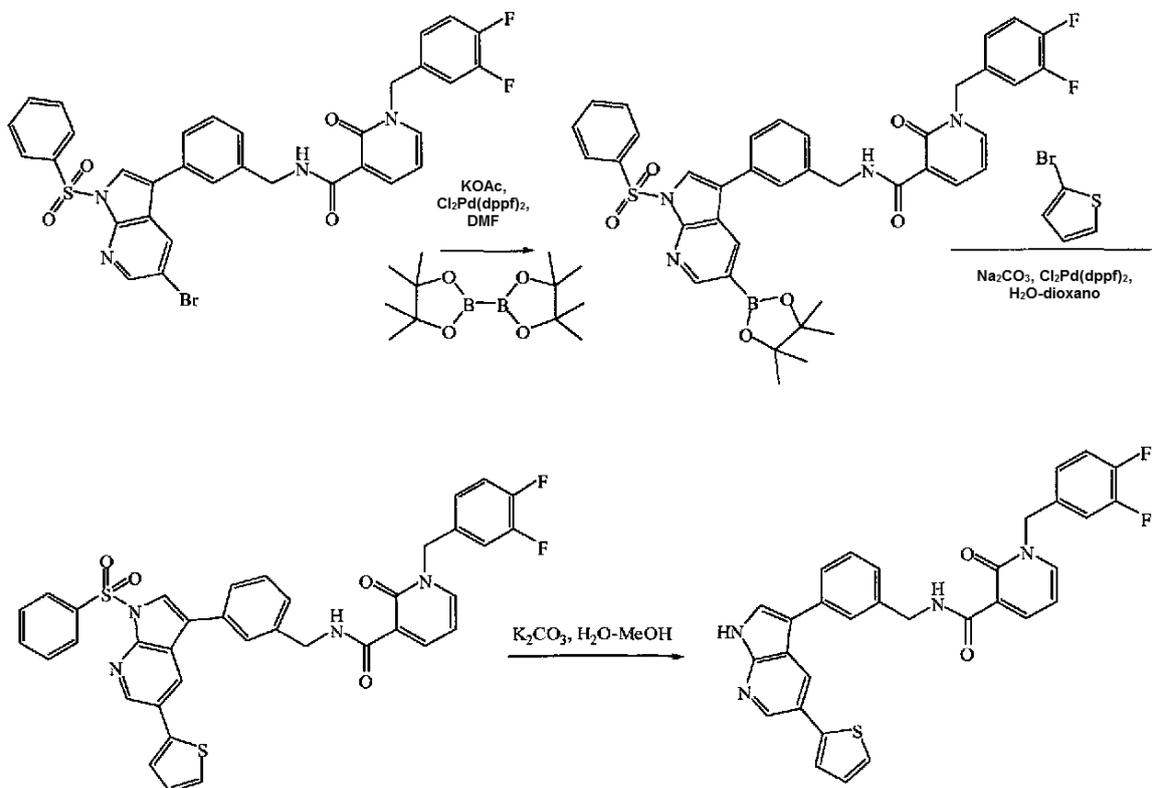
30 **94.1** 3-(5-Furan-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

A menos que se indique lo contrario, la 3-(5-furan-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 91, 3-(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando ácido furan-3-borónico como ácido borónico, generándose el producto. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,973 (s, 1H), 10,118 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,568 (s, 1H), 8,400 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,374 (s, 1H), 8,248 (s, 1H), 8,221 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,863 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,755 (m, 2H), 7,622 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,439-7,308 (m, 3H), 7,198 (d,

J = 7,7 Hz, 1H), 7,144-7,100 (m, 1H), 7,073 (s, 1H), 6,586 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,168 (s, 2H), 4,593 (d, J = 6,2 Hz, 2H); EM m/z = 537,36 M+H.

Ejemplo 95

5



95.1 3-(5-Tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

10

Se disolvieron 3-(1-bencenosulfonil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (297 mg, 0,000431 mol), bis(pinacolato)diboro (224 mg, 0,000882 mol; Aldrich), acetato potásico (253 mg, 0,00258 mol; Aldrich) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (37 mg, 0,000045 mol; Strem) en *N,N*-dimetilformamida (5,00 ml, Acros). Se calentó la reacción en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C en atmósfera de argón. Después de 60 min, se añadió más bis(pinacolato)diboro (242 mg, 0,000953 mol; Aldrich) y se calentó la reacción a 80 °C durante 1 hora. Se añadió más complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (35 mg, 0,000043 mol; Strem) y se calentó la reacción a 80 °C en una atmósfera de argón durante 1 hora. Se evaporó la reacción, luego se extrajo en diclorometano, se filtró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, dando 116 mg del producto (contiene material de partida de bromuro al 20 %). EM m/z = 737,00 M+H.

15

20

En un vial, se disolvieron 3-[1-bencenosulfonil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (58 mg, 0,079 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (6,4 mg, 0,0079 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (1,20 ml, Acros). A esto, se añadió 2-bromotiofeno (12 µl, 0,12 mmol; Aldrich) y luego carbonato sódico 2,0 M en agua (0,30 ml, 0,006 mol). Se purgó la reacción con argón y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 110 °C en una atmósfera de argón durante 75 minutos. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto.

30

Se disolvió 3-(1-bencenosulfonil-5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,079 mmol, 0,000079 mol) en metanol (1,8 ml, Fisher) y agua (0,60 ml, Fisher). A esto, se añadió carbonato potásico (46 mg, 0,00033 mol; Fisher) y se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora. Se evaporó la reacción, se extrajo en *N,N*-dimetilformamida, se neutralizó con TFA (100 µl) y se purificó por cromatografía HPLC preparativa, generándose el producto en un rendimiento de 3,4 mg. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃-MeOH-d₄) δ ppm 10,244 (s, 1H), 8,734 (s, 1H), 8,550-8,480 (m, 2H), 7,677 (s, 1H), 7,604 (s, 1H), 7,537 (s, 1H), 7,506-7,393 (m, 3H), 7,390-7,326 (m, 2H), 7,144-7,035 (m, 3H), 6,999-6,938 (m, 1H), 6,442 (m, 1H), 5,070 (s,

35

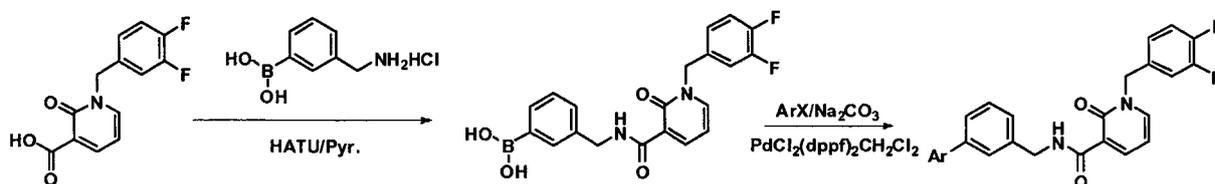
2H), 4,689 (m, 2H); EM m/z = 552,95 M+H.

Ejemplo 96

- 5 **96.1** 3-(5-Furan-2-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

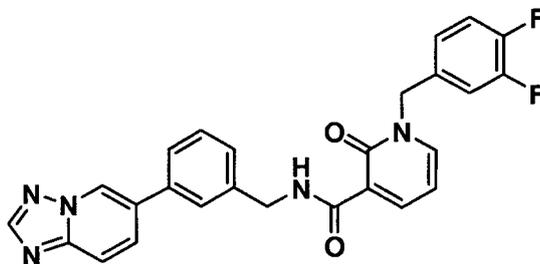
A menos que se indique lo contrario, la 3-(5-furan-2-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico se sintetizó como en el Ejemplo 95, 3-(5-tiofen-2-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando 2-bromo-furano como bromuro en el segundo acoplamiento con paladio, generándose el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-MeOH-d₄) δ ppm 10,237 (m, 1H), 8,813 (s, 1H), 8,594 (s, 1H), 8,510 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,669 (s, 1H), 7,587 (s, 1H), 7,543 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,508 (s, 1H), 7,490-7,391 (m, 2H), 7,346 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,132-7,014 (m, 2H), 6,991-6,925 (m, 1H), 6,868 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,495 (m, 1H), 6,440 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,079 (s, 2H), 4,677 (m, 2H); EM m/z = 537,31 M+H.

Ejemplo 97



- 20 **97.1** El ácido 3-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-borónico se produjo de acuerdo con los métodos expuestos en el Ejemplo 64 anterior.

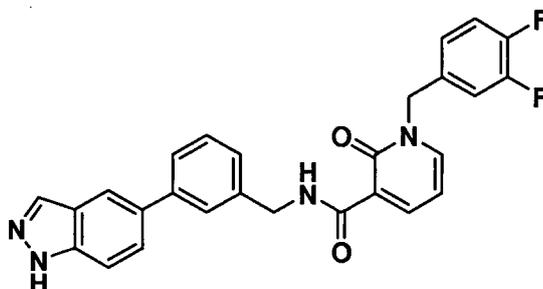
- 25 **97.2** 3-[1,2,4]-Triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



EM (EN+) m/z 472,26 (M+1).

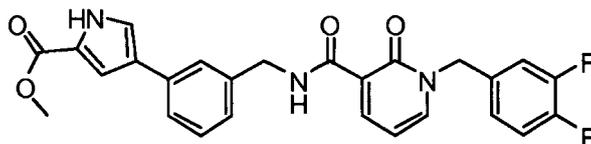
- 30 RMN de ¹H de (MeOH-d₄, 300 MHz):TM 9,36 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,60-7,35 (m, 3H), 6,81 (t, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,8 (s, 2H).

- 97.3** 3-(1*H*-Indazol-5-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



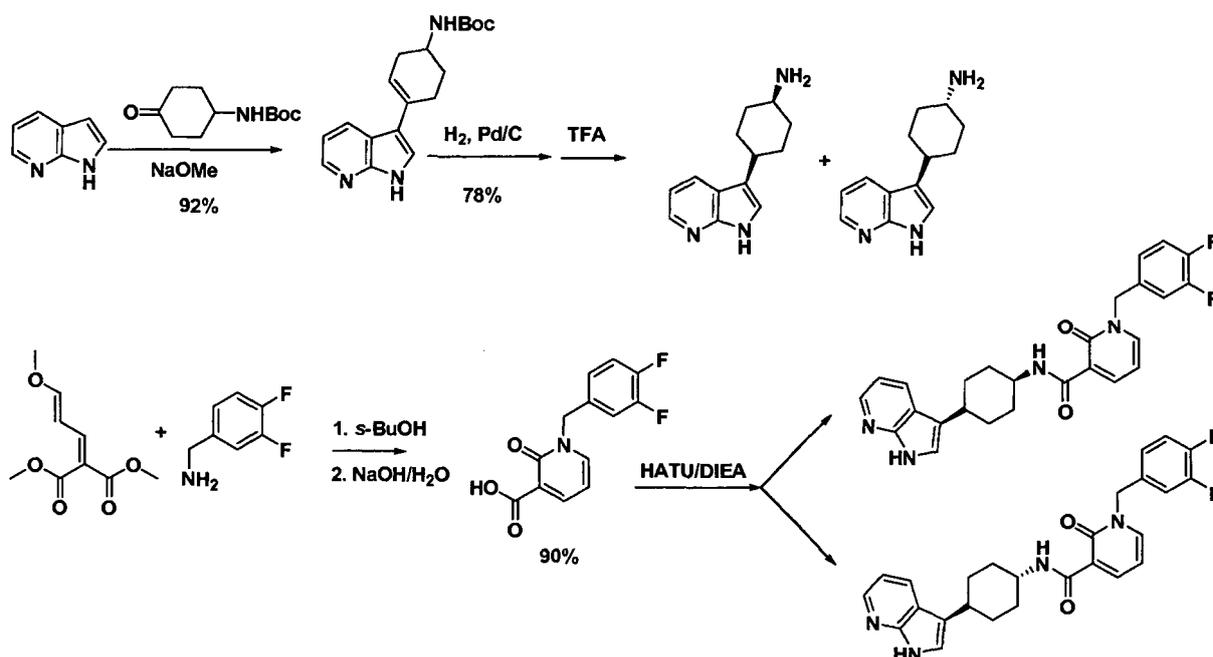
- 35 EM (EN+) m/z 472,26 (M+1). RMN de ¹H (MeOH-d₄, 400 MHz):TM 8,51 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,68-7,55 (m, 5H), 7,45 (t, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 6,60 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,61 (s, 2H).

97.4 4-(3-((1-(3,4-Difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)metil)fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



5 EM (EN+) m/z 478,31 (M+1). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,10-7,13 (m, 5H), 6,94 (m, 1H), 6,39 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,58 (d, 2H), 3,80 (s, 3H)

Ejemplo 98

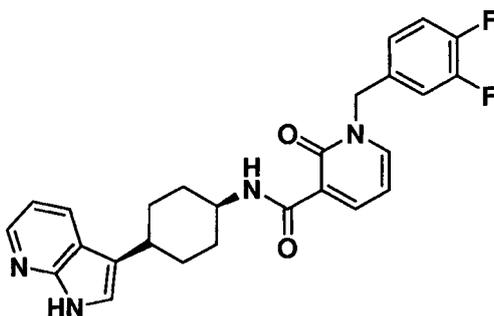


10 Se añadió *N*-4-Boc-aminociclohexanona (2,2 g, 0,010 mol; Astatech) a una mezcla de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,60 g, 0,0051 mol; Aldrich) y etóxido de sodio al 21 % en etanol (10 ml; Aldrich), y se calentó a reflujo durante una noche. La CL-EM demostró la formación del producto deseado. Luego se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se neutralizó cuidadosamente el residuo a pH ~7-8 y después se extrajo con EtOAc. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó sobre columna de gel de sílice con 50-100 % en hexano, dando el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (1,6 g, rendimiento del 92 %). EM (EN+) m/z 314,10 (M+1). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,09 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,05 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 9H)

15 Se hidrogenó una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-ciclohex-3-enil]-carbámico (750 mg, 0,0024 mol) e hidróxido de paladio (150 mg, 0,0011 mol) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante una noche y, mediante CL-EM, se demostró la finalización de la reacción. Se separó el catalizador por filtración a través de una torta de Celite y se concentró. Se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc al 10-100 % en cloruro de metileno, dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,59 g, rendimiento del 78 %). EM (EN+) m/z 316,12 (M+1).

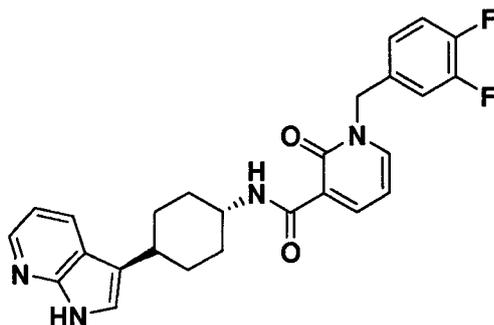
20 Se agitó una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-ciclohexil]-carbámico (0,5 g, 0,002 mol) y ácido trifluoroacético (10 ml) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 h hasta que la CL-EM mostró la eliminación completa de Boc. Se separaron los disolventes por evaporación y se purificaron en semi-HPLC preparativa, dando *cis*- y *trans*-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-ciclohexilamina como productos separados. Enantiómero *cis*: EM (EN+) m/z 216,12 (M+1). RMN de ^1H (MeOH-d_4 , 300 MHz): δ 8,76 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 1,73 (m, 4H). Enantiómero *trans*: EM (EN+) m/z 216,08 (M+1). RMN de ^1H (MeOH-d_4 , 300 MHz): δ 8,71 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,01 (m, 8H).

35 **98.1** [4-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*cis*-ciclohexil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



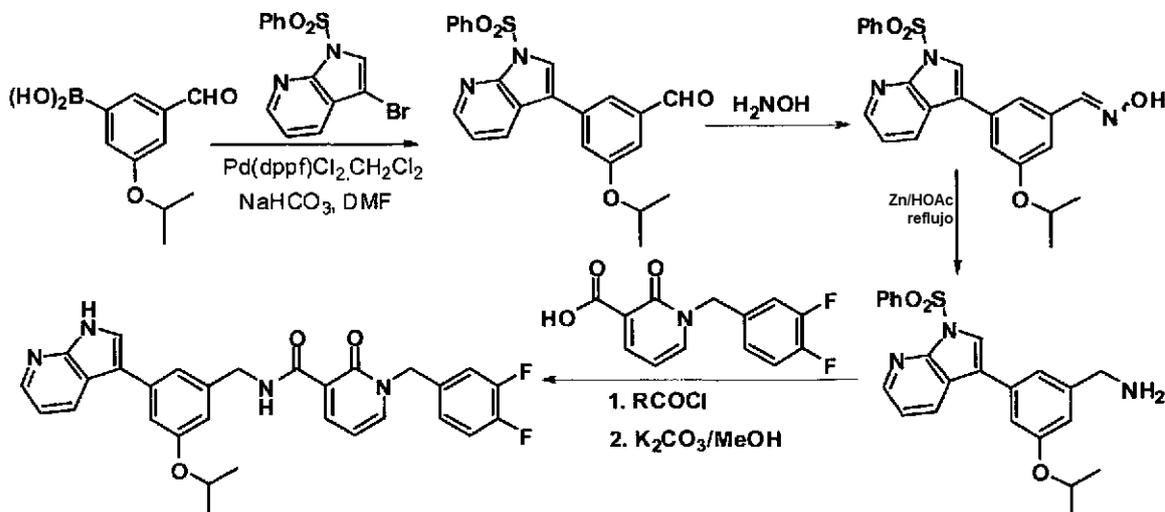
Se agitó una solución de 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-ciclohexilamina (*cis*-/12615-3-a, sal TFA) (50,0 mg, 0,23 mmol) en metanol se agitó con resina de carbonato MP (200 mg) a temperatura ambiente durante una noche. Se separó la resina por filtración y se concentró al vacío. Luego se disolvió el residuo en DMF anhidra (10 ml) y, a continuación, se añadió ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (74 mg, 0,28 mmol), DIEA (0,2 ml, 1,2 mmol), y HATU (220 mg, 0,58 mmol), y se agitó durante una noche. Se trató con agua y EtOAc. Se secó sobre MgSO₄. Se purificó sobre HPLC de Gilson con B al 5-75 %, dando el producto deseado en forma de una sal TFA (65 mg, rendimiento del 60 %). EM (EN+) m/z 463,50 (M+1). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):TM 11,75 (s, 1H), 10,21 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,22 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 1,95-1,7 (m, 8H).

98.2 [4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-*trans*-ciclohexil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

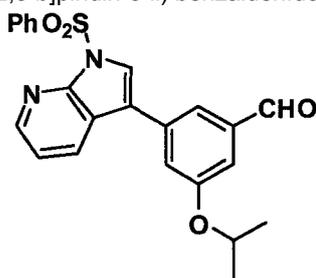


EM (EN+) m/z 463,49 (M+1). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz):TM 11,62 (s, 1H), 9,66 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,59 (t, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,82 (t, 1H), 2,05 (d, 4H), 1,63 (c, 2H), 1,45 (c, 2H).

Ejemplo 99

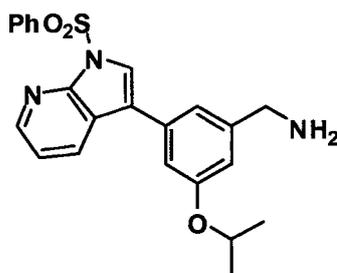


3-Isopropoxi-5-(1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il) benzaldehído



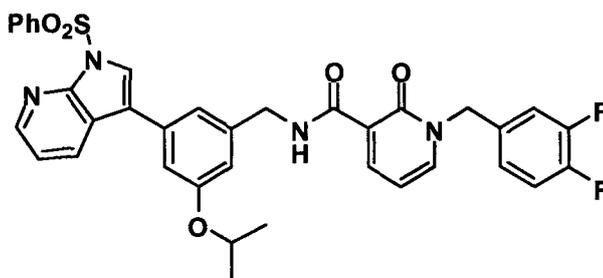
5 Se disolvieron 3-bromo-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (750 mg, 0,0022 mol) y ácido 3-formil-5-isopropoxi-fenilborónico (510 mg, 0,0024 mol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml, 0,2 mol) y luego se añadió 1,2 M de bicarbonato sódico en agua (6 ml) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (20 mg, 0,00002 mol). Se lavó abundantemente con nitrógeno y se sometió la reacción a microondas a 50 vatios, 120°C durante 15 minutos. La CL-EM demostró la finalización de la reacción (1,99 min, EN+/ 421,07). Se trató con DCM y agua. Se secó sobre MgSO₄. Se purificó sobre columna de gel de sílice con EtOAc al 0-100 %, dando el producto deseado en forma de un jarabe amarillo (665 mg, 71 %) EM (EN+) m/z 421,07 (M+1). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): TM 10,03 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,38 (s, 2H) 7,26 (dd, 1H), 4,72 (cd, 1H), 1,41 (d, 6H).

(3-Isopropoxi-5-(1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il) fenil)-metanamina



15 Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3000 mg, 0,04 mol) a una solución de 3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-isopropoxi-benzaldehído (3500 mg, 0,0083 mol) en metanol (130 ml, 3,3 mol) y se agitó durante una noche. La CL-EM demostró la formación principal de la oxima deseada (1,88 min, EN+/ 436,20). Se separaron los disolventes por evaporación y se trataron con DCM y NaHCO₃ sat., se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc al 0-100 %, dando el producto en forma de un sólido de color blanco (3,5 g, 96 %). Se calentó este material y cinc (1 g, 0,02 mol) en ácido acético (50 ml, 0,9 mol) a 100 °C durante una noche. La CL-EM demostró la finalización de la reacción (1,33 min, EN+/ 422,14). Se enfrió hasta la temperatura ambiente y se separaron los sólidos por filtración. Se concentró y luego se trató con EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró. No se realizaron más purificaciones. EM (EN+) m/z 422,14 (M+1). RMN de ¹H (MeOH-d₄, 400 MHz): TM 8,38 (dd, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,03 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,30 (a, 2H), 1,28 (d, 6H)

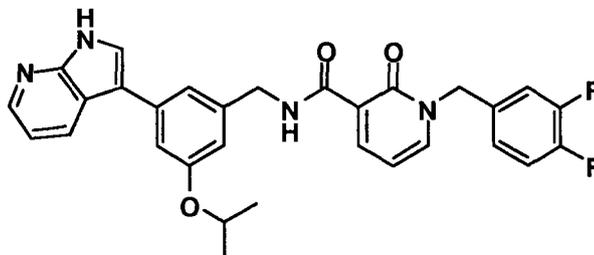
30 **99.1** 1-(3,4-Difluorobencil)-*N*-(3-isopropoxi-5-(1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



35 Se agitó una solución de [A] 3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-isopropoxi-bencilamina (1,7 g, 0,0040 mol), [B] ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,1 g, 0,0040 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (4 ml, 0,02 mol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,3 g, 0,0060 mol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ul, 0,0002 mol) durante 1 hora. La CL-EM demostró la finalización de la reacción (2,03 min, EN+/ 669,19). Se trató con agua y EtOAc, y se secó sobre MgSO₄, se concentró y se

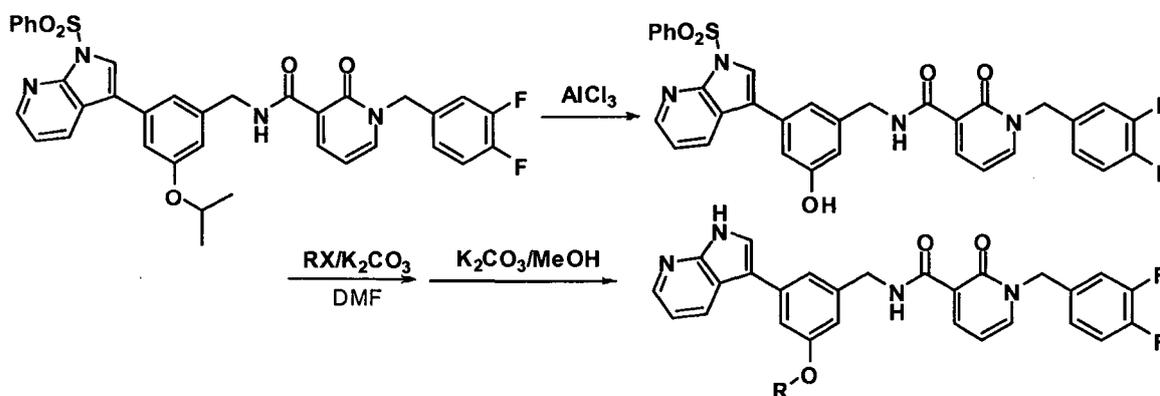
purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc al 0-100 %, dando el producto deseado en forma de un sólido rosado (1,65 g, 61 %); EM (EN+) m/z 669,19 (M+1); RMN de ^1H de (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,60 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,49 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,67 (d, 2H), 4,63 (m, 1H), 1,37 (d, 6H).

- 5 **99.2** 1-(3,4-Difluorobencil)-N-(3-isopropoxi-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

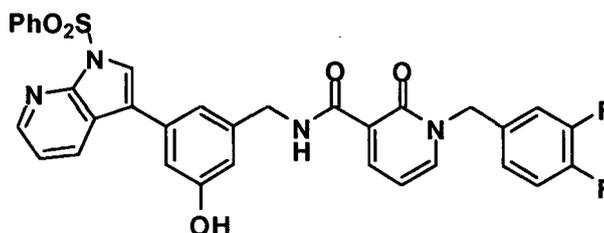


- 10 Se calentó una mezcla de [A] 3-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxi-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (60 mg, 0,0009 mol) y carbonato potásico (60 mg, 0,0004 mol) en pentanol (10 ml, 0,2 mol) a reflujo durante 30 min y, mediante CL-EM, se demostró la eliminación completa de PhSO_2 . Se separaron los disolventes por evaporación y se trataron con DCM y cloruro de amonio sat. Se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. Se purificaron sobre HPLC de Gilson, dando el producto deseado en forma de una sal TFA (10 mg, 60 %); EM (EN+) m/z 529,30 (M+1); RMN de ^1H de (CDCl_3 , 400 MHz): δ 13,20 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (t, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,61 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).

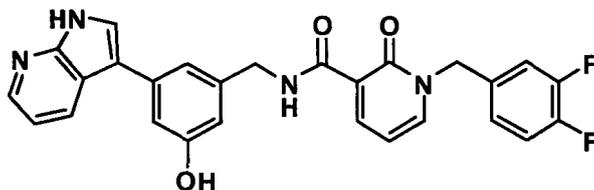
- 20 Ejemplo 100



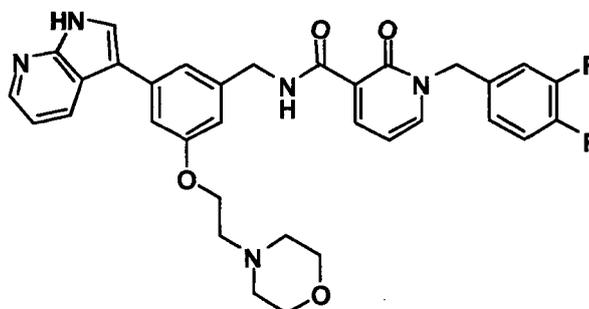
- 25 **100.1** 1-(3,4-Difluorobencil)-N-(3-hidroxi-5-(1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



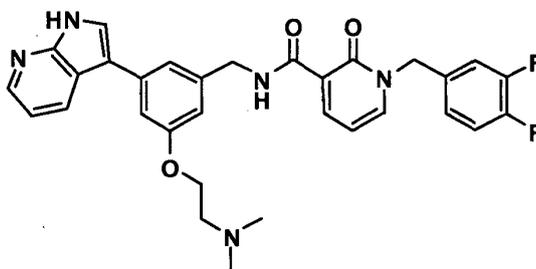
- 30 Se agitó una mezcla de [A] 3-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxi-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (500 mg, 0,0007 mol;) y tricloruro de aluminio (500 mg, 0,004 mol) en cloruro de metileno (50 ml, 0,8 mol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La CL-EM demostró la formación del producto deseado (1,73 min, EN+/ 627,09). Se trató con cloruro de amonio saturado y DCM. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc al 0-100 % en hexano, dando el producto deseado (120 mg, 20 %) EM (EN+) m/z 627,09 (M+1).

100.2
carboxamida1-(3,4-Difluorobencil)-*N*-(3-hidroxi-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-

- 5 Se calentó una mezcla de 1-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-hidroxi-5-(1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (120 mg, 0,00019 mol) y carbonato potásico (100 mg, 0,001 mol) en metanol (15 ml, 0,37 mol) a reflujo durante 30 min. La CL-EM demostró la finalización de la reacción (EN+ 487,2). Se separaron los disolventes por evaporación y se purificaron en HPLC de Gilson, dando el producto en forma de una sal TFA (45 mg, 48 %) EM (EN+) m/z 487,2 (M+1). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz):TM 8,82 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,60 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,61 (s, 2H)

100.3 1-(3,4-Difluorobencil)-2-oxo-*N*-(3-(2-(morfolin-1-il)etoxi)-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)bencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

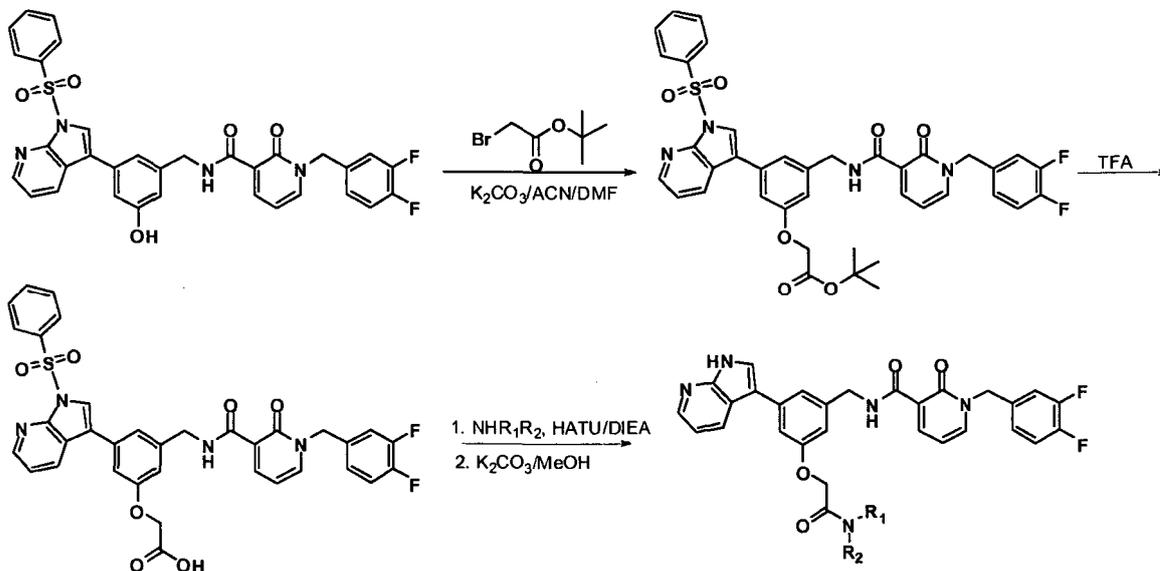
- 15 Se calentó una mezcla de 1-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-hidroxi-5-(1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (70 mg, 0,0001 mol), 4-(2-cloroetil)morfolina (30 mg, 0,0001 mol), y carbonato potásico (100 mg, 0,001 mol) en acetonitrilo (19 ml, 0,37 mol) *N,N*-dimetilformamida (3 ml, 0,04 mol) hasta 80 °C durante una noche. La CL-EM demostró la finalización de la reacción (1,50 min, EN+/ 739,97). Entonces, se añadió etanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h y CL-EM demostró la finalización de la reacción (1,11 min, EN+/ 600,08). Se separaron los disolventes por evaporación y se trataron con EtOAc y agua. Se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificaron en HPLC de Gilson, dando el producto deseado en forma de una sal bis-TFA (25 mg, 40 %) EM (EN+) m/z 600,08 (M+1). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz):TM 8,40 (dt, 2H), 8,20 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17-7,05 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,51 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,57 (d, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,96 (a, 2H), 3,73 (a, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,50 (a, 2H)

100.4 1-(3,4-Difluorobencil)-*N*-(3-(2-(dimetilamin)etoxi)-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

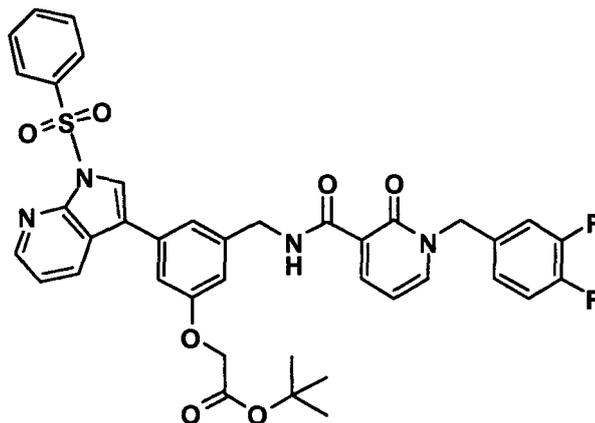
- 30 EM (EN+) m/z 487,2 (M+1). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz):TM 8,40 (dd, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (t, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,63 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 2,94 (s, 6H)

35

Ejemplo 101



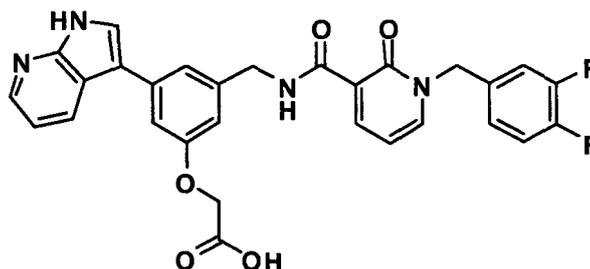
5 **101.1** 2-(3-((1-(3,4-Difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)metil)-5-(1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il) fenoxi)acetato *terc*-butílico



10 Se calentó una mezcla de 1-(3,4-difluorobencil)-*N*-(3-hidroxi-5-(1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (155 mg, 0,000247 mol) y carbonato potásico (200 mg, 0,001 mol) en acetonitrilo (10 ml, 0,2 mol) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml, 0,06 mol) hasta 80 °C durante una noche y, mediante CL-EM, se demostró la finalización de la reacción (2,03 min, EN+/ 741,51). Se enfrió a temperatura ambiente y se trató con Et_2O y agua. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc al 0-100 % en hexano, dando el producto deseado (180 mg, 98 %) EM (EN+) m/z 741,51 (M+1); 1H RMN de(CDCl_3 , 400 MHz) : τ^m 10,05 (t, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,13 (dd, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,36 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,58 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

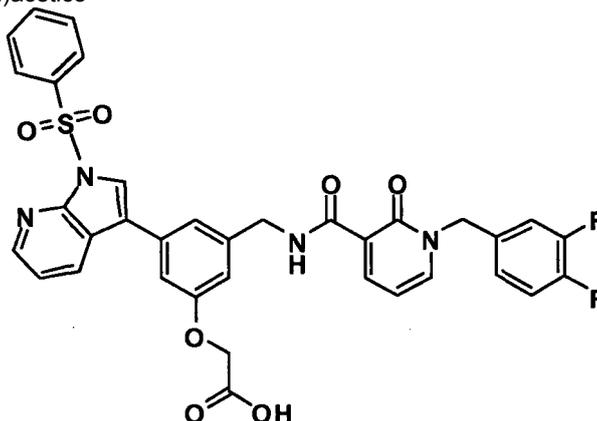
15

101.2 Ácido 2-(3-((1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)metil)-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)fenoxi)acético



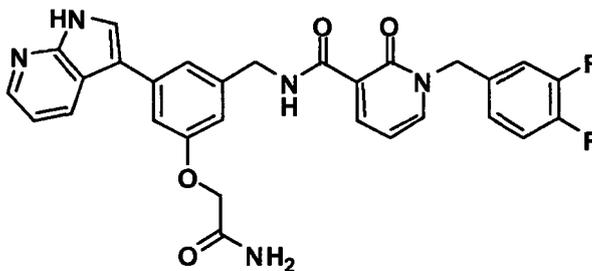
Se agitó una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenoxi]-acético (20 mg, 0,0003 mol) y ácido trifluoroacético (20 mg, 0,0001 mol) en cloruro de metileno (8 ml, 0,1 mol) durante una noche. La CL-EM demostró solamente la formación de SO₂ desf. y producto saponificado C (1,24 min, EN+/ 545,64). Se separaron los disolventes por evaporación, se disolvieron en DMSO y agua, y se purificaron en HPLC de Gilson, dando el producto deseado (6 mg, 40 %) EM (EN+) m/z 545,64 (M+1). RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): 8,41 (dd, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,24 (dd, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,55 (d, 2H).

- 10 **101.3** Ácido 2-(3-((1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)metil)-5-(1-(fenil-sulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il) fenoxi)acético



- 15 Se agitó una solución de [A] éster *terc*-butílico de ácido [3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-([1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino)-metil)-fenoxi]-acético (150 mg, 0,00020 mol) en ácido trifluoroacético (2 ml, 0,02 mol) y cloruro de metileno (2 ml, 0,03 mol) a temperatura ambiente durante una noche. La CL-EM demostró la finalización de la reacción (1,75 min, EN+/ 685,36). Se separaron por evaporación los disolventes. No se realizaron más purificaciones. EM (EN+) m/z 685,36 (M+1).

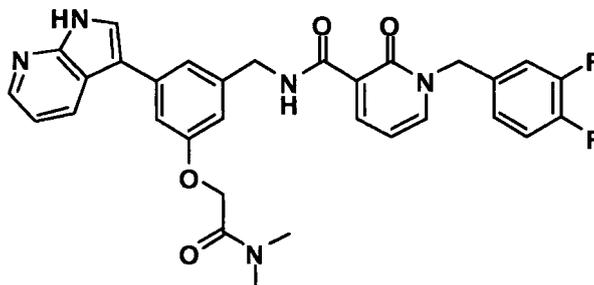
- 20 **101.4** *N*-(3-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)bencil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



- 25 Se agitó una mezcla de ácido 2-(3-((1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)metil)-5-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)fenoxi)acético (50 mg, 0,00007 mol), cloruro de amonio (20 mg, 0,0004 mol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)piridin (0,06 g, 0,0001 mol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml, 0,06 mol) *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,0004 mol) durante una noche y, mediante CL-EM, se demostró la formación completa de la amida (1,71 min, EN+/ 684,37). Se trató con EtOAc y agua. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Luego se disolvió el residuo en metanol (10 ml, 0,2 mol), se añadió carbonato potásico (50 mg, 0,0004 mol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La CL-EM demostró la formación del producto de PhSO₂ desf. C (1,24 min, EN+/ 544,53). Se separaron los disolventes por evaporación, se disolvieron en DMSO y agua, y se purificaron en HPLC de Gilson, dando el producto deseado (15 mg, 40 %) EM (EN+) m/z 544,53 4 (M+1). RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) : δ 8,41 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,60 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,49 (s, 2H).

35

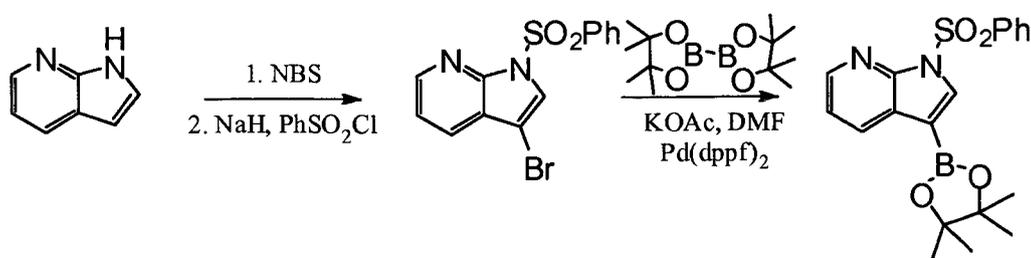
101.5 1-(3,4-Difluorobencil)-N-(3-(2-(dimetilamin)-2-oxoetoxi)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



5 EM (EN+) m/z 544,53 4 (M+1). RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,52 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,49 (t, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

Ejemplo 102

10



102.1 1-Bencenosulfonil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

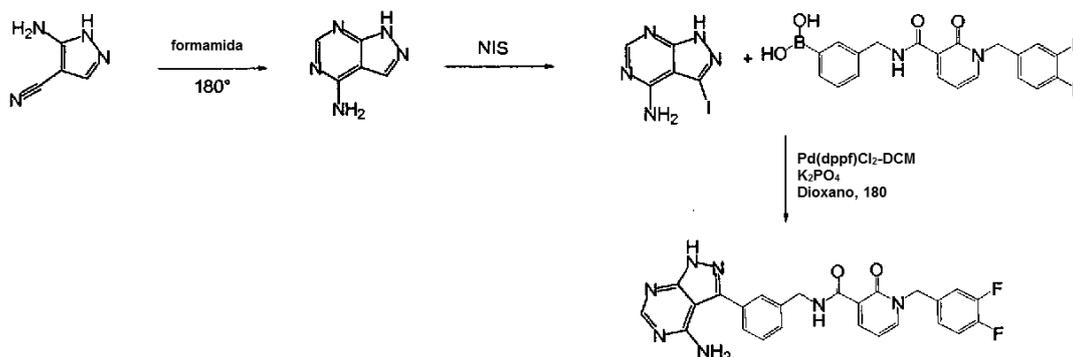
15 Se disolvió 1H-pirrolol[2,3-b]piridina (7,07 g, 0,0598 mol) en tetrahidrofurano (100 ml, 1 mol) y se añadió N-bromosuccinimida (12 g, 0,066 mol). Se dejó la reacción en agitación a T.A o/n. La CL-EM demostró la aparición del producto a 0,84 con 198,92 y una impureza sin identificar a 1,73. Se trató la reacción por dilución con cloruro de metileno y lavando 1 vez con bicarbonato sódico saturado y 1 vez con salmuera antes de secar con sulfato de magnesio y concentrar. Se disolvió aproximadamente la mitad del producto en bruto en acetato de etilo y se añadió sílice para la carga de sólido sobre una columna de 120 g para la purificación mediante CombiFlash. Se usó un gradiente de hexanos al 0-100 % y acetato de etilo. Tras la purificación quedó parte de la impureza, pero se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 197,03.

25 Se disolvió 3-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (4,37 g, 0,0222 mol) en tetrahidrofurano (100 ml, 1 mol) y se enfrió la reacción hasta 0 grados. A continuación, se añadió hidruro sódico, 60 % en aceite mineral (60: 40, hidruro sódico:aceite mineral, 2,2 g) en dos porciones y se agitó la reacción durante 5-10 minutos antes de añadir cloruro de bencenosulfonilo (3,4 ml, 0,027 mol). Después, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente o/n. La CL-EM demostró la formación del producto a 1,78 con 338,89. Se trató la reacción por dilución con cloruro de metileno, luego se lavó 1 vez con bicarbonato saturado, 1 vez con ácido cítrico al 5 %, y 1 vez con salmuera, después se secó con sulfato de magnesio y se concentró, dando el producto en bruto que se extrajo directamente en la siguiente etapa. EM (EN+) m/e = 338,89.

35 Se disolvieron 3-bromo-1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (300 mg, 0,0009 mol), bis(pinacolato)diboro (0,678 g, 0,00267 mol; Aldrich), Acetato de potasio (0,52 g, 0,0053 mol; Aldrich) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,085 g, 0,00010 mol; Strem) en N,N-dimetilformamida (8,5 ml, 0,11 mol; Acros). Se calentó la reacción en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C, tras 2 horas, la CL-EM mostró la conversión completa en un nuevo pico coincidente con el producto (2,03 con 384,92). Se concentró la reacción y luego se extrajo en DCM, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó la solución de DCM por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente, generándose el producto. EM (EN+) m/e = 384,92.

40

Ejemplo 103



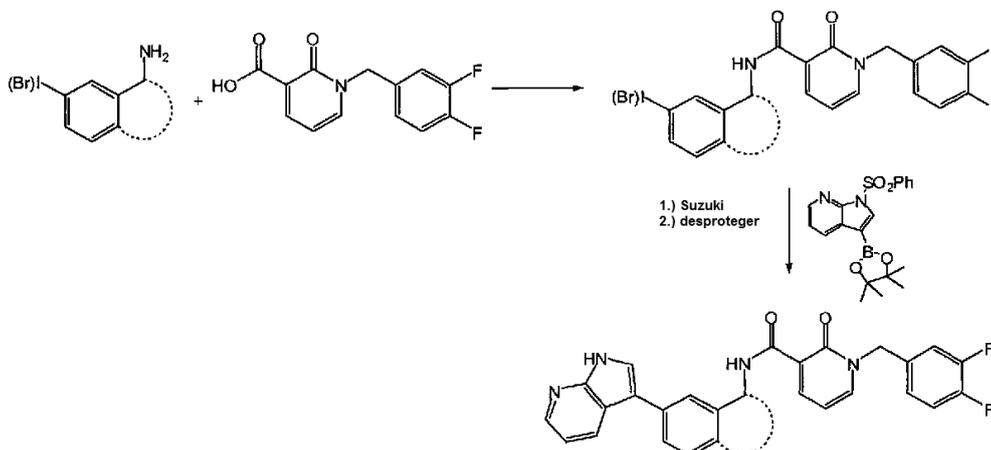
5 **103.1** 3-(4-Amino-1H-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-3-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se disolvió 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1 g, 0,009 mol) en formamida (10 ml, 0,3 mol) y se calentó a 180 grados durante una noche. Después de la refrigeración se formó un precipitado que se filtró y lavó varias veces con éter y brevemente con acetona. Es algo soluble en acetona. Se extrajo entonces el sólido en bruto para la siguiente etapa. EM (EN+) m/e = 136,05.

Se disolvió 4-aminopirazolo[3,4-*d*]pirimidina (1 g, 0,007 mol), el producto en bruto de la última etapa, en *N,N*-dimetilformamida (25 ml, 0,32 mol) (solo parcialmente soluble) y se añadió *N*-yodosuccinimida (1,8 g, 0,0081 mol). Se calentó la reacción a 50 grados durante 4 horas. La CL-EM demostró la aparición del producto, pero pareció quedar una gran cantidad del material de partida, por lo que se añadieron otros 0,5 equivalentes de NIS y se calentó la reacción durante otra hora. Siguió quedando material de partida, pero aún así se trató la reacción. Primero se concentró la reacción y luego se aisló una pequeña parte, en primer lugar, disolviendo en acetato de etilo y lavando con bicarbonato saturado. La mayor parte del producto no pasó a ninguna solución. Tras un tratamiento con ultrasonidos, el compuesto pasó al bicarbonato saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La concentración dio el producto en bruto que se llevó directamente a la siguiente etapa. EM (EN+) m/e = 261,93

Se disolvió 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamina (0,08 g, 0,0003 mol) en 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol), y luego se añadieron *N,N*-dimetilformamida (1 ml, 0,01 mol), ácido 3-((1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonyl)-amino)-metil)-borónico (Esquema x) (0,2 g, 0,0006 mol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,05 g, 0,00006 mol) y fosfato de potasio (0,2 g, 0,0009 mol) y se sometió la reacción a microondas a 180 durante 10 min. La purificación se realizó mediante la inyección directa de la reacción en el sistema Gilson, y la concentración de las fracciones puras dio el producto. EM (EN+) m/e = 488,14. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,58 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,22 (s, 2H), 6,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 10,05 (t, 1H, J = 6 Hz), 12,55 (s, 1H).

Ejemplo 104



104.1 [7-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se añadieron 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il-amina (Chembridge) (0,0938 g, 0,000415 mol), ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,100 g, 0,000377 mol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,16 g, 0,00041 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 g, 0,002 mol) y cloruro de metileno (3: 6 ml, 0,056 mol) a un matraz de 50 ml y se agitó durante 2 a 3 horas. La CL-EM demostró la formación del producto a 2,04. Se trató la reacción diluyendo con cloruro de metileno y lavando 1 vez con ácido cítrico al 5 %, 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera antes de secar y concentrar, dando el material en bruto. Luego se extrajo el producto en bruto en diclorometano y se purificó por CombiFlash usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 por ciento, dando el producto puro (0,150 g 84 %). EM (EN+) m/e = 472,83.

En un vial, se disolvieron (7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,074 g, 0,16 mmol), 1-bencenosulfonil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (50 mg, 0,1 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (17 mg, 0,021 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (2,21 ml, 28,4 mmol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (0,55 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 100 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La reacción demostró la conversión total en el producto a 2,16 con la masa correcta 651,03. Se diluyó la reacción con diclorometano y se lavó 1 vez con ácido cítrico al 5 %, 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera antes de secar con sulfato de magnesio y concentrar, dando el material en bruto. A continuación, se disolvió el material en bruto en cloruro de metileno y se purificó por CombiFlash usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 %, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 651,03.

Se disolvió [7-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,063 g, 0,000097 mol) en 0,5 M de metóxido sódico en metanol (3 ml) y cloruro de metileno (3 g, 0,04 mol), y se calentó a 75 °C durante 1 hora. La CL-EM demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto. Se concentró la reacción y se disolvió en DMSO y metanol 1:1 para la purificación mediante HPLC preparativa de Gilson. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 511,37; (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,84 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 5,22 (d, 2H, 5 Hz), 5,25 (m, 1H), 6,62 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,99 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,52 (m, 'H), 7,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,22 (m, 2H), 8,46 (m, 1H), 10,10 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,55 (s, 1H).

104.2 [7-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-naftalen-1-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se disolvió ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,17 g, 0,00063 mol) en cloruro de metileno (10 ml, 0,2 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (500 ul, 0,003 mol), y se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,31 g, 0,00082 mol). Se dejó la reacción en agitación hasta que la solución se volvió casi transparente, y luego se añadió 8-amino-naftalen-2-ol (0,100 g, 0,000628 mol). Tras agitar, se formó el producto a 1,75 407,03. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó una vez con ácido cítrico, luego se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y se concentró. A continuación, se purificó el producto en bruto por dilución con cloruro de metileno, y luego se purificó mediante CombiFlash usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 %. EM (EN+) m/e = 407,03.

Se disolvió (7-hidroxi-naftalen-1-il)-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,085 g, 0,00021 mol) en cloruro de metileno (10 ml, 0,2 mol), y se añadieron piridina (30 ul, 0,0004 mol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (42 ul, 0,00025 mol). Después de una hora, la reacción no se había completado, por lo que se añadieron 2 equiv. de anhídrido trifluorometanosulfónico y 4 equiv. de piridina, y para proseguir luego la reacción hasta su finalización con la aparición del producto a 2,21 539,08. Se concentró la reacción y se diluyó en cloruro de metileno para la purificación mediante CombiFlash usando a gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 %, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 539,08.

En un vial, se disolvieron 8-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonil]-amino]-naftalen-2-iléster del ácido trifluorometanosulfónico (0,092 g, 0,17 mmol) y 1-bencenosulfonil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (60 mg, 0,2 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (17 mg, 0,021 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (2,20 ml, 28,2 mmol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (0,55 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 100 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La CL-EM demostró la formación del producto a 2,31 con la masa correcta de 647,30. Se trató la reacción disolviendo en cloruro de metileno, luego lavando 1 vez con ácido cítrico, 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera antes de secar con sulfato de magnesio y concentrando, dando el producto en bruto. Se disolvió el producto en bruto en cloruro de metileno y se purificó por CombiFlash usando a gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 %. EM (EN+) m/e = 647,30.

Se disolvió [7-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-naftalen-1-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,035 g, 0,000054 mol) en cloruro de metileno (2 g, 0,02 mol) y 0,5 M de metóxido sódico en metanol (2 ml), luego se calentó a 80 grados durante 1 hora. La CL-EM demostró la aparición del producto a 1,64 con 506,91. Se concentró el producto en bruto y se disolvió en una mezcla de metanol y DMSO, luego se inyectó directamente en el sistema Gilson para su purificación. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron, dando el producto. EM (EN+) m/e = 506,91; (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,43 (s, 2H), 6,76 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,08 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,36-7,6 (m, 3H), 8,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,35 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,10 (s, 1H), 12,63 (s, 1H).

10 **104.3** [5-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1*H*-indazol-3-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se añadieron ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,150 g, 0,000566 mol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,24 g, 0,00062 mol), *N,N*-disopropiletilamina (500 μ l, 0,003 mol) y *N,N*-*d*imetilformamida (6,6 ml, 0,085 mol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 10 a 15 minutos, y después se añadió 5-bromo-1*H*-indazol-3-ilamina (JW phar mlab) (0,12 g, 0,00056 mol). La CL-EM demostró la formación del producto a 1,77 con 458,80. Se inyectó directamente el producto en bruto en el sistema Gilson para su purificación, dando 135 mg de producto puro. EM (EN+) m/e = 458,80.

20 Se disolvió (5-bromo-1*H*-indazol-3-il)-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,135 g, 0,000294 mol) en tetrahidrofurano (10 ml, 0,1 mol) y se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió hidruro sódico, 60 % en aceite mineral (hidruro sódico:aceite mineral 60:40, 29 mg). Se dejó la reacción en agitación durante un par de minutos, y luego se añadió cloruro de $[\beta$ -(trimetilsilil)etoxi]metilo (57 μ l, 0,00032 mol). Después de 2 horas, la CL-EM mostró la finalización de la reacción a 2,40 con 589,07. Se trató la reacción por dilución con cloruro de metileno, y luego lavando 1 vez con bicarbonato saturado, 1 vez con ácido cítrico al 5 % y 1 vez con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y luego se concentró. Se disolvió el material concentrado en cloruro de metileno y luego se purificó mediante CombiFlash usando a gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 %, dando 123 mg de producto puro. EM (EN+) m/e = 589,07.

30 [5-(1-Bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

35 En un vial, se disolvieron [5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,123 g, 0,209 mmol) y 1-bencenosulfonil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (88 mg, 0,23 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (21 mg, 0,025 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (2,69 ml, 34,4 mmol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (0,67 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 100 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La CL-EM demostró la formación del producto a 2,41 con la masa correcta de 767,28. Se trató la reacción disolviendo en cloruro de metileno, luego lavando 1 vez con ácido cítrico, 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera antes de secar con sulfato de magnesio y concentrar, dando el producto en bruto. Luego se purificó el producto en bruto mediante CombiFlash con un gradiente de hexano al 0-100 %, dando 66 mg de producto puro. EM (EN+) m/e = 767,28.

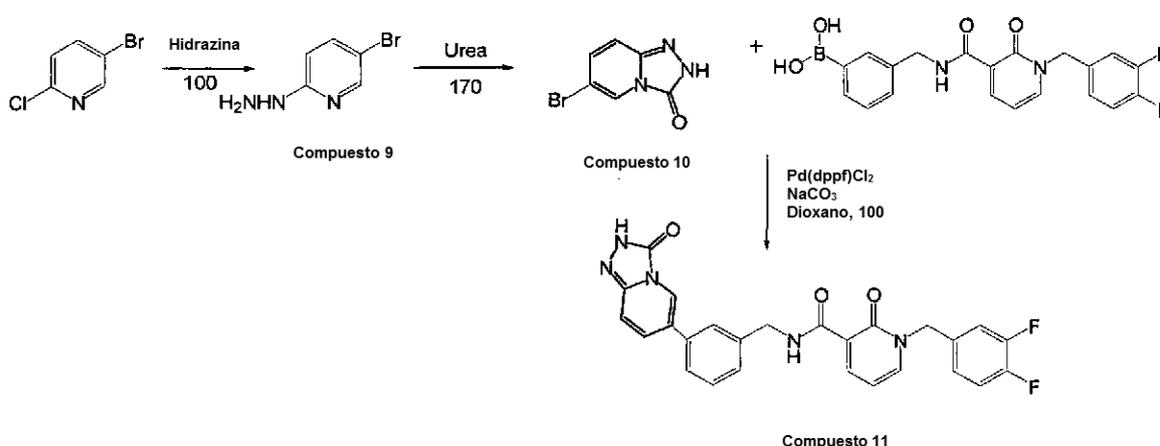
45 [5-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

50 Se disolvió [5-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,066 g, 0,000086 mol) en cloruro de metileno (4 ml, 0,06 mol) y 0,5 M de metóxido sódico en metanol (4 ml). Se calentó la reacción a 80 °C durante 1 hora y, mediante CL-EM, se demostró la formación del producto a 1,81 con 627,21. Se concentró el material en bruto y se disolvió en una mezcla de metanol y DMSO, y se inyectó en el sistema Gilson para su purificación. EM (EN+) m/e = 627,21.

55 Se disolvió [5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (40 mg, 0,00006 mol) en etanol (3 ml, 0,05 mol), y se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml, 0,03 mol). Se calentó la reacción a 100 °C durante 1,5 horas. Se formó un precipitado que se analizó mediante CL-EM. El precipitado contenía producto y, por tanto, se filtró y se tomó una RMN que indicó que el precipitado era el producto puro. EM (EN+) m/e = 496,56; (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,33 (s, 2H), 6,72 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,41-7,58 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,87 (s, 1H), 8,32-8,45 (m, 4H), 8,60 (m, 1H), 12,10 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

60

Ejemplo de referencia 105



5 **105.1** 3-(3-Oxo-2, 3-dihidro-[1,2,4]triazolo [4, 3-a]piridin-6-il)-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se disolvió 5-bromo-2-cloro-piridina (3,5 g, 0,018 mol) en hidrazina (20 ml) y se calentó a 100 grados durante 6 horas. Después se diluyó la reacción con agua y se extrajo con éter 2 veces. A continuación, se secó la capa acuosa para retirar la hidrazina y se volvió a echar en agua. Se volvió básico el pH mediante la adición de KOH sólido y luego se extrajo 2 veces con éter. A continuación, se combinaron las capas de éter, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron, dando 2,25 gramos del producto que se llevó directamente a la siguiente etapa. EM (EN+) m/e = 189,01.

15 Se puso (5-bromo-piridin-2-il)-hidrazina (2,25 g, 0,021 mol) en un tubo cerrado herméticamente con urea y se calentó durante 2 h a 170. Se disolvió el producto en bruto en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa usando un gradiente de TFA al 5-40 % a agua/TFA al 0,1 % a acetonitrilo al 0,1 %. EM (EN+) m/e = 213,88.

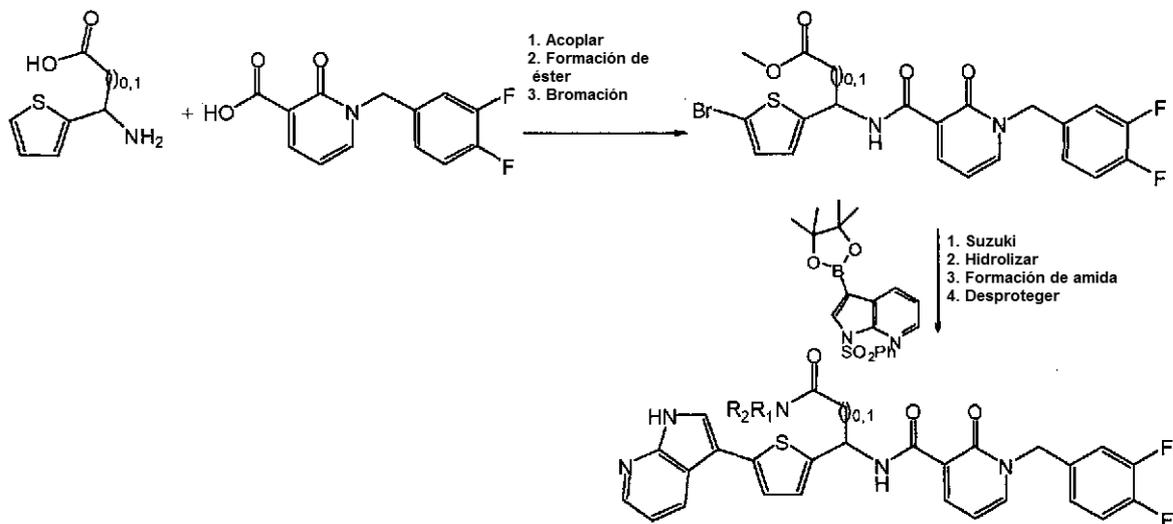
20 Se disolvió ácido 3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-borónico (0,150 g, 0,000377 mol) en dioxano y se añadieron 6-bromo-2H-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-ona (54 mg, 0,00025 mol), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,03 g, 0,00002 mol) y 2 M de carbonato sódico en agua (0,4 ml). Luego se colocó la reacción sobre un lecho de argón y se tapó. Se calentó la reacción a 100 grados durante 4-5 horas. La CL-EM demostró la aparición del producto, aproximadamente en el mismo tiempo de retención que el ácido borónico. Para hacer que la reacción finalizara, se añadió más bromuro y se agitó la reacción o/n. Siguió quedando parte del ácido borónico, pero de todos modos se intentó realizar la purificación. Se hizo la purificación mediante inyección directa sobre el sistema de HPLC preparativa de Gilson usando un gradiente de 30-90 durante 14 minutos. Se observó la separación y se combinaron varias fracciones limpias y se secaron, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 488,07. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 4,54 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,88 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 10,04 (t, 1H, J = 6 Hz).

105.2 3-Imidazo[1,2-a]piridin-6-il-bencilamida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

35 Se disolvió ácido 3-({[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-metil)-borónico (Esquema X) (0,0758 g, 0,000190 mol) en dioxano y se añadieron 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (25 mg, 0,00013 mol), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,01 g, 0,00001 mol) y 2 M de carbonato sódico en agua (0,2 ml). Luego se colocó la reacción sobre un lecho de argón y se tapó. Se calentó la reacción a 100 grados durante 4-5 horas. La CL-EM mostró la aparición del producto a 1,22 con la masa correcta de 471,08. La purificación se hizo mediante inyección directa en el sistema de HPLC preparativa de Gilson usando un gradiente de 10-90 durante 14 minutos. Se observó la separación y se combinaron varias fracciones limpias y se secaron, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 471,08; RMN de ^1H (400 MHz DMSO-d_6) δ ppm 4,63 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,22 (s, 2H), 6,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,54 (t 1H, J = 8 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,3-8,15 (m, 4H), 8,4 (dd. 1H), 9,24 (s, 1H), 10,09 (t 1H, J = 7 Hz).

45

Ejemplo 106

5 Ácido (*R*)-3-(1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-3-(tiofen-2-il)propanoico

En un matraz de fondo redondo, se añadieron ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,400 g, 0,00151 mol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,573 g, 0,00151 mol), cloruro de metileno (14 ml, 0,23 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1310 ul, 0,00754 mol). Se agitó la reacción hasta que se disolvió todo el contenido y se completó la preactivación. Se añadió ácido (*R*)-3-amino-3-tiofen-2-il-propiónico (0,28 g, 0,0016 mol) y se dejó la reacción en agitación durante 1-2 horas, luego se tomó una CL-EM que mostró producto a 1,47. Se trató la reacción lavando con ácido cítrico y salmuera, y luego secando con sulfato de magnesio. La reacción concentrada en bruto se tomó directamente para la siguiente etapa. EM (EN+) m/e = 419,08.

15 Éster metílico del ácido (*R*)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-tiofen-2-il-propiónico

Se disolvió ácido (*R*)-3-(1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-3-(tiofen-2-il)propanoico (0,631 g, 0,00151 mol) en metanol (10 ml, 0,2 mol) y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió cloruro de tionilo (600 ul, 0,008 mol) y se dejó calentar la reacción hasta o/n. La CL-EM demostró la formación del producto a 1,63 con 432,97. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno, luego se lavó 1 vez con bicarbonato sódico y 1 vez con salmuera antes de secar y concentrar. Después, se concentró la reacción y se disolvió en cloruro de metileno para la purificación mediante CombiFlash usando a gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 %. EM (EN+) m/e = 432,97.

Éster metílico del ácido (*R*)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-propiónico

Se disolvió éster metílico del ácido (*R*)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-tiofen-2-il-propiónico (0,420 g, 0,000971 mol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml, 0,2 mol), y se añadió *N*-bromosuccinimida (0,19 g, 0,0011 mol). Se dejó la reacción en agitación o/n y, mediante CL-EM, se demostró la formación del producto a 1,87 con 510,95. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó 1 vez con bicarbonato saturado, 1 vez con ácido cítrico al 5 % y 1 vez con salmuera. A continuación, se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y se concentró, dando el material en bruto. Se disolvió el producto en bruto en cloruro de metileno y se purificó por CombiFlash con hexanos/acetato de etilo al 0-100 %, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 510,95.

Éster metílico del ácido (*R*)-3-[5-(1-bencenosulfonyl-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-3-[[1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-propiónico

En un vial, se disolvieron éster metílico del ácido (*R*)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonil]-amino]-propiónico (0,080 g, 0,16 mmol), 1-bencenosulfonyl-3-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (50 mg, 0,1 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (17 mg, 0,021 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (2,21 ml, 28,4 mmol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (0,55 ml). Se purgó la reacción con argón y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 100 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La CL-EM demostró la formación del producto a 1,97 con la masa correcta de 689,16. Se trató la reacción disolviendo en cloruro de metileno, y luego lavando 1 vez con ácido cítrico, 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera antes de

secar con sulfato de magnesio y concentrar, dando el producto en bruto. Se disolvió el producto en bruto en diclorometano y se purificó mediante CombiFlash usando un gradiente de hexanos/EA al 0-100 %, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 689,16.

5 Ácido (R)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-propiónico

Se disolvió éster metílico del ácido (R)-3-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-propiónico (0,050 g, 0,000072 mol) en 0,5 M de metóxido
10 sódico en metanol (3 ml) y cloruro de metileno (3 g, 0,04 mol). Se calentó la reacción a 75 °C durante 1 hora. La CL-EM demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto a 1,25 con 535,55. Se observaron algo de éster metílico y ácido, pero en el momento que se realizó la inyección en el sistema Gilson, solamente había ácido. Se concentró la reacción y se disolvió en DMSO y metanol 1:1 para la purificación mediante HPLC preparativa de Gilson. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron. EM (EN+) m/e = 535,55; RMN de ¹H (400 MHz,
15 DMSO-d₆) δ ppm 2,98 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,22 (s, 2H,), 5,66 (m, 1H), 6,66 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,2-8,25 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,27 (d, 1H).

20 {(R)-2-Dimetilcarbamoil-1-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-etil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se disolvió ácido (R)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-propiónico (0,026 g, 0,000049 mol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml, 0,03 mol) y 2,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,243 ml), luego se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,024 g, 0,000063 mol). Se dejó la reacción en agitación durante 2 horas y, mediante
25 CL-EM, se demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto a 1,28 con 562,10. Se purificó la reacción mediante HPLC preparativa de Gilson y se concentraron las fracciones puras. EM (EN+) m/e = 562,10; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,06 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,22 (d, 2H, J = 5 Hz), 5,7 (m, 1H), 6,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 8 Hz),
30 7,79 (m, 1H), 8,2-8,25 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,29 (d, 1H).

{(R)-2-metilcarbamoil-1-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-etil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

35 Se disolvió ácido (R)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-propiónico (0,026 g, 0,000049 mol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml, 0,03 mol) y se añadieron 2,0 M de metilamina en tetrahidrofurano (0,2432 ml) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,024 g, 0,000063 mol). Se comprobó la reacción tras 2 horas y se observó que había
40 producto y material de partida. Se prosiguió la reacción mediante la adición adicional de metilamina y HATU, pero la reacción no pudo proseguir tras haberse completado en un 60-70 por ciento. Por lo tanto, se trató la reacción mediante la concentración y la posterior disolución en cloruro de metileno y lavando 1 vez con bicarbonato saturado, y 1 vez con salmuera antes de secar con sulfato de magnesio y concentrar. El producto en bruto mostró muy poco material de partida tras el tratamiento, siendo el ácido más probablemente retirado mediante el lavado con bicarbonato. Se disolvió el producto en bruto en DMSO y se inyectó sobre el sistema de Gilson para la purificación
45 por HPLC, dando el producto puro a 1,20 con 548,54. EM (EN+) m/e = 548,54; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,55 (s, 3H), 2,78 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,22 (m, 2H), 6,66 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,2-8,25 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,25 (d, 1H), 11,97 (s, 1H).

50 {(R)-2-Carbamoil-1-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-etil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se disolvió ácido (R)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-propiónico (0,026 g, 0,000049 mol) en *N,N*-dimetilformamida (2 g, 0,03 mol) y se añadieron
55 cloruro de amonio (0,0065 g, 0,00012 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (42,4 ul, 0,000243 mol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,024 g, 0,000063 mol). Después de 2 horas, se observó que la reacción se había completado mediante CL-EM a 1,17 con 534,06. Se inyectó la reacción en bruto directamente en el sistema Gilson para su purificación, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 534,06; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,78 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,22 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 6,66 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 3 Hz),
60 7,14-7,21 (m, 3H), 7,38-7,49 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 8,2-8,25 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,22 (d, 1H), 11,95 (s, 1H)

{(R)-2-Etilcarbamoil-1-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-etil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

65 Se disolvió ácido (R)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-propiónico (0,040 g, 0,000075 mol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml, 0,04 mol), y se añadió

etilamina (7 mg, 0,0001 mol) y luego hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,037 g, 0,000097 mol). Se dejó la reacción en agitación durante 2 horas y, mediante CL-EM, se demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto a 1,28 con 562,10. Se purificó la reacción mediante HPLC preparativa de Gilson y se concentraron las fracciones puras. EM (EN+) m/e = 562,10; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 5,22 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 6,66 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,2-8,25 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,22 (d, 1H), 11,95 (s, 1H).

10 *{(R)-2-propilcarbamoil-1-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-etil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico*

Se disolvió ácido (*R*)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-[5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-propiónico (0,040 g, 0,000075 mol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml, 0,04 mol), y se añadió 1-propanamina (9 mg, 0,0001 mol) y luego hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,037 g, 0,000097 mol). Se dejó la reacción en agitación durante 2 horas y, mediante CL-EM, se demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto a 1,28 con 575,98. EM (EN+) m/e = 575,98; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,72 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,31 (c, 2H, J = 7 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 5,22 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 6,66 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,2-8,25 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,22 (d, 1H), 11,95 (s, 1H).

20 *{(R)-2-Ciclopropilcarbamoil-1-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-etil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico*

Se disolvió ácido (*R*)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-[5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-propiónico (0,040 g, 0,000075 mol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml, 0,04 mol), y se añadió ciclopropilamina (20 ul, 0,0004 mol) y luego hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,037 g, 0,000097 mol). Se dejó la reacción en agitación durante 2 horas y, mediante CL-EM, se demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto a 1,28 con 573,87. Se purificó la reacción mediante HPLC preparativa de Gilson y se concentraron las fracciones puras. EM (EN+) m/e = 573,87; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,28 (m, 2H), 0,54 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 5,22 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 6,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,2-8,25 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,22 (d, 1H), 11,95 (s, 1H).

30 *{(R)-2-(2-Metoxi-etilcarbamoil)-1-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-etil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico*

Se disolvió ácido (*R*)-3-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-3-[5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-propiónico (0,040 g, 0,000075 mol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml, 0,04 mol) y se añadió 2-metoxietilamina (30 ul, 0,0004 mol) y luego hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,037 g, 0,000097 mol). Se dejó la reacción en agitación durante 2 horas y, mediante CL-EM, se demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto a 1,28 con 592,07. Se purificó la reacción mediante HPLC preparativa de Gilson y se concentraron las fracciones puras. EM (EN+) m/e = 592,07; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 (m, 2H), 3,17 (m, 5H), 3,25 (t, 2H, J = 7 Hz), 5,22 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 6,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,2-8,25 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 10,22 (d, 1H), 11,95 (s, 1H).

40 *Ácido {[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-tiofen-2-il-acético*

Se disolvió ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,23 g, 0,00088 mol) en *N,N*-dimetilformamida (9 ml, 0,1 mol), y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (800 ul, 0,004 mol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,37 g, 0,00097 mol). Después de 5 minutos de preactivación, se añadió ácido amino-tiofen-2-il-acético (0,266 g, 0,00169 mol). El tratamiento consistió en el aclarado con ácido cítrico al 5 % y luego con salmuera tras disolver el producto en bruto en acetato de etilo. Después se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y se concentró. El material en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa. EM (EN+) m/e = 404,81.

50 *Éster metílico del ácido {[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-tiofen-2-il-acético*

Se disolvió ácido {[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino}-tiofen-2-il-acético (0,360 g, 0,000890 mol) en metanol (10 ml, 0,2 mol) y luego se enfrió hasta 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (325 ul, 0,00445 mol) y se dejó la reacción en agitación o/n. Se concentró el producto en bruto, luego se disolvió en acetato de etilo y se lavó 1 vez con ácido cítrico, 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera. A continuación, se secó el acetato de etilo con sulfato de magnesio y se concentró. Después se disolvió el producto en bruto en cloruro de metileno y se inyectó sobre el CombiFlash para su purificación. Se eluyó el compuesto en EA al casi 100 %, usando un gradiente de hexanos y acetato de etilo al 0-100 %. Se concentraron las fracciones puras, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 418,86.

Éster metílico del ácido (5-bromo-tiofen-2-il)-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-acético

5 Se disolvió éster metílico del ácido [[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-tiofen-2-il-acético (0,190 g, 0,000454 mol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml, 0,07 mol) y se añadió *N*-bromosuccinimida (0,089 g, 0,00050 mol). Se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente o/n. La CL-EM demostró la formación del producto a 1,89 con 498,45. Se concentró la reacción y se disolvió en acetato de etilo. A continuación, se lavó la reacción 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera antes de secar con sulfato de magnesio y concentrar. Luego se disolvió el producto en bruto en cloruro de metileno y se inyectó en el CombiFlash y se eluyó usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 %. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron, dando el producto. EM (EN+) m/e = 498,45.

15 Ácido [5-(1-bencenosulfonyl-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-acético

20 En un vial, se disolvieron éster metílico del ácido (5-bromo-tiofen-2-il)-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-acético (0,173 g, 0,348 mmol) y [A] 1-bencenosulfonyl-3-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (160 mg, 0,42 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (45 mg, 0,056 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (5,92 ml, 75,8 mmol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (1,5 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 100 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La CL-EM demostró la formación del producto de ácido a 1,80 con la masa correcta de 660,93, se hidrolizó el éster metílico en las condiciones de reacción. Se trató la reacción disolviendo en cloruro de metileno, y luego lavando 1 vez con ácido cítrico y 1 vez con salmuera antes de secar con sulfato de magnesio y concentrar, dando el producto en bruto. Se disolvió el producto en bruto en diclorometano y se purificó mediante CombiFlash usando un gradiente de hexanos/EA al 0-100 %, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 660,93.

30 Ácido [[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-[5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-acético

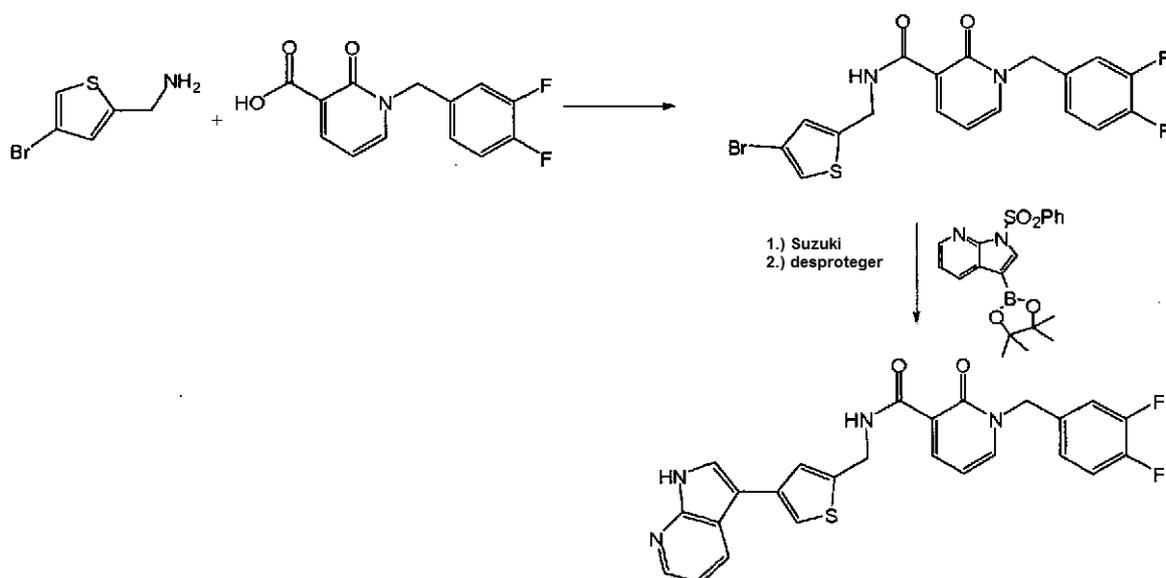
35 Se disolvió éster metílico de ácido [5-(1-bencenosulfonyl-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-[[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-acético (0,085 g, 0,00012 mol) en cloruro de metileno (3 ml, 0,05 mol), luego se añadió 0,5 M de metóxido sódico en metanol (3 ml) y se calentó la reacción a 75 °C durante 1 hora. La CL-EM demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto a 1,34 con 520,75 Se concentró la reacción y se disolvió en DMSO y metanol 1:1 para su purificación mediante HPLC preparativa de Gilson. EM (EN+) m/e = 520,75.

40 {Carbamoil-[5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-metil}-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

45 Se disolvió ácido [[1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil]-amino]-[5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-il]-acético (0,039 g, 0,000075 mol) en *N,N*-dimetilformamida (3 g, 0,04 mol), y se añadieron cloruro de amonio (0,010 g, 0,00019 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (65,2 ul, 0,000374 mol), y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,037 g, 0,000097 mol). Después de 2 horas se observó que la reacción se había completado mediante CL-EM a 1,18 con 520,03. La reacción en bruto se inyectó directamente en el sistema Gilson para su purificación, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 520,03; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,22 (m, 2H), 5,83 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 4 Hz) 7,38-7,49 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 8,19-8,30 (m, 3H), 8,37 (dd, 1H), 10,53 (d, 1H), 11,95 (s, 1H)

50

Ejemplo 107



5 (4-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se añadieron C-(4-bromo-tiofen-2-il)-metilamina (0,200 g, 0,00104 mol), ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,251 g, 0,000946 mol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,40 g, 0,0010 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (800 ul, 0,005 mol) y cloruro de metileno (9,1 ml, 0,14 mol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 2 a 3 horas. La CL-EM demostró la formación del producto a 1,78 con 438,92. El tratamiento consistió en la dilución con cloruro de metileno lavando 1 vez con ácido cítrico, 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera antes de secar y concentrar, dando el material en bruto. Luego se purificó el producto en bruto mediante CombiFlash con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100 %, dando el material puro. EM (EN+) m/e = 438,92.

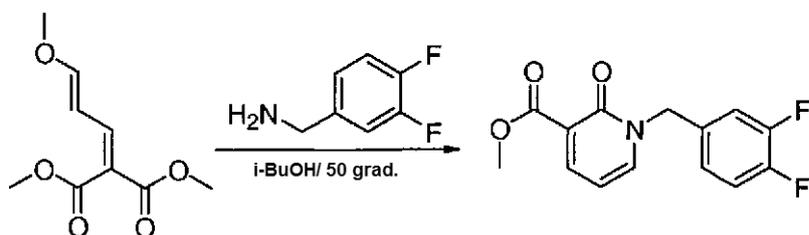
15 [4-(1-Bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

En un vial, se disolvieron 4-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico ((0,0953 g, 0,217 mmol), 1-bencenosulfonil-3-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (100 mg, 0,3 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (28 mg, 0,035 mmol; Strem) en 1,4-dioxano (3,69 ml, 47,3 mmol; Acros). A esto, se añadió 2,0 M de carbonato sódico en agua (0,92 ml). Se purgó la reacción con Ar y se cerró herméticamente. Se calentó la reacción a 100 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La CL-EM demostró la formación del producto a 1,80 con la masa correcta de 661,13. Se trató la reacción disolviendo en cloruro de metileno, luego lavando 1 vez con ácido cítrico, 1 vez con bicarbonato saturado y 1 vez con salmuera antes de secar con sulfato de magnesio y concentrar, dando el producto en bruto. Luego se purificó el producto en bruto mediante CombiFlash usando un gradiente de hex/EA al a 0-100 %, dando el producto puro. EM (EN+) m/e = 661,13.

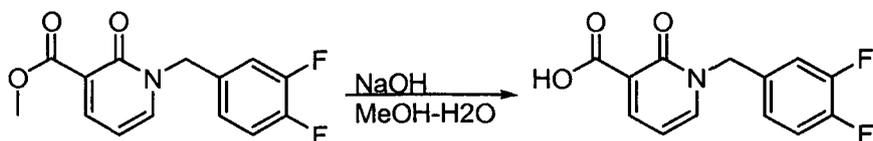
30 [4-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se disolvió [4-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,050 g, 0,00081 mol) en cloruro de metileno (3 ml, 0,05 mol), y luego se añadió 0,5 M de metóxido sódico en metanol (3 ml) y se calentó la reacción a 75 °C durante 1 hora. La CL-EM demostró la desaparición del material de partida y la aparición del producto a 1,34 con 477,10. Se concentró la reacción y se disolvió en DMSO y metanol (1:1) para la purificación mediante HPLC preparativa de Gilson. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron. EM (EN+) m/e = 477,10; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,72 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,19 (m, 2H), 7,37-7,50 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 10,04 (t, 1H, J = 6 Hz).

Ejemplo 108



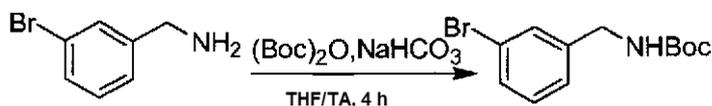
- 5 Se añadió el 2-(3-metoxialiliden)malonato de dimetilo (2,00 g, 10 mmol) a un matraz en 20 ml de i-BuOH. A la mezcla, se añadió 3,4-difluorobencilamina (1,43 g, 10 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 3 h y se controló mediante CL-EM. La solución de reacción se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

10 Ejemplo 109

- 15 Se añadió un disolvente mixto de metanol en agua (50 %) a la solución de reacción anterior. Se añadieron 1,1 equiv. de NaOH 6,0 M y se calentó la mezcla a 60 °C durante una noche. A esta mezcla, se añadieron 1,2 equiv. de HCl 4,0 M, y se recogió el precipitado y se lavó tres veces con agua. Se secó el sólido al vacío. Se obtuvieron 2,14 g del compuesto producto (rendimiento: 94,3 %). m/z 266 (M+H+).

20 Ejemplo 110

20

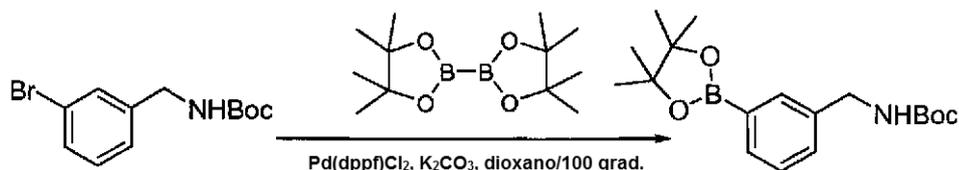


- 25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml, dotado de una varilla magnética, con THF (10 ml) y (3-bromofenil)metanamina (1,86 g, 10 mmol) y bicarbonato sódico (1,68 g, 20 mmol), se añadió el dicarbonato di-*tert*-butílico (2,4 g, 11 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción y luego se eliminaron los disolventes a presión reducida, siendo el residuo lo suficientemente puro para la siguiente etapa sin purificación adicional (2,86 g, rendimiento: 100 %). m/z 286 (M+H+).

30 Ejemplo 111

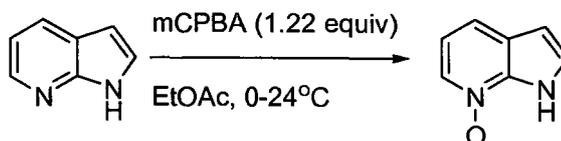
30

3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato *tert*-butílico

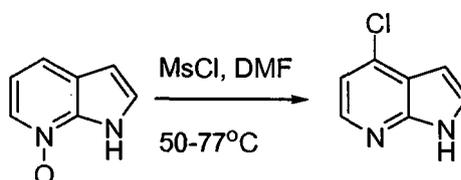


- 35 Se añadieron bis(pinacolato)diboro (588 mg, 2,0 mmol), reactante (286 mg, 1,0 mmol), carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (25 mg, 0,03 mmol) a un matraz de reacción que se purgó en profundidad con N₂. Se añadieron 10 ml de dioxano seco con una jeringa y se calentó la reacción a 80 °C durante una noche. Cuando la CL-EM mostró que la reacción se había completado, se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (EtOAc:hexano al 0-10 %), dando 288 mg del producto en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 86,5 %. m/z 334 (M+H+).

40

Ejemplo 112

- 5 Se enfrió una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3 g) en acetato de etilo (20 ml) a 0-5 °C, a la solución fría, se añadieron 7 g de mCPBA, se calentó la solución resultante hasta la temperatura ambiente y se dejó agitando a esta temperatura hasta que el azaindol se hubo consumido por completo, luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se filtró y se recogió, se lavó el sólido con la adición de acetato de etilo y después se secó. Se trató el sólido
- 10 resultante en agua desionizada a T.A. con una cantidad suficiente de una solución acuosa que contenía K₂CO₃ para elevar el pH de la suspensión a aproximadamente 10, se añadió agua de adición a la mezcla y se enfrió la suspensión hasta 0 °C durante 2 h, se filtró y se secó, proporcionando 2,2 g del producto, rendimiento: 64,7 %.

Ejemplo 113

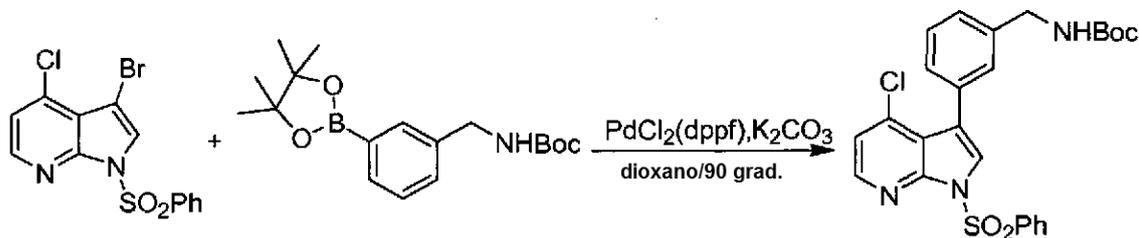
- 15 Se calentó una solución de 2 g de reactante en DMF a aproximadamente 50 °C y se añadieron 4,5 g de cloruro de metanosulfonilo a la solución caliente a una temperatura de aproximadamente 80 °C hasta que se consideró que la reacción se había completado según un análisis de HPLC en fase inversa. Se enfrió la mezcla de reacción hasta
- 20 aproximadamente 30 °C, y luego se inactivó con agua. Tras la refrigeración de la mezcla de reacción inactivada a 5 °C, se añadió suficiente NaOH 10 N para ajustar el pH de la solución a aproximadamente 7. Se calentó la suspensión resultante hasta 25 °C, se agitó durante aproximadamente 1 h, y luego se filtró para recoger el sólido. Se lavó el producto con más agua y se secó a alto vacío, proporcionando 1,3 g del producto, rendimiento: 57,2 %.

25 Ejemplo 114

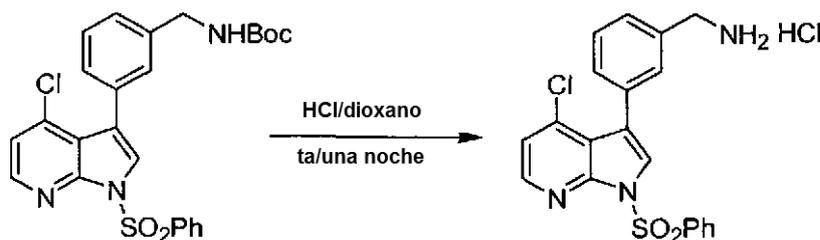
- 30 Se cargó un matraz de 50 ml con 1,52 g de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparada de acuerdo con *tetrahedron Letters* (2007), 48 (9), 1527-1529), 2,7 g NBS y 29 ml de DMF. Se agitó la mezcla a T.A. durante 6 h. Se separó el disolvente por evaporación y se purificó por cromatografía, dando los 2,11 g del producto, rendimiento: 90,9 %.

Ejemplo 115

- 35 Se disolvió 3-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,32 g) en THF anhidro y se enfrió hasta 0 °C, se añadió el NaH (60 %, 1,2 g) lentamente y se agitó la mezcla a 0 °C durante 40 min. Se añadió el cloruro de bencenosulfonilo, y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó la mezcla de reacción con H₂O, y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄. Después se evaporó el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo con cromatografía sobre gel de sílice, dando 3-bromo-4-cloro-
- 40 1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina: (2,63 g), rendimiento: 71 %.

Ejemplo 1163-(4-Cloro-1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)encilcarbamato *tert*-butílico

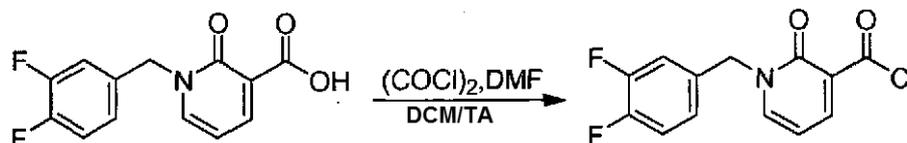
- 5 Se añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilcarbamato *tert*-butílico (333 mg, 1,0 mmol), 3-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (372 mg, 1,0 mmol), carbonato potásico (270 mg, 2 mmol) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (41 mg, 0,05 mmol) a un matraz de reacción que se purgó en profundidad con N₂. Se añadieron 10 ml de dioxano seco con una jeringa y se calentó la reacción hasta 90 °C durante una noche. Cuando la CL-EM
- 10 mostró que la reacción se había completado, se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, y se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía (EtOAc:hexano al 0-50 %), dando 201 mg de 3-(4-cloro-1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encilcarbamato *tert*-butílico en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 40,4 %.

Ejemplo 117(3-(4-Cloro-1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encil) metanamina

- 20 Se disolvió 3-(4-cloro-1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encilcarbamato *tert*-butílico (50 mg) en una solución de HCl en acetato de etilo, se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante una noche, se retiró la mayoría del disolvente en un rotavapor y se filtró, dando 31 mg de (3-(4-cloro-1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encil)metanamina en forma de sal HCl. rendimiento: 72,1 %.

Ejemplo 118

Cloruro de 1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonilo

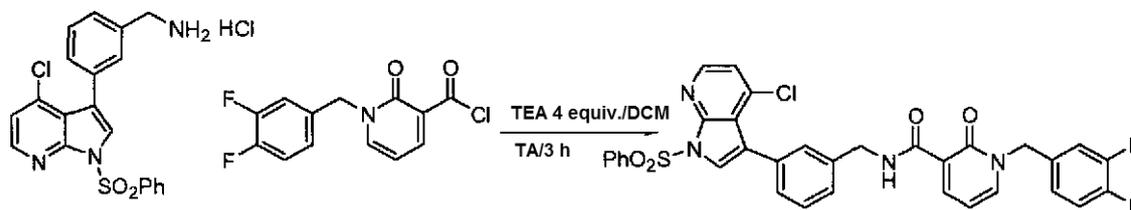


- 30 Se cargó el matraz con diclorometano, 20 mg de ácido 1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico, DMF, y se añadió (COCl)₂ lentamente con una jeringa. Entonces se dejó la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la TLC mostró que la reacción se había completado, se retiró el disolvente a alto vacío, dando 25 mg del producto en bruto, que se usó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo 119

N-(3-(4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



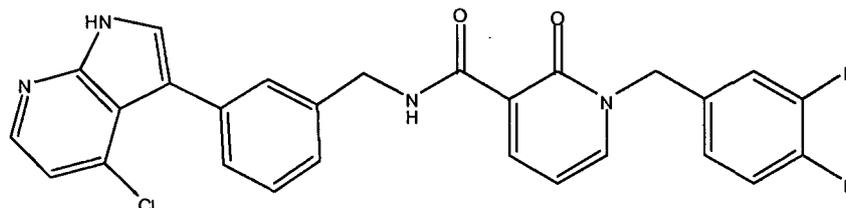
5

Se disolvieron 43 mg de (3-(4-cloro-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encil)metanamina, 32 mg de cloruro de 1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonilo en bruto en DCM, se añadió TEA, luego se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente en un rotavapor y se purificó el producto en bruto por cromatografía, dando 32 mg de *N*-(3-(4-cloro-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida, rendimiento: 50 %.

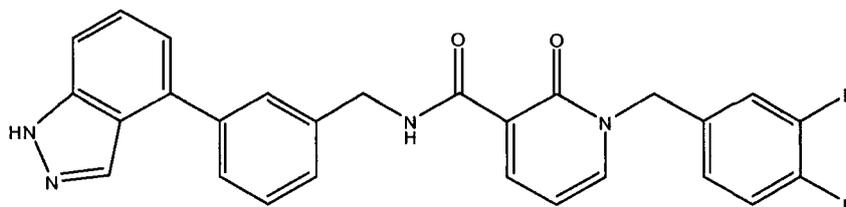
10

Se disolvieron 120 mg del producto anterior en 20 ml de MeOH, se añadieron 123 mg de K_2CO_3 y se calentó la mezcla resultante a reflujo. Después, la TLC mostró que la reacción se había completado. Se retiró el disolvente en un rotavapor, y se purificó el residuo sobre gel de sílice, dando 77 mg de *N*-(3-(4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)encil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida. Rendimiento: 81,9 %. *m/z*: 505 (M+H+). RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,600 (s, 1H), 8,124 (s, 1H), 7,540-7,451 (m, 3H), 7,386 (m, 3H), 7,257 (m, 2H), 7,164-7,104 (m, 2H), 7,029 (s, 1H), 6,461 (d, 1H), 5,137 (d, 2H), 4,708-4,688 (d, 2H).

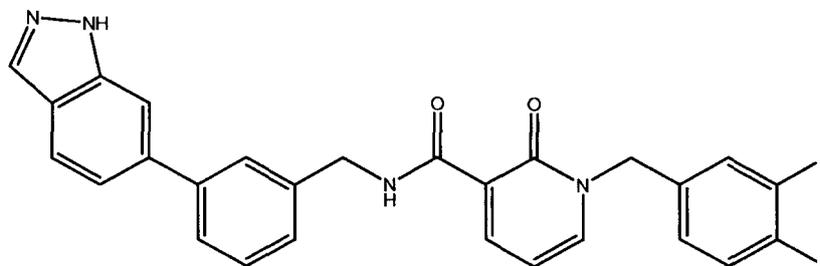
15



20 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar..



m/z: 611 (M+H+); RMN de 1H ($DMSO-d_6$, 300 MHz):TM 10,212 (s, 1H), 8,604-8,583 (s, 1H), 8,246 (s, 1H), 7,707-7,439 (m, 7H), 7,269-7,028 (m, 5H), 6,442 (s, 1H), 5,132 (d, 2H), 4,759-4,749 (d, 2H).



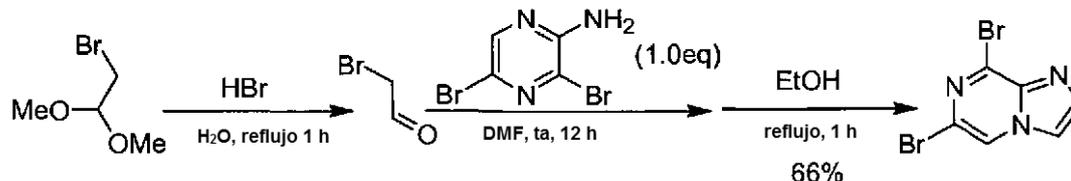
25

m/z: 611 (M+H+); RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz):TM 10,129 (s, 1H), 8,616-8,515 (d, 1H), 8,097 (s, 1H), 7,804-7,775 (d, 1H), 7,656-7,624 (d, 2H), 7,544-7,498 (m, 2H), 7,444-7,360 (m, 3H), 7,177-7,008 (m, 3H), 6,480-6,434 (t, 1H), 5,132 (d, 2H), 4,731-4,711 (d, 2H).

30

Ejemplo 120

6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina

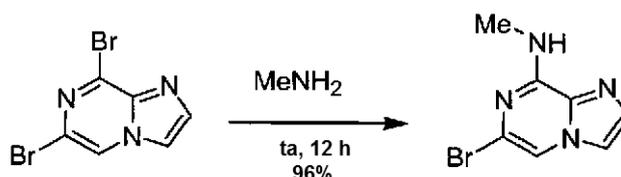


5

Se llevó a refluxo una mezcla de 5,0 g (30 mmol) de dimetilacetal de bromoacetaldehído, 1,0 ml de solución acuosa concentrada de HBr y 4,0 ml de agua destilada durante 1 h. Tras la reacción, se alcalinizó la mezcla y se extrajo con éter. Se añadió esta fase orgánica a una solución de 1,0 g (4,0 mmol) de 3, 5-dibromopirazin-2-amina en 2 ml de DMF. Se retiró el éter y se agitó la mezcla en una corriente de nitrógeno durante 12 h. Tras la reacción, se retiró la DMF y se disolvió el residuo en 5 ml de etanol anhidro y luego se llevó a refluxo durante 1 h. Entonces, se eliminó el alcohol y se disolvió el residuo en agua, se alcalinizó con Na_2CO_3 y se extrajo con diclorometano. Después de la cromatografía con columna de alúmina (eluyendo con éter), se obtuvieron 900 mg (rendimiento: 82 %) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina. ESI-EM (M+H⁺): 278.

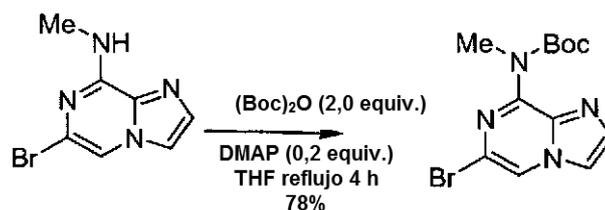
15 Ejemplo 121

8-Bromo-6-metilaminoimidazo[1,2-a]pirazina



20 Se agitó una mezcla de 100 mg (0,36 mmol) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina en 5 ml de una solución de metilamina acuosa 25 % durante 12 h. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía (columna de sílice eluyendo con éter), proporcionando 78 mg (rendimiento: 96 %) de 8-bromo-6-metilaminoimidazo[1,2-a]pirazina. ESI-EM (M+H⁺): 227.

25 Ejemplo 122

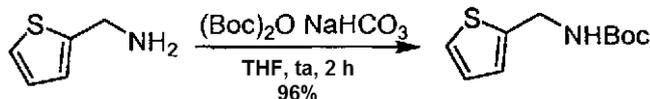
6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il(metil)carbamato *terc*-butílico

30 Se disolvieron 8-bromo-6-metilaminoimidazo[1,2-a]pirazina (100 mg, 0,442 mmol) y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (10 mg, 0,0884 mmol) en THF (2 ml). Se añadió dicarbonato di-*terc*-butílico (193 mg, 0,884 mmol), y se calentó la mezcla a refluxo durante 4 h. Después, se enfrió la solución a temperatura ambiente, y se retiró el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía con columna de alúmina, dando 78 mg (rendimiento: 95 %) de producto puro. ESI-EM (M+H⁺): 327.

35

Ejemplo 123

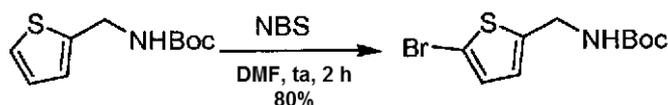
1-(3,4-Difluorobencil)-*N*-((5-(8-(metilamin)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)tiofen-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



5

A una solución de tien-2-ilmetanamina (5 g, 44,18 mmol) en THF (20 ml), se añadió NaHCO_3 (3,712 g, 44,18 mmol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10,12 g, 46,38 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante dos horas. Después, la TLC mostró que el material de partida había desaparecido. Se filtró la reacción a través de 3,0 g de sílice y se concentró, dando 9,03 g del producto, rendimiento: 96 %.

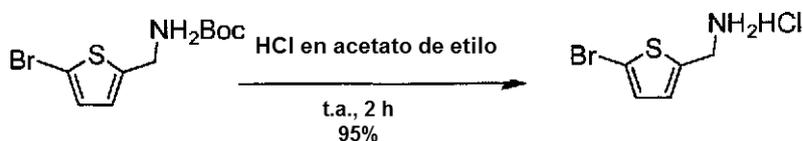
10

Ejemplo 124

15

Se agitó la mezcla de reactante (11 g, 51,57 mmol), NBS (10,09 g, 56,72 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se controló la reacción por CL-EM, y tras completarse la reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía con gel de sílice, dando 12,01 g (80 %) del producto.

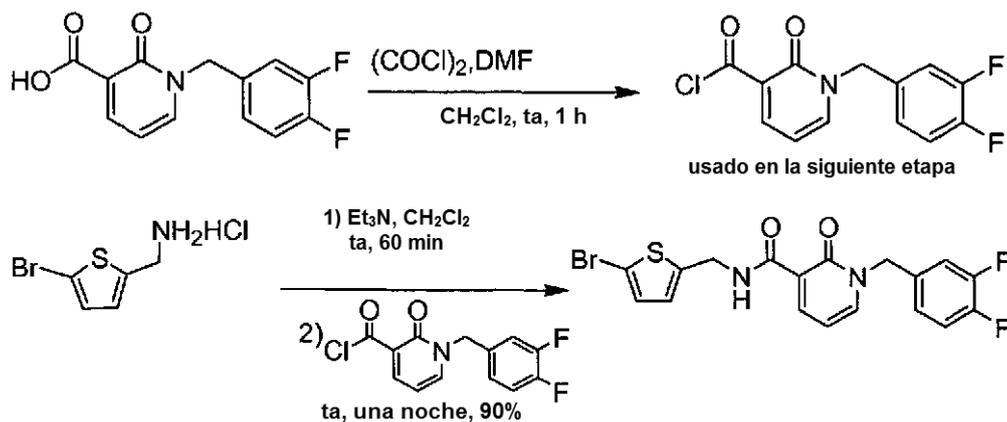
20

Ejemplo 125

25

Se disolvió el reactante (8,322 g, 0,0285 mmol) en 150 ml de acetato de etilo anhidro. Se indujo de manera continua el HCl seco durante dos horas y se formó una gran cantidad de precipitado. Se retiró el disolvente y se lavó el residuo con acetato de etilo anhidro (3 x 50 ml), éter (3 x 50 ml) sucesivamente, dando el producto 01-0034-1 (5,862 g), rendimiento: 95 %.

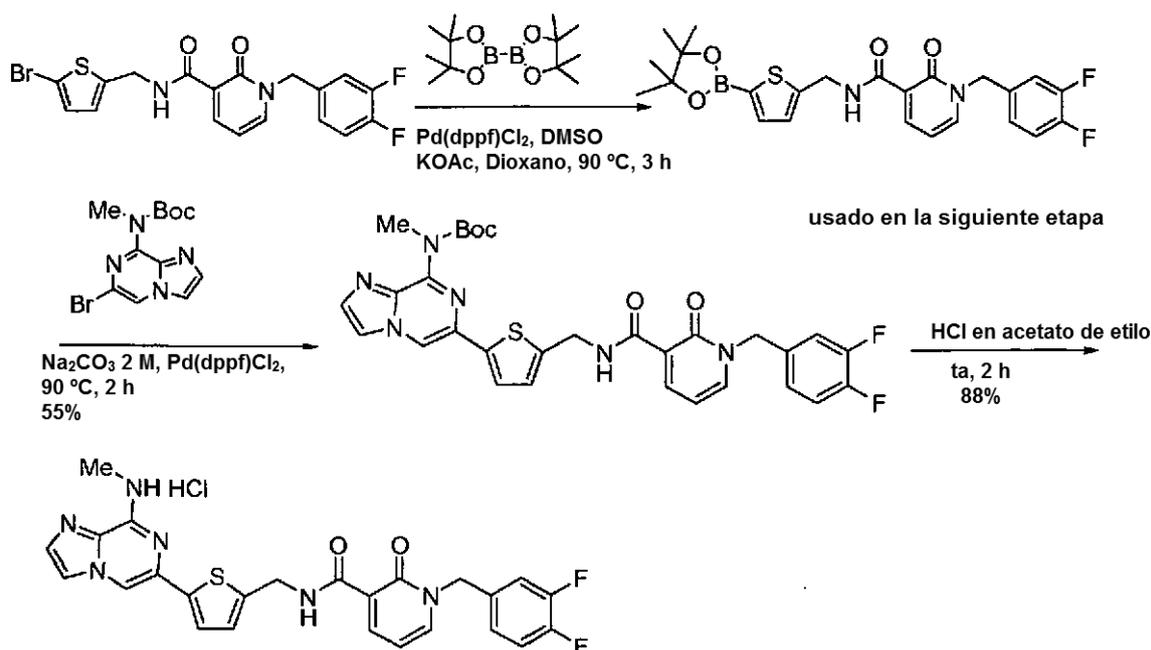
30

Ejemplo 126

A una solución de reactante (3,0 g, 11,3 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) y DMF (83 mg, 1,13 mmol), se añadió cloruro de oxalilo (2,88 g, 22,6 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 60 min. Se evaporó el disolvente, dando el correspondiente cloruro de acetilo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 A una solución de ácido clorhídrico de *c*-(*S*-bromo-tiofen-2-il)-metilamina (4,0 g, 15,6 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml), se añadió trietilamina (2,88 g, 28 mmol) gota a gota. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se disolvió el cloruro de ácido preparado anteriormente en diclorometano anhidro (100 ml) y se añadió gota a gota con un baño de agua con hielo. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna, proporcionando el producto de compuesto (4,455 g) en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 90 %.

Ejemplo de referencia 127



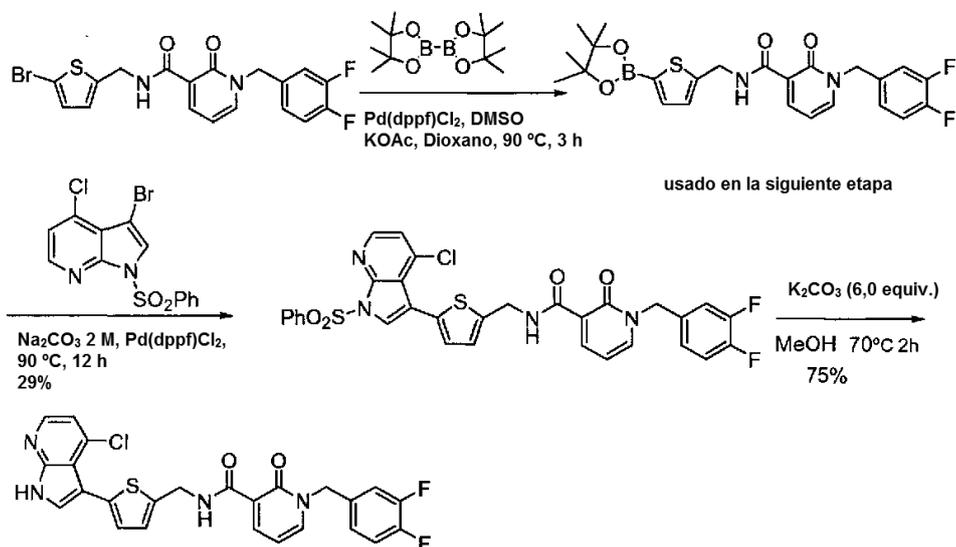
15 Se lavó abundantemente con nitrógeno un matraz cargado con reactante (300 mg, 0,68 mmol), bis(pinacolato)diboro (691 mg, 2,72 mmol), KOAc (133 mg, 1,36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (16,6 mg, 0,0204 mmol) y 0,04 ml de DMSO. Se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y se agitó la reacción a 90°C durante 2 h. Tras enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron 8-bromo-6-metilaminoimidazo[1,2-a]pirazina protegida con Boc (148 mg, 0,45 mmol), PdCl₂(dppf) (16 mg, 0,020 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,45 ml, 2,0 equiv.) y se agitó la mezcla resultante a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante otras 2 h. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, se retiró el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna, dando 150 mg del producto de compuesto de piridinona protegido con Boc (rendimiento: 55 %). ESI-EM (M+H⁺): 607.

20 El 6-(5-((1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)metil)tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il(metil)carbamato *tert*-butílico (102 mg, 0,168 mmol) se preparó de manera similar al Ejemplo 68, pero usando 6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il(metil)carbamato *tert*-butílico disuelto en 2 ml de acetato de etilo anhidro. Se indujo el HCl seco de manera continua durante dos horas y se formó una gran cantidad de precipitado. Se retiró el disolvente al vacío y se lavó el residuo con acetato de etilo anhidro (3 x 50 ml), éter (3 x 50 ml) sucesivamente, dando el producto (82 mg), rendimiento: 88 %. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,068 (s, 1H), 8,467-8,387 (t, 2H), 8,368-8,363 (d, 1H), 8,271-8,249 (d, 1H), 8,092-8,037 (d, 2H), 7,455-7,362 (m, 3H), 7,159-7,021 (t, 2H), 6,603-6,557 (t, 1H), 5,191 (s, 2H), 4,670-4,651 (d, 2H), 3,025 (s, 3H) ESI-EM (M+H⁺): 608, HPLC: 98 %.

35

Ejemplo 128

N-((5-(4-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)tiofen-2-il)metil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



5

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 68, pero usando 3-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

- 10 Se lavó abundantemente con nitrógeno un matraz cargado con reactante (100 mg, 0,24 mmol), bis(pinacolato)diboro (240 mg, 0,94 mmol), KOAc (48 mg, 0,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6,0 mg, 0,0072 mmol) y 1 ml de DMSO. Se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó la reacción a 90°C durante 2 h. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se añadieron pirrolo-piridina bromada (84 mg, 0,36 mmol), PdCl₂(dppf) (6,0 mg, 0,0072 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (51 mg, 0,48 mmol), y se agitó la mezcla a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante otras 2 h. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna, dando 43 mg de compuesto de pirrolo-piridin-piridinona protegido con N resultante (rendimiento: 29 %). ESI-EM (M+H⁺): 652.
- 15

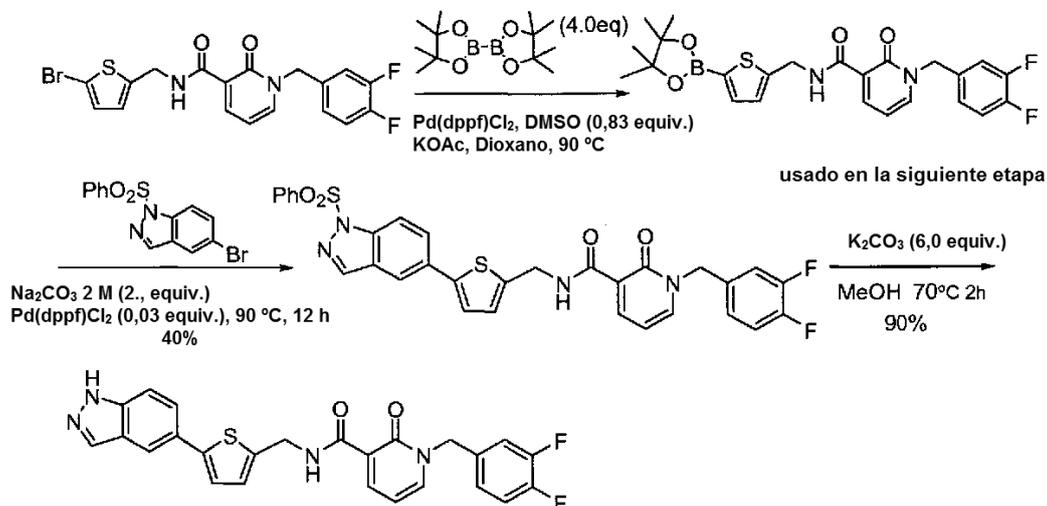
- 20 Se añadió carbonato potásico (101 mg, 0,736 mmol, 6,0 equiv.) a una solución del compuesto 10-0005-1 (80 mg, 0,123 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se agitó durante 3 h. Tras enfriarse la reacción hasta la temperatura ambiente, se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna, dando el producto 10-0005 (47 mg) en forma de un sólido de color blanco; rendimiento del 75 %.

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 13,072 (s, 1H), 10,048-10,027 (d, 1H), 8,405-8,373 (m, 1H), 8,231-8,201 (m, 1H), 8,052 (s, 1H), 7,929 (s, 1H), 7,608-7,336 (m, 4H), 7,272, 7,258 (d, 2H), 7,173-7,160 (d, 2H), 7,000-6,988 (d, 1H), 6,606-6,561 (t, 1H), 5,192 (s, 2H), 4,665-4,645 (d, 2H). ESI-EM (M+H⁺): 477.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar.

Ejemplo de referencia 129

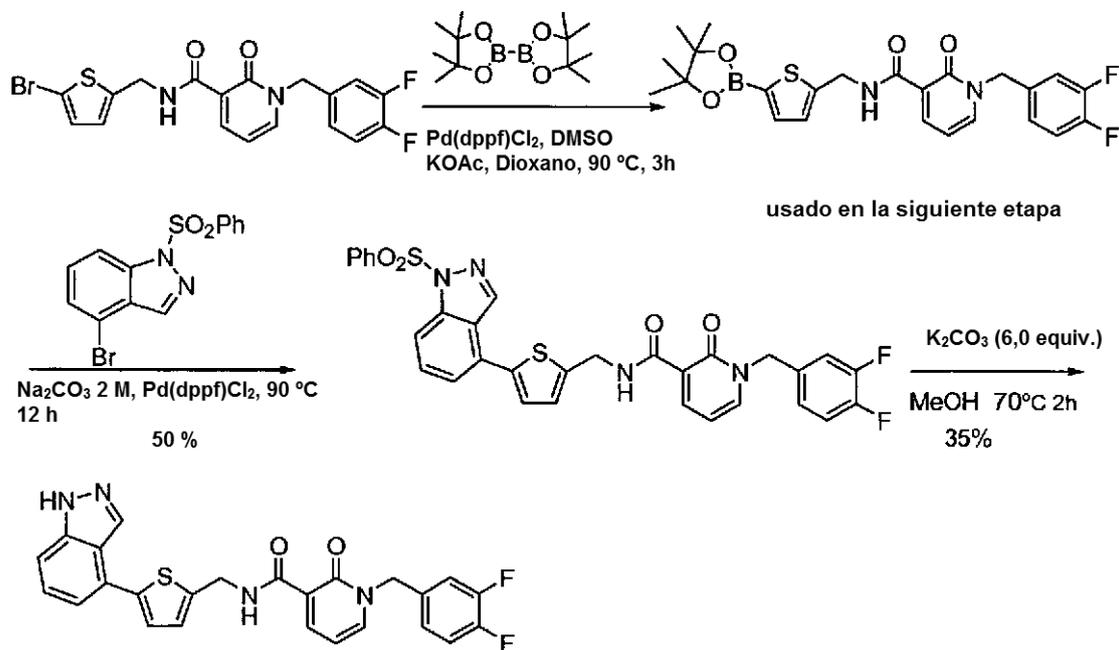
N-((5-(1*H*-Indazol-5-il) tiofen-2-il)metil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13,072 (s, 1H), 10,048-10,027 (d, 1H), 8,405-8,373 (m, 1H), 8,231-8,201 (m, 1H), 8,052 (s, 1H), 7,929 (s, 1H), 7,608-7,336 (m, 4H), 7,272-7,258 (d, 2H), 7,173-7,160 (d, 2H), 7,000-6,988 (d, 1H), 6,606-6,561 (t, 1H), 5,192 (s, 2H), 4,665-4,645 (d, 2H). ESI-EM (M+H⁺): 477.

10 Ejemplo 130

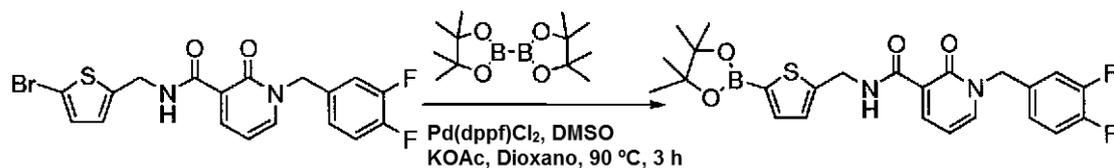
N-((5-(1*H*-Indazol-4-il) tiofen-2-il)metil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



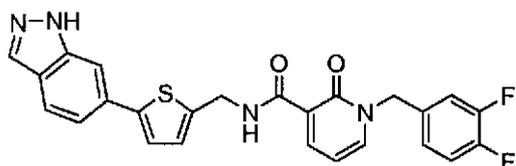
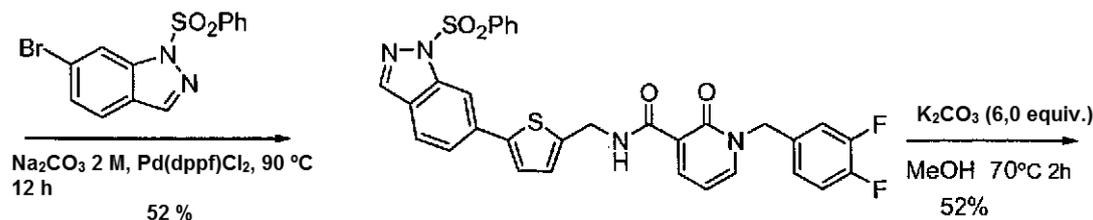
- 15 RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 13,27 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,21-8,40 (m, 3H), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,09-7,20 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,69-4,70 (s, 2H). CL-EM (ESI-EM): $m/z = 477,1$ (M+1); HPLC (pureza) : 99,14 %.

Ejemplo 131

N-((5-(1*H*-Indazol-6-il) tiofen-2-il)metil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

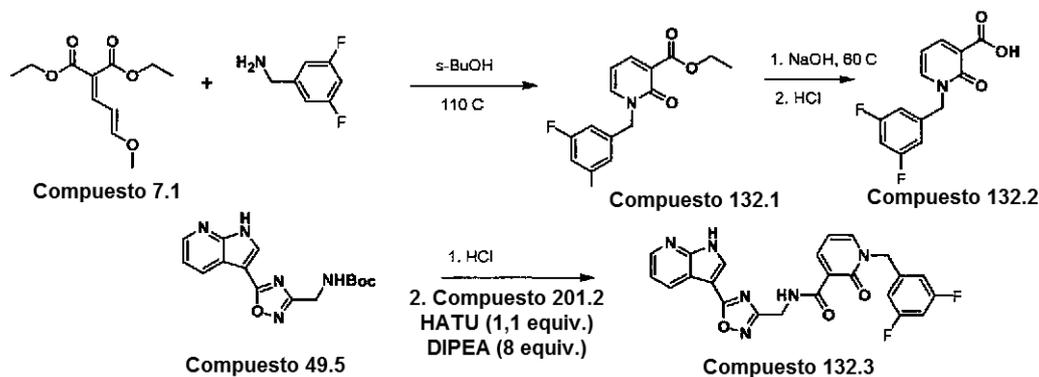


usado en la siguiente etapa



5 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 13,02 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,66 (s, 2H); CL-EM (ESI-EM): m/z = 477,1(M+1).

10 Ejemplo 132



15 **132.1** Se añadió el [3-metoxipro-2-eniliden]malonato de dietilo (1,0 g, 4,4 mmol), Compuesto **7.1**, a un vial de 2 dracmas en 2 ml de s-BuOH. A la mezcla, se añadió 3,5-difluorometilbencilamina (0,74 g, 4,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 horas. Cuando la reacción se completó, se retiró el disolvente con el GeneVac HT-12, dando el Compuesto **132.1**. EM (EN+) m/e = 294 (M+1). 132,1.

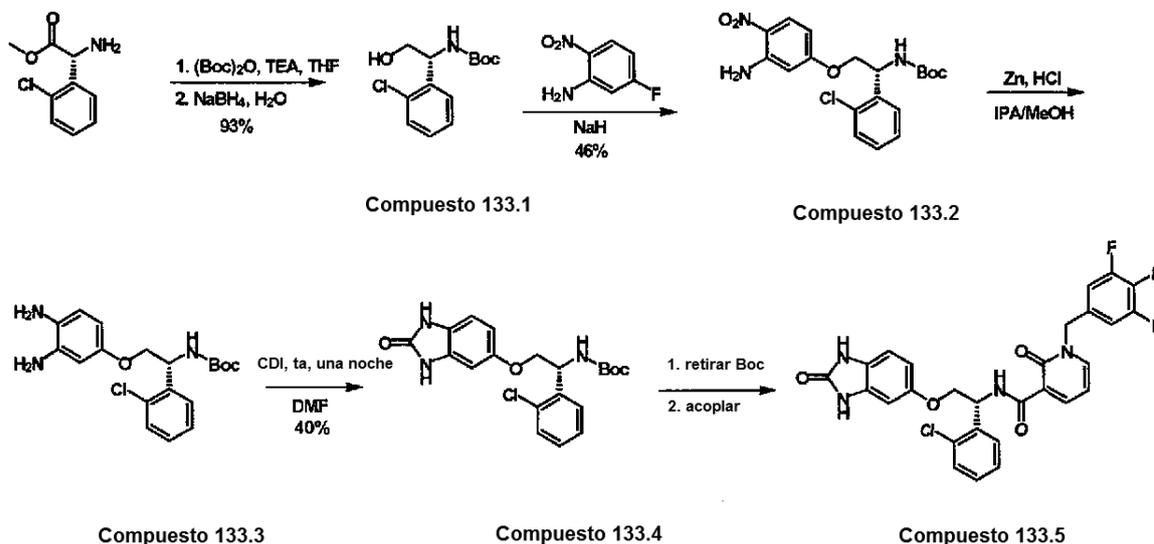
20 **132.2** Al vial de 2 dracmas que contenía el Compuesto **132.1** en bruto, se añadieron 1,1 equivalente de NaOH (solución 3,0 M). Se tapó el vial y se agitó a 60 °C durante 3 h. Se interrumpió la reacción con 1,1 equivalentes de HCl (solución 3,0 M). Se filtró el precipitado y se lavó con agua tres veces. EM (EN+) m/e = 266 (M+1).

25 **132.3** A un vial de 10 dracmas que contenía Compuesto 49.5 (0,5 mmol) y 2 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de MeOH, se añadieron 6 equivalentes de HCl (4,0 M en dioxano). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 3 h. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en 2 ml de DMF. A esto, se añadieron Compuesto **132.2** (0,5 mmol) y DIPEA (6 equivalentes) seguidos de HATU (1,1 equivalentes): hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1-3,3-tetrametiluronio. Se agitó la reacción a T.A. durante 2 h. Se concentró el disolvente usando

el GeneVac HT-12. Se disolvió el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó usando HPLC (fase inversa), dando el Compuesto **132.3**. EM (EN+) m/e = 463 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 4,73 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,63 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,20 (t, J = 10 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6 y 7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 4 y 2 Hz, 1H), 8,4-8,5 (m, 3H), 8,54 (d, J = 3 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).

5

Ejemplo 133



- 10 **133.1** Se disolvió una mezcla de éster metílico de (*R*)-(-)-2-clorofenilglicina (2,0 g, 10 mmol) y dicarbonato di-*tert*-butílico (2,19 g, 10 mmol) en 80 ml de THF más 5 ml de metanol. Luego se añadió trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) y se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche. Una TLC mostró que la reacción se había completado. En este momento, se añadió *N,N*-dimetiletil-enodiamina (330 μl , 3 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Entonces, se retiró el disolvente al vacío y se inundó el residuo con acetato de etilo, se aclaró con HCl 0,1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose 2,71 g del compuesto en bruto. Se disolvió este producto en bruto en 30 ml de MeOH y se añadió NaBH_4 sólido (3,14 g, 8,3 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más NaBH_4 (1,57 g, 4,15 mmol) y se dejó agitando la reacción durante el fin de semana. Luego se retiró el disolvente al vacío y se inundó el residuo con acetato de etilo, se aclaró con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, obteniéndose el compuesto **133.1** en forma de un sólido de color blanco (2,28 g, 93 %). EM (EN+) m/e = 294 (M+23).

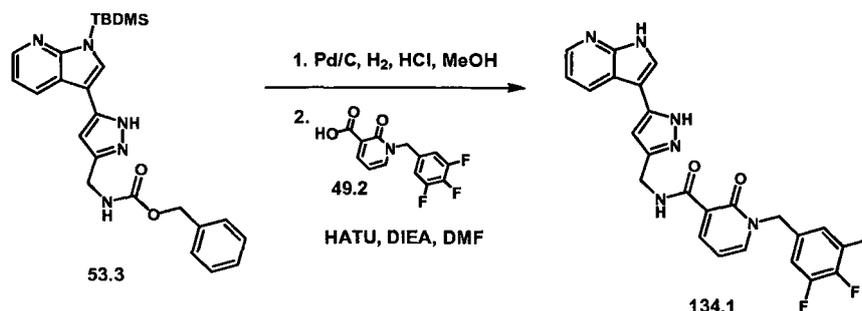
15 **133.2** El Compuesto **133.2** se preparó del mismo modo que el Ejemplo 55.2, usando el Compuesto **133.1** como material de partida. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,56 g, 46 %). EM (EN+) m/e = 430 (M+23).

- 25 **133.3** El Compuesto **133.3** se preparó a partir del Compuesto **133.2**, usando el mismo método descrito en el Ejemplo **55.3**. Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (1,344 g). EM (EN+) m/e = 384 (M+23).

- 30 **133.4** Este se preparó con el mismo método descrito en el Ejemplo 55.4, usando el Compuesto **133.3** en lugar del Compuesto **55.3**. Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (0,56 g, 40 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 1,36 (m, 9 H), 3,93 (m, 2 H), 5,30 (m, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,36 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 7,83, 1,47 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 10,37 (m, 1 H), 10,50 (m, 1 H).

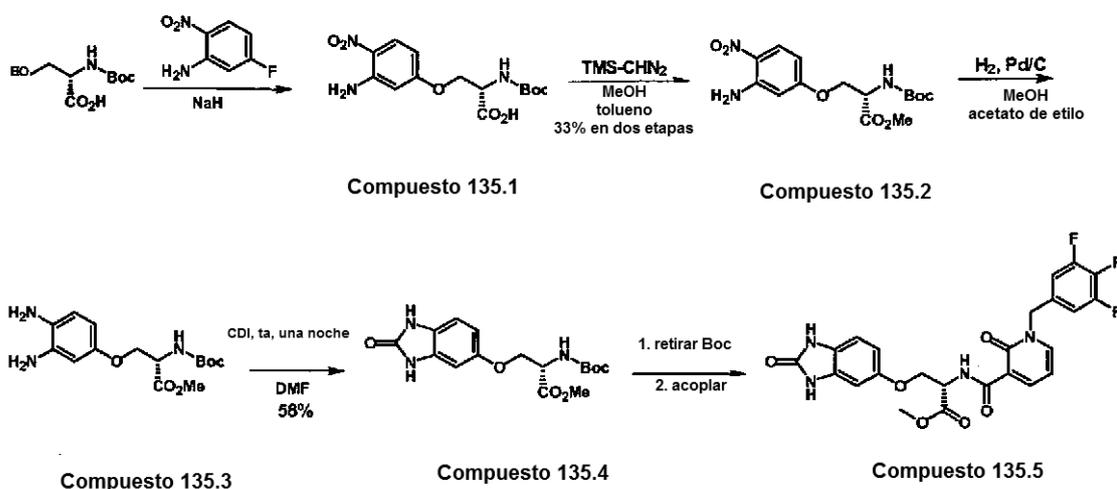
- 35 **133.5** Se desprotegió el Compuesto **133.4** (0,56 g, 1,386 mmol) con HCl 4 M en dioxano durante 30 minutos y después se evaporó a sequedad. Se acopló un tercio del residuo (0,46 mmol) con el Compuesto **49.2** según lo descrito en el Ejemplo **55.1**. El producto final se obtuvo en forma de un polvo blanquecino después de la purificación con cromatografía ultrarrápida. EM (EN+) m/e = 569 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 4,22 (m, 2 H), 5,24 (dd, J = 25,43; 14,18 Hz, 2 H), 5,71 (m, 1 H), 6,51 (m, 2 H), 6,59 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,33 (m, 4 H), 7,47 (m, 2 H), 8,21 (dd, J = 6,36; 1,96 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1 H), 10,38 (m, 1 H), 10,52 (m, 2 H).
- 40

Ejemplo 134



- 5 **134.1** Se disolvió el Compuesto **53.3** (0,276 gramos, 0,599 mmol) en metanol (3 ml). Se añadió una cucharada de paladio sobre carbono (tipo E101 NE/W húmedo de Degussa) seguida de HCl 4,0 M en *p*-dioxano (1 ml). Se colocó esta mezcla en un agitador Parr a 40 psi (275,79 kPa) durante 48 horas, se filtró a través de Celite y se concentró. Se mezcló este residuo con Compuesto 49.2 (0,146 gramos, 0,516 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (0,235 gramos, 0,619 mmol) y diisopropiletilamina (0,450 ml, 2,58 mmol) en DMF (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se inundó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico 2 M al 5-10 % en diclorometano, produciéndose el Compuesto **134.1**, (0,128 gramos, 0,268 mmol) EM (EN+) m/e = 479 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,56 (m, 2 H) 5,07 (m, 2 H) 6,46 (m, 1 H) 6,50 (m, 1 H) 7,02 (m, 2 H) 7,08 (m, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,38 (m, 1H).

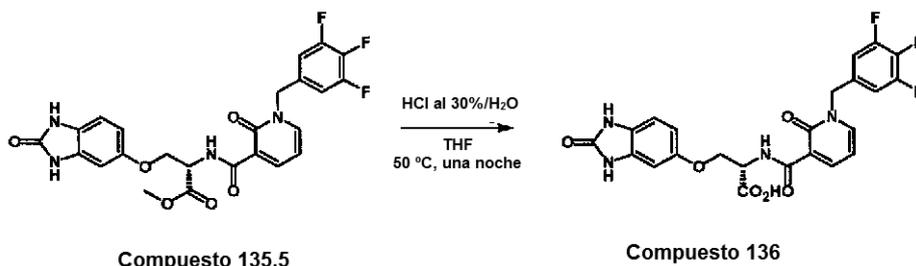
Ejemplo 135



- 20 **135.1** El Compuesto **135.1** se preparó del mismo modo que el Compuesto **55.2**, usando Boc-L-serina como material de partida. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (16,2 g, 46 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 342 (M+1).
- 25 **135.2** El Compuesto **135.2** se preparó a partir del Compuesto **135.1** usando el mismo método descrito en el Ejemplo **31.2**. El aceite color pardo resultante se purificó por cromatografía (dos veces), proporcionando el Compuesto **135.2** (5,58 g, 33 % para dos etapas). EM (EN+) m/e = 356 (M+1).
- 30 **135.3** Se suspendió el Compuesto **204.2** (3,75 g, 10,56 mmol) en una mezcla de 25 ml de MeOH y 25 ml de acetato de etilo, y se añadieron 1,12 g de Pd al 10 %/C (1,056 mmol). Esto se hidrogenó (balón de H_2) durante una noche. Se filtró la mezcla a través de Celite, se evaporó el filtrado, dando el Compuesto **135.3** en forma de un aceite negro (3,24 g). EM (EN+) m/e = 326 (M+1).
- 35 **135.4** Se preparó como en el Ejemplo **55.4**, dando un sólido de color pardo claro (2,02 g, 58 %). EM (EN+) m/e = 352 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 1,38 (m, 9 H), 3,65 (m, 3 H), 4,11 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 10,39 (m, 1 H), 10,52 (m, 1 H).

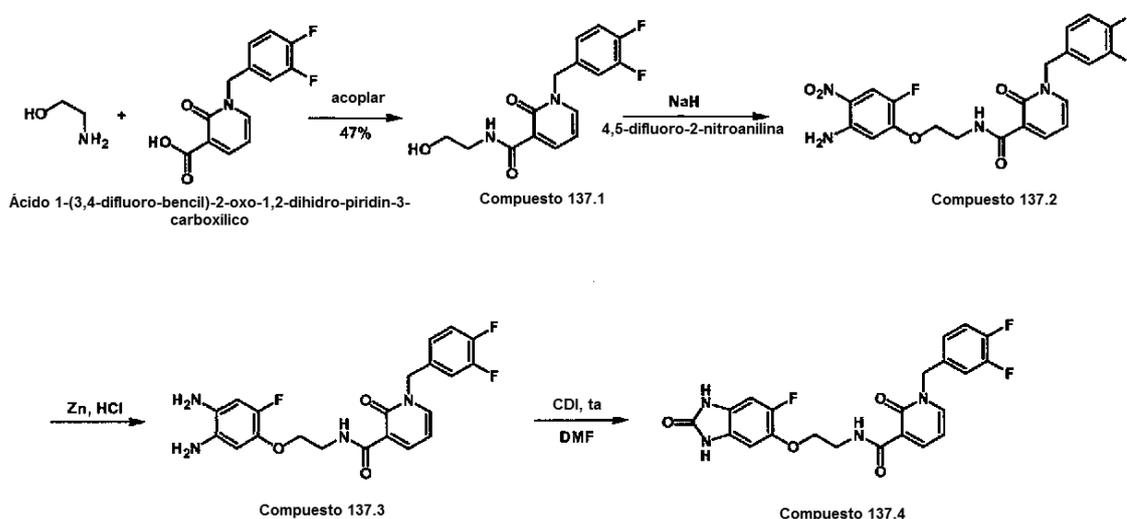
135.5 Se desprotegió el Compuesto **135.4** (2,0 g, 5,69 mmol) con HCl 4 M en dioxano durante 30 minutos y después se evaporó a sequedad. Esto se acopló con el Compuesto **49.2** según lo descrito en el Ejemplo 55.1. El producto final se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (2,52 g, 86 %) después de la purificación por cromatografía ultrarrápida. EM (EN+) m/e = 517 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 3,67 (m, 3 H), 4,20 (dd, J = 9,78; 3,42 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 10,27; 3,91 Hz, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 5,22 (m, 2 H), 6,52 (m, 2 H), 6,60 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 8,24 (dd, J = 6,36; 1,96 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J = 6,85; 1,47 Hz, 1 H), 10,34 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,41 (m, 1 H), 10,54 (m, 1 H).

Ejemplo 136



El Compuesto **136** se preparó calentando el Compuesto **135.5** en una mezcla de HCl al 30 % y THF (1:2 v/v) a 50 °C durante una noche. Se concentró la mezcla y luego se purificó mediante HPLC (fase inversa), dando el Compuesto **136**. EM (EN+) m/e = 503 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4)TM ppm 4,30 (dd, J = 9,78; 3,42 Hz, 1 H), 4,50 (dd, J = 9,78; 3,42 Hz, 1 H), 4,96 (t, J = 2,93 Hz, 1 H), 5,22 (dd, J = 22,50; 14,67 Hz, 2 H), 6,57 (m, 1 H), 6,68 (dd, J = 8,31; 2,45 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 8,03 (dd, J = 6,36; 1,96 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1 H).

Ejemplo 137



137.1 Se suspendió una mezcla de EDC (1,49 g, 7,77 mmol), HOBT (1,073 g, 7,95 mmol) y Compuesto **20.2** en 10 ml de DMF seca, a lo que se añadió etanolamina (0,47 ml, 7,81 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,8 mmol) seguida de 30 ml más de DMF. Después de dos horas, se añadieron otros 1,1 ml de trietilamina (23,7 mmol en total). Después de una semana, se concentró la reacción por evaporación rotatoria, se inundó con 100 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 50 ml de HCl 1 M, 2 x 50 ml de NaOH 1 M y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad, produciéndose el Compuesto **137.1** en forma de un sólido de color salmón (1,115 g, 3,62 mmol, 47 %). EM (EN+) m/e = 309 (M+1).

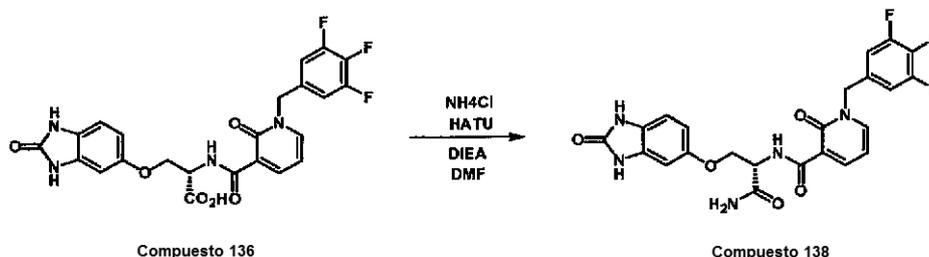
137.2 Se disolvió una mezcla de Compuesto **137.1** (369 mg, 1,198 mmol) y 4,5-difluoro-2-nitroanilina (220 mg, 1,26 mmol) en 5 ml de DMF seca, se añadió hidruro sódico (60 mg de 60 % en suspensión de aceite mineral, 1,5 mmol), seguido de otros 5 ml de DMF seca. Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente, luego se inundó con 80 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 40 ml de agua, 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad, produciéndose el compuesto **137.2** en forma de un sólido de color naranja que se

usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 463 (M+1).

137.3 Se suspendió el Compuesto **137.2** en bruto en 20 ml de metanol y luego se añadió HCl 1 M en agua (12 ml), seguido de 40 ml de isopropanol y polvo de cinc (3,195 g, 49 mmol). Se agitó vigorosamente la reacción heterogénea durante dos horas, luego se añadieron 50 ml de bicarbonato sódico saturado y se filtró la reacción a través de Celite con 70 ml de EtOAc. Se drenó la capa acuosa, y se aclaró la capa orgánica con 50 ml de bicarbonato sódico saturado, 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad, produciéndose el Compuesto **137.3** en forma de una espuma negra que se usó sin purificación adicional (471 mg, rendimiento del 91 %, dos etapas). EM (EN+) m/e = 433 (M+1).

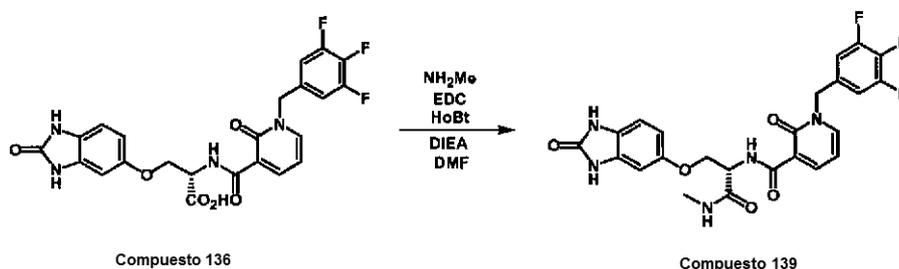
137.4 Se disolvió el Compuesto **137.3** (471 mg, 1,09 mmol) en 10 ml de DMF seca y se añadió CDI (188 mg, 1,16 mmol). Se dejó que la reacción prosiguiera durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se inundó con 80 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 40 ml de bicarbonato sódico saturado, 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, produciéndose un aceite negro. Se purificó esto por cromatografía sobre gel de sílice usando inicialmente DCM:MeOH 97,5:2,5 en una columna de 15,5 x 2,5 cm, seguido de DCM:MeOH 95:5. Se secaron las fracciones que contenían el producto hasta obtenerse una película de color pardo que se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa, produciéndose el Compuesto **137.4** en forma de un sólido de color violeta pálido. EM (EN+) m/e = 459 (M+1).

Ejemplo 138



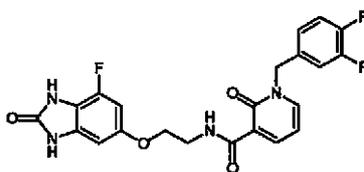
Se acopló el Compuesto **136** (0,25 g, 0,5 mmol) con cloruro de amonio (0,054 g, 1 mmol), usando hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,285 g, 0,75 mmol) como agente de acoplamiento, y *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol) como base en DMF durante una noche. Se concentró la mezcla y luego se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el Compuesto **138** en forma de un polvo blanquecino. EM (EN+) m/e = 503 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, ÁCIDO ACÉTICO- d_4)TM ppm 3,50 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 4,29 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 5,26 (m, 3 H), 6,63 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,31; 1,96 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 7,11 (m, 4 H), 7,95 (dd, J = 6,85; 1,96 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1 H).

Ejemplo 139



Se acopló el Compuesto **136** (0,25 g, 0,5 mmol) con metilamina (2 M en THF, 0,25 ml, 0,5 mmol), usando HOBt y EDC como agente de acoplamiento. El Compuesto **139** se obtuvo en forma de un polvo blanquecino después de la purificación mediante HPLC de fase inversa. EM (EN+) m/e = 516 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 2,60 (d, J = 4,40 Hz, 3 H), 4,05 (m, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 5,20 (m, 2 H), 6,53 (m, 2 H), 6,59 (m, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 8,10 (m, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 8,36 (m, 1 H), 10,19 (m, 1 H), 10,39 (m, 1 H), 10,53 (m, 1 H).

Ejemplo 140

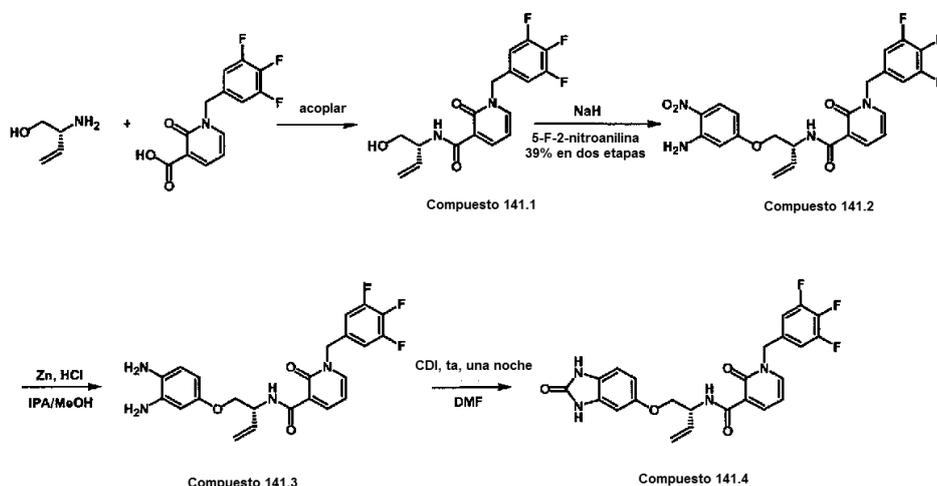


Compuesto 140.1

- 5 **140.1** Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto **137.4**, usando la misma secuencia a excepción de la sustitución de 3,5-difluoro-2-nitroanilina por 4,5-difluoro-2-nitroanilina en la segunda etapa. EM (EN+) m/e = 459 (M+1).

Ejemplo 141

10



15

141.1 Se preparó como en el Ejemplo 55.1 a excepción de que se usó (*R*)-2-amino-pero-3-en-1-ol (0,5 g, 4 mmol) y Compuesto 49.2 como material de partida. Se obtuvo como un aceite de color rojo. EM (EN+) m/e = 353 (M+1).

141.2 Este compuesto se preparó del mismo modo que el Compuesto **55.2** usando el Compuesto **210.1**. Se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (0,78 g, 39 % en dos etapas). EM (EN+) m/e = 489(M+1).

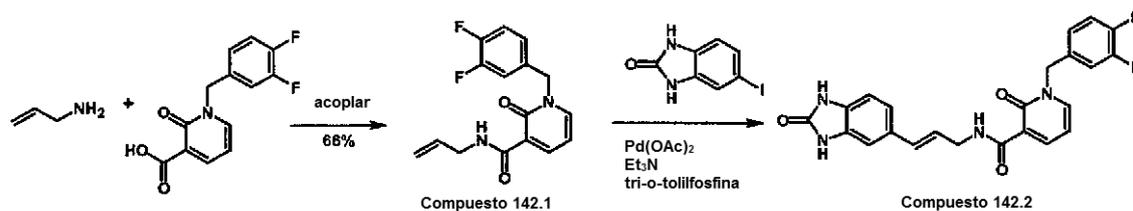
20

141.3 Este compuesto se preparó a partir del Compuesto **141.2**, usando el mismo método descrito en el Ejemplo 55.3. Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (0,43 g). EM (EN+) m/e = 459(M+1).

25

141.4 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo **55.4**, usando el Compuesto **141.3** en lugar del Compuesto 55.3. EM (EN+) m/e = 485 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4)TM ppm 4,08 (m, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 5,23 (m, 4 H), 6,04 (m, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 6,67 (m, 2 H), 6,87 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 7,98 (d, J = 5,87 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 6,36 Hz, 1 H).

Ejemplo 142



30

142.1 Se suspendieron el Compuesto 20.2 (2,506 g, 9,46 mmol), EDC (1,835 g, 9,57 mmol) y HOBT (1,293 g, 9,56 mmol) en 20 ml de DMF seca, a lo que luego se añadieron alilamina (0,72 ml, 9,6 mmol) y trietilamina (2,8 ml,

20,1 mmol). Se agitó la reacción durante tres días, luego se inundó con 100 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 50 ml de bisulfato sódico 1 M, 2 x 50 ml de NaOH 1 M, y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, produciéndose el Compuesto **142.1** en forma de un sólido de color amarillo (1,91 g, 66 %). EM (EN+) m/e = 305 (M+1).

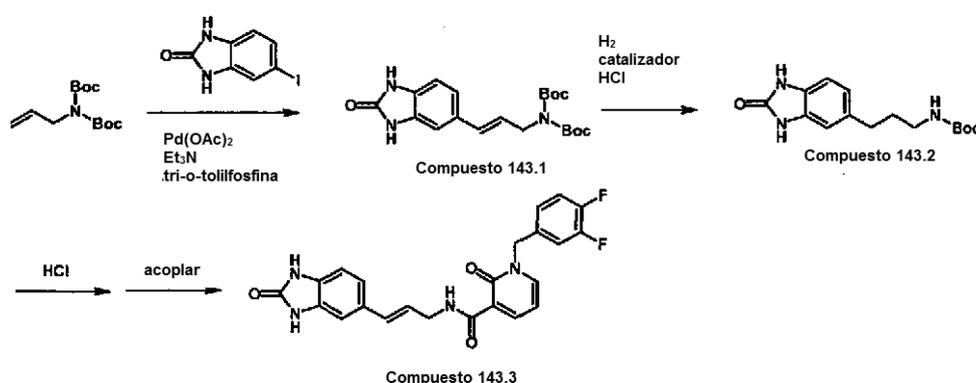
5

142.2 Se disolvieron el Compuesto **142.1** (172 mg, 0,566 mmol), 5-yodo-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (146 mg, 0,561 mmol), acetato de paladio (II) (6 mg, 0,027 mmol) y tri-(ortotolil)fosfina (22 mg, 0,072 mmol) en 2 ml de DMF seca, se añadió trietilamina (0,16 ml, 1,15 mmol) y se calentó la reacción a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Luego se inundó la reacción con 50 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 25 ml de HCl 1 M, 2 x 25 ml de bicarbonato sódico saturado, 25 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad, produciéndose un sólido de color pardo que luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando DCM:MeOH 95: 5 en una columna de 15 x 2,5 cm, produciéndose un sólido de color amarillo que se purificó adicionalmente usando HPLC de fase inversa, obteniéndose el Compuesto **142.2** en forma de un sólido blanquecino (11,4 mg). EM (EN+) m/e = 437 (M+1).

10

15

Ejemplo 143



20 **143.1** Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto **142.2**, a excepción de que se usó *N,N*-bis-Boc-*N*-alilamina en lugar del Compuesto **142.1**. EM (EN+) m/e = 390 (M+1).

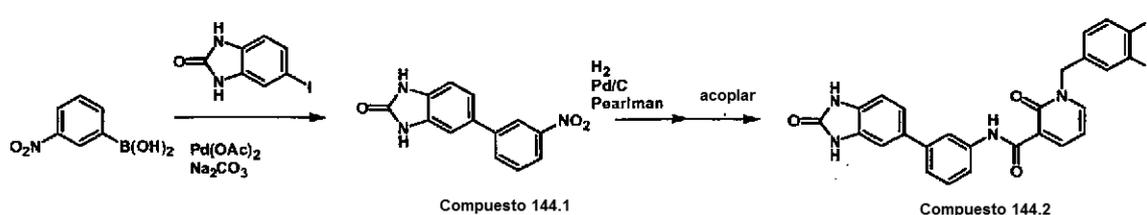
25 **143.2** Se disolvió el Compuesto **143.1** (97 mg, 0,249 mmol) en 2 ml de metanol y 2 ml de EtOAc, y luego se añadió paladio húmero al 10 % sobre carbono (25 mg). Se roció la mezcla y se puso bajo un balón de hidrógeno durante cuatro horas. A continuación, se añadió 1 ml más de EtOAc, seguido de 0,15 ml de HCl 4 M en dioxano. Al día siguiente, se transfirió la reacción a un aparato Parr con 5 ml de metanol y se añadieron 82 mg más de paladio sobre carbono, 8 mg de óxido de platino (IV) y 88 mg de catalizador de Pearlman, y la reacción se hidrogenó durante una noche a 47 psi (324,05 kPa). Al día siguiente, se filtró la reacción a través de un filtro 0,45 μM y se evaporó a sequedad, produciéndose el Compuesto **143.2** en forma de una espuma beis (68 mg, 94 %). EM (EN+) m/e = 236 (M-55).

30

35 **143.3** Se desprotegió el Compuesto **143.2** (68 mg, 0,234 mmol) en HCl 4 M en dioxano durante 75 minutos, se evaporó a sequedad y se coevaporó dos veces en DCM. Luego se añadieron Compuesto **20.2** (61 mg, 0,230 mmol), EDC (42 mg, 0,219 mmol) y HOBt (33 mg, 0,244 mmol), se disolvió la reacción en 2 ml de DMF seca, y se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,863 mmol), seguida de 1 ml más de DMF seca. Después de 1 hora, se calentó la reacción en atmósfera de nitrógeno hasta 60 °C durante una noche, luego se inundó con 50 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 25 ml de HCl 1 M, 2 x 25 ml de NaOH 1 M, 25 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. Luego se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa, produciéndose el Compuesto **143.3** en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 0,023 mmol, 10 %). EM (EN+) m/e = 439 (M+1).

40

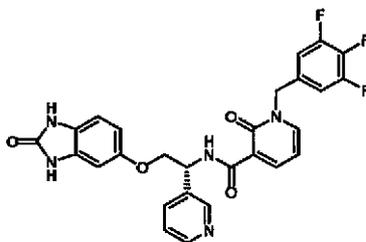
Ejemplo 144



144.1 Se disolvieron 5-yodo-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (209 mg, 0,804 mmol) y ácido 3-nitro-benceno-borónico (135 mg, 0,809 mmol) en 3 ml de DMF, y luego se añadió 1 ml de carbonato sódico 2 M en agua, seguido de acetato de paladio (II) (17 mg, 0,076 mmol), y se calentó la reacción en atmósfera de nitrógeno hasta 80 °C durante 3 horas. A continuación, se añadieron tri-ortotolil-fosfina (101 mg, 0,33 mmol) y más acetato de paladio (II) (18 mg, 0,156 mmol), así como 3 ml de DMF y 3 ml de agua. Después de varios días, se añadieron 50 ml de EtOAc, se concentró la reacción parcialmente a presión reducida y luego se filtró a través de una frita sinterizada mediana. El precipitado se aclaró con 2 x 25 ml de agua, se volvió a suspender en 50 ml de éter dietílico, se filtró y se secó, produciéndose el Compuesto **144.1** en forma de un polvo fino de color pardo (141 mg, 0,553 mmol, 69 %). EM (EN+) m/e = 256 (M+1).

144.2 Se suspendió el Compuesto **144.1** (141 mg, 0,553 mmol) en 10 ml de etanol, y se añadió paladio húmedo al 10 % sobre carbono (110 mg), seguido de 10 ml más de etanol. Se roció la reacción y se puso bajo un balón de hidrógeno. Después de dos horas, se añadieron 0,2 ml de HCl 4 M en dioxano, junto con 90 mg de catalizador de Pearlman. Al día siguiente, se filtró la reacción a través de Celite y se evaporó, produciéndose un aceite de color rojo. Se volvió a suspender este en 50 ml de NaOH 1 N y se extrajo con 3 x 25 ml de EtOAc, se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, produciéndose un sólido de color amarillo que se acopló con el Compuesto **20.2** como en el Ejemplo 212.3, produciéndose, tras la purificación de HPLC en fase inversa, el Compuesto **144.2**. EM (EN+) m/e = 473 (M+1).

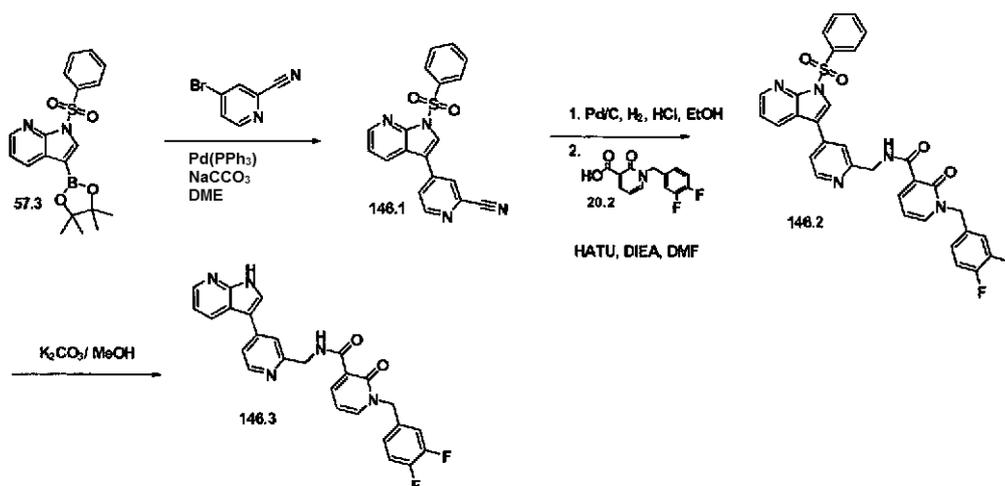
Ejemplo 145



Compuesto 145

El **Compuesto 145** se preparó como el Compuesto **141.4**, pero partiendo de 1-(3-piridinil)-2-hidroxi-etilamina. EM (EN+) m/e = 536 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 4,34 (m, 2 H), 5,23 (m, 2 H), 5,50 (m, 1 H), 6,52 (m, 2 H), 6,60 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,79 (dd, J = 7,83; 5,38 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 6,85; 2,45 Hz, 1 H), 8,33 (m, 2 H), 8,70 (d, J = 4,89 Hz, 1 H), 8,86 (m, 1 H), 10,41 (m, 1 H), 10,55 (m, 2 H).

Ejemplo 146

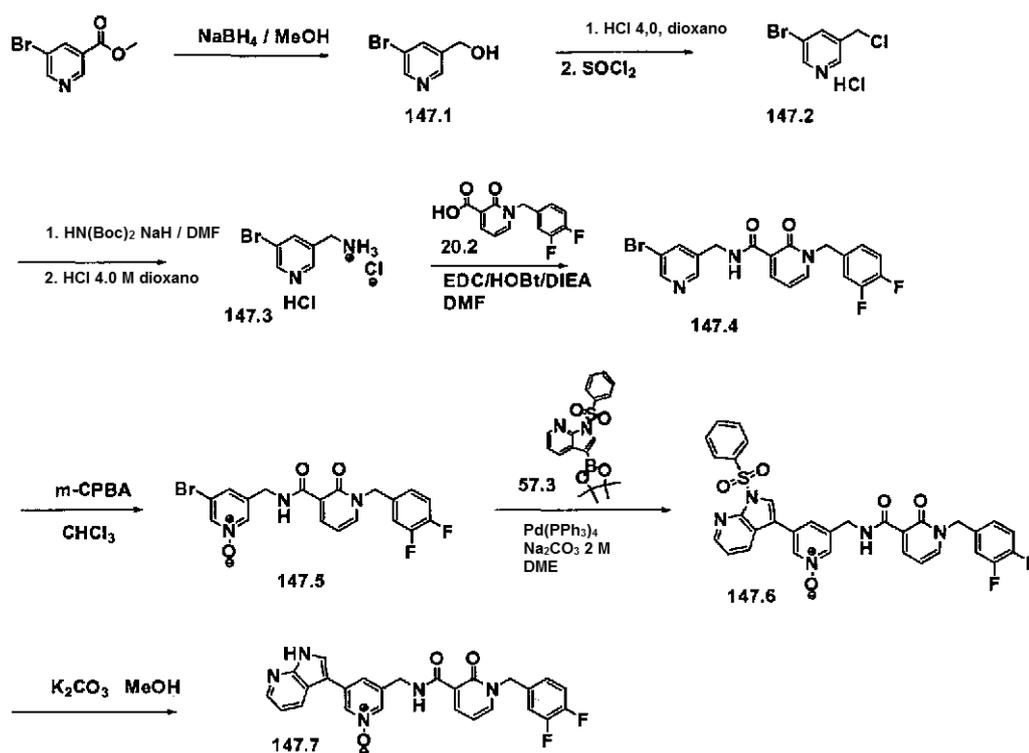


146.1 Se combinó el Compuesto **57.3** (4,94 gramos, 12,85 mmol) con 4-bromo-piridina-2-carbonitrilo (1,96 gramos, 210,71 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,36 gramos, 1,18 mmol) y se disolvieron en dimetoxietano (54 ml). Se purgó la mezcla con nitrógeno y se añadió una solución de carbonato sódico 2 M (27 ml, 53,55 mmol). Se cerró la reacción herméticamente y se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se inundó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró

a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo 7:5, produciéndose el Compuesto **146.1** (1,96 gramos, 5,44 mmol). EM (EN+) m/e = 361 (M+H).

- 5 **146.2** Se disolvió el Compuesto **146.1** (1,41 gramos, 3,09 mmol) en etanol (20 ml), se mezcló con paladio sobre carbono (tipo E101 NE/W húmedo de Degussa, 0,152 gramos) y se añadió HCl 12 N (12 ml). Se puso la mezcla en un agitador Parr a 45 psi (310,26 kPa) durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a presión reducida. Este residuo se trituró con éter dietílico y se secó. EM (EN+) m/e = 365 (M+H). Se combinó este producto intermedio (55 mg, 0,151 mmol) con Compuesto 20.2 (0,188 gramos, 0,708 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,350 gramos, 0,920 mmol) y diisopropiletamina (0,617 ml, 3,54 mmol) en DMF (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se inundó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, produciéndose el Compuesto 146.2 en bruto. EM (EN+) m/e = 612 (M+H).
- 10
- 15 **146.3** Se disolvió el Compuesto **146.2** (0,708 mmol) en metanol (1 ml) y se añadió carbonato potásico (0,490 gramos, 3,54 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 30 minutos y se inundó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con amoníaco metanólico 2 M al 5-10 % en diclorometano, produciéndose el Compuesto **146.3** (0,042 gramos, 0,089 mmol). EM (EN+) m/e = 472 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,66 (m, 2 H) 5,15 (m, 2 H) 6,48 (m, 1 H) 7,07 (m, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,54 (m, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 7,94 (m, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,28 (m, 1 H) 8,38 (m, 2 H).
- 20

Ejemplo 147



- 25
- 147.1** Se disolvió éster metílico del ácido 5-bromo-nicotínico (3,0 gramos, 13,89 mmol) en metanol (70 ml), se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C, y se añadió borohidruro sódico (5,25 gramos, 139 mmol) en porciones. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo que se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico 2 M al 5-10 % en diclorometano, produciéndose el Compuesto **147.1** (1,14 gramos, 6,06 mmol). EM (EN+) m/e = 190 (M+2).
- 30
- 35 **147.2** Se disolvió el Compuesto **147.1** (1,14 gramos, 6,06 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió HCl 4,0 M en *p*-dioxano (15 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos y luego se concentró a presión reducida. A este residuo, se añadió cloruro de tionilo (4,23 ml, 9,91 mmol) a 0 °C. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta

la temperatura ambiente, se añadió hexano (25 ml) y se filtró la mezcla. Se secó la torta a presión reducida, produciéndose el Compuesto **147.2**. EM (EN+) m/e = 208 (M+2).

5 **147.3** Se disolvió el iminodicarboxilato di-*terc*-butílico (1,72 gramos, 7,9 mmol) en DMF (26 ml) y se añadió hidruro
sódico (0,380 gramos, 9,49 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras
lo que se añadió gota a gota el Compuesto **147.2** (1,28 gramos, 5,27 mmol) disuelto en DMF (5 ml). Se agitó la
reacción a temperatura ambiente durante 2 horas tras lo que se añadieron otros 0,5 equiv de hidruro sódico. Se
siguió agitando la reacción durante 1,5 horas, tras lo que se inundó con agua (200 ml), se extrajo con acetato de
10 etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. EM (EN+) m/e = 389 (M+2). Se
disolvió este residuo (1,0 gramos, 2,58 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió HCl 4,0 M en *p*-dioxano. Se agitó
la mezcla a temperatura ambiente durante 21 horas y se concentró a presión reducida, produciéndose el Compuesto
147.3 (0,629 gramos, 2,4 mmol). EM (EN+) m/e = 189 (M+2).

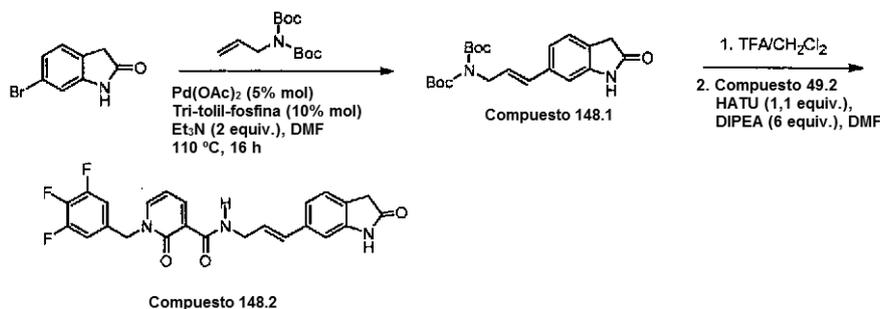
15 **147.4** Se preparó como en el Ejemplo 4.4, usando el Compuesto **147.3** como la amina. EM (EN+) m/e = 436 (M+2).

147.5 Se disolvió el Compuesto **147.4** (0,768 gramos, 1,77 mmol) en cloroformo (10 ml), se añadió ácido *meta*-
cloroperoxi-benzoico (0,481 gramos, 1,95 mmol), se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se
concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con NaOH 1 N, bicarbonato sódico
20 saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, produciéndose el
Compuesto **147.5** (0,731 gramos, 1,6 mmol). EM (EN+) m/e = 452 (M+2).

147.6 Se preparó como en el Ejemplo 215.1 a excepción de que se usó el Compuesto **147.5**. EM (EN+) m/e = 628
(M+1).

25 **147.7** Se preparó como en el Ejemplo 215.3, a excepción de que se usó el Compuesto **147.6**. EM (EN+) m/e = 488
(M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,53 (d, J = 5,87 Hz, 2 H) 5,21 (m, 2 H) 6,58 (m, 1 H) 7,15 (m, 2 H)
7,41 (m, 2 H) 7,71 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,13 (m, 1 H) 8,23 (m, 1 H) 8,30 (m, 2 H) 8,37 (m, 1 H) 8,52 (m, 1 H) 10,11
(m, 1 H) 12,19 (m, 1 H).

30 Ejemplo 148

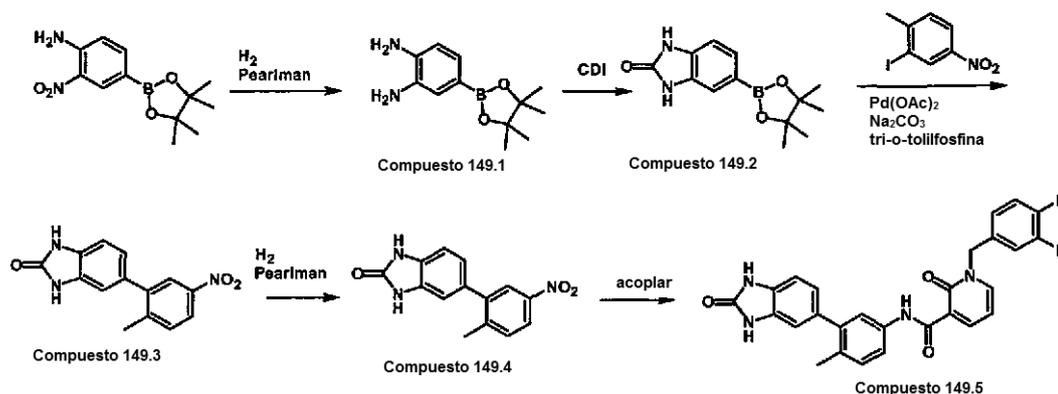


35 **148.1** A un vial de 10 dracmas que contenía 6-bromo-oxindol (1 mmol, 212 mg), éster di-*terc*-butílico del ácido alil-
carbámico (1,16 mmol, 300 mg), Pd(OAc)₂ (5 mol %, 5 mg), tri-tolil-fosfina (10 mol %, 10 mg) y Et₃N (2 mmol,
202 mg, 0,278 ml), se añadieron 2 ml de DMF. Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 16 h. Se inactivó la
mezcla con agua, se extrajo con acetato de etilo. Se retiró el disolvente a presión reducida y se cromatógrafió (gel de
silice, hexano: EA, 4:1), dando el Compuesto **148.1** (270 mg, rendimiento del 69 %). EM (EN+) m/e = 389 (M+1).

40 **148.2** Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **148.1** (0,2 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂, se añadió TFA (exceso).
Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida. Al vial que
contenía el producto intermedio en DMF (1 ml), se añadieron Compuesto **49.2** (1 equivalente), HATU (1,1
equivalentes), DIPEA (6 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h, se inactivó con agua, se
extrajo con EA y se cromatógrafió (gel de silice, hexano: EA, 4:1), dando el Compuesto **148.2** (65 mg, rendimiento
45 del 70 %). EM (EN+) m/e = 454 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,44 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,21
(s, 2H), 6,2-6,3 (m, 1H), 6,59 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (d, J
= 8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 5 Hz, 1H), 9,75 (t, J = 6 Hz, 1 H), 10,37 (s,
1H).

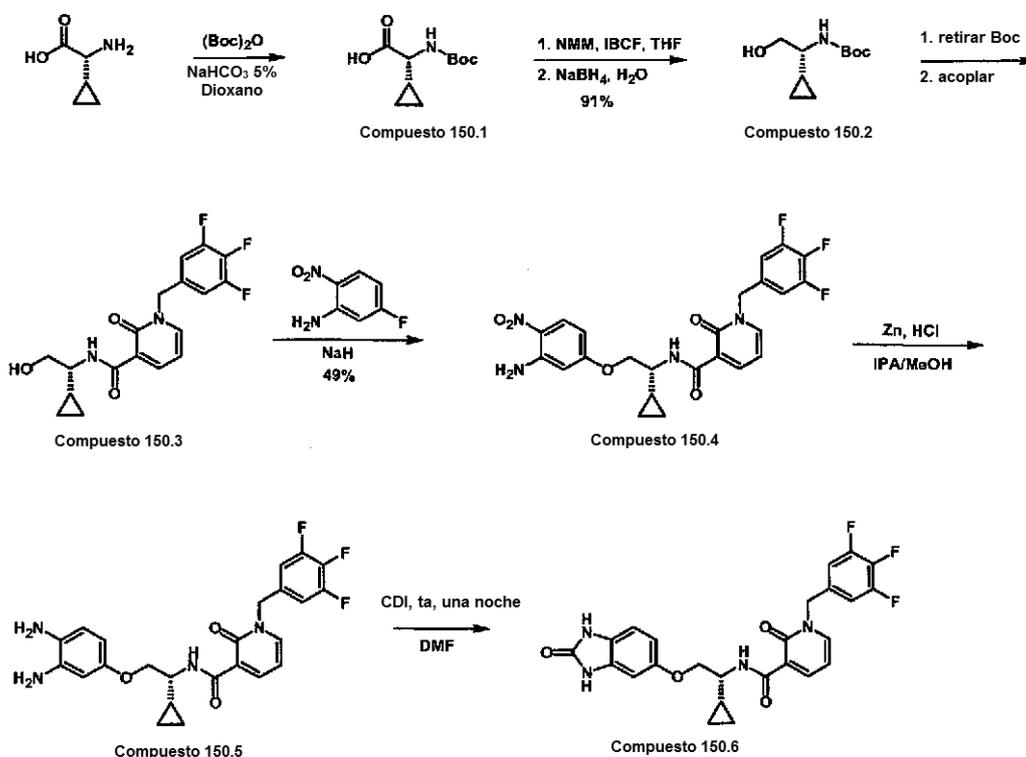
50

Ejemplo 149



- 5 **149.1** Se disolvió el éster pinacólico de ácido 4-amino-3-nitrofenilborónico (2,283 g, 8,64 mmol) en 20 ml de etanol y 30 ml de EtOAc, se añadió catalizador de Pearlman (1,21 g de 20 % en peso seco), se roció la reacción y se dispuso bajo un balón lleno de hidrógeno durante 3 horas. Luego se filtró la reacción a través de Celite con metanol y EtOAc, y se evaporó, dando el **Compuesto 149.1** en forma de una espuma de color pardo (2,204 g, 8,65 mmol, 100 %). EM (EN+) m/e = 235 (M+1).
- 10 **149.2** Se disolvió el **Compuesto 149.1** en 80 ml de DMF seca, y se añadió CDI (1,404 g, 8,67 mmol) en porciones, seguido de 20 ml más de DMF. Después de tres días, se evaporó la reacción a presión reducida, se suspendió en 50 ml de agua, y se filtró a través de una frita sinterizada mediana. Se aclaró el precipitado con 2 x 25 ml de agua y se secó, produciéndose el **Compuesto 149.2** como un sólido violeta pálido (1,02 g, 3,9 mmol, 45 %). EM (EN+) m/e = 261 (M+1).
- 15 **149.3** Se suspendieron el **Compuesto 149.2** (212 mg, 0,815 mmol), 2-yodo-4-nitrotolueno (214 mg, 0,814 mmol), acetato de paladio (II) (21 mg, 0,094 mmol) y tri-orto-tolil-fosfina (52 mg, 0,171 mmol) en 1,5 ml de DMF, seguido de 1,2 ml de carbonato sódico 2 M en agua, y se calentó la reacción a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 150 minutos. Luego se evaporó la reacción a sequedad, se suspendió en 10 ml de agua y se filtró a través de una frita sinterizada mediana. Se volvió a suspender el precipitado en 10 ml de éter dietílico y se filtró a través de una frita sinterizada mediana y se aclaró con 2 x 10 ml de éter dietílico. A continuación, se aclaró el precipitado a través de la frita con metanol y EtOAc, y se concentró a sequedad, produciéndose un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional. EM (EN+) m/e = 270 (M+1).
- 20 **149.4** Se suspendió el **Compuesto 149.3** en 20 ml de metanol y 10 ml de EtOAc, y luego se añadió catalizador de Pearlman (127 mg). Se hidrogenó la reacción en un aparato Parr a 48 psi (330,94 kPa) durante una noche, se filtró a través de un filtro 0,45 µM, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM:MeOH 95:5 en una columna de 15 x 2,5 cm, produciéndose el **Compuesto 149.4** en forma de un sólido de color pardo (29 mg, 15 %, 2 etapas). EM (EN+) m/e = 240 (M+1).
- 30 **149.5** Se disolvieron el **Compuesto 149.4** (29 mg, 0,121 mmol), el **Compuesto 20.2** (32 mg, 0,121 mmol), HOBT (19 mg, 0,141 mmol) y EDC (23 mg, 0,120 mmol) en 1,5 ml de DMF seca, y se añadió trietilamina (0,06 ml, 0,431 mmol). Se agitó la reacción a 60 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno, se inundó con 40 ml de EtOAc, se aclaró con 2 x 20 ml de HCl 1 M, 2 x 20 ml de NaOH 1 M, 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y se purificó mediante HPLC de fase inversa, produciéndose el **Compuesto 149.5** en forma de un sólido de color amarillo (28 mg). EM (EN+) m/e = 487 (M+1).
- 35

Ejemplo 150



5 **150.1** Se añadió una solución de dicarbonato di-*tert*-butílico (1,9 g, 8,7 mmol) en dioxano (20 ml) a una suspensión de D-ciclopropilglicina en bicarbonato sódico acuoso al 5 % (30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Luego se añadió más dicarbonato di-*tert*-butílico (0,7 g, 3,2 mmol) y se continuó agitando durante una noche. Después, se concentró la mezcla y se volvió a disolver el residuo en acetato de etilo, se aclaró con bisulfato sódico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, obteniéndose un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e = 238 (M+23). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 0,26 (m, 1 H) 0,33 (m, 1 H) 0,40 (m, 1 H) 0,48 (m, 1 H) 1,01 (m, 1 H) 1,36 (m, 9 H) 3,29 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 12,38 (m, 1 H).

15 **150.2** Se enfrió una solución del Compuesto **150.1** en bruto (8,7 mmol) en 40 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno hasta $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió *N*-metilmorfolina (0,95 ml, 8,7 mmol) seguida de cloroformiato isobutílico (1,13 ml, 8,7 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos, se añadió NaBH_4 puro (0,99 g, 26,1 mmol) seguido inmediatamente de 1,5 ml de H_2O . Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Luego se inundó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se aclaró con bisulfato de sodio 1 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera, y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía, dando el Compuesto **150.2** (1,7 g, 97 % en dos etapas) en forma de un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 0,10 (m, 1 H), 0,23 (m, 1 H), 0,35 (m, 1 H), 0,80 (m, 1 H), 1,36 (m, 9 H), 2,97 (m, 1 H), 3,36 (m, 3 H), 4,52 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 6,48 (m, 1 H).

25 **150.3** Se desprotegió el Compuesto **150.2** (0,56 g, 1,386 mmol) con HCl 4 M en dioxano durante 30 minutos y después se evaporó a sequedad. Se acopló esto con Compuesto 49.2 según lo descrito en el Ejemplo 55.1. El Compuesto **150.3** se obtuvo en forma de un aceite de color pardo después de la purificación con cromatografía ultrarrápida (2,95 g, 96 %). EM (EN+) m/e = 367 (M+1).

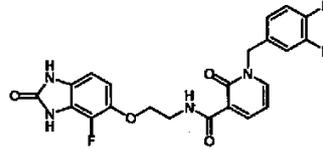
150.4 Este compuesto se preparó del mismo modo que el Compuesto **55.2**, usando el Compuesto **150.3** como material de partida. Se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (1,56 g, 49 %). EM (EN+) m/e = 503(M+1).

30 **150.5** Este compuesto se preparó a partir del Compuesto **150.4**, usando el mismo método descrito en el Ejemplo 55.3. Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo EM (EN+) m/e = 473(M+1).

35 **150.6** Este compuesto se preparó con el mismo método que en el Ejemplo 55.4, usando el Compuesto **150.5** en lugar del Compuesto **55.3** como material de partida. Se obtuvo un polvo de color rojo pálido. EM (EN+) m/e = 499 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 0,32 (m, 2 H), 0,45 (m, 2 H), 1,15 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 5,20 (m, 2 H), 6,52 (m, 2 H), 6,58 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 8,19 (dd, J = 6,36; 1,96 Hz, 1 H), 8,36 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1 H), 9,91 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 10,36 (m, 1 H), 10,49

(m, 1 H).

Ejemplo 151



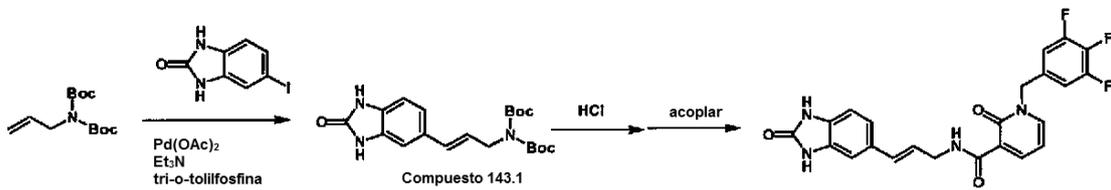
Compuesto 151.1

5

151.1 Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto **151.4**, usando la misma secuencia a excepción de la sustitución de 2,3-difluoro-6-nitroanilina por 4,5-difluoro-2-nitroanilina en la segunda etapa. EM (EN+) m/e = 459 (M+1).

10

Ejemplo 152

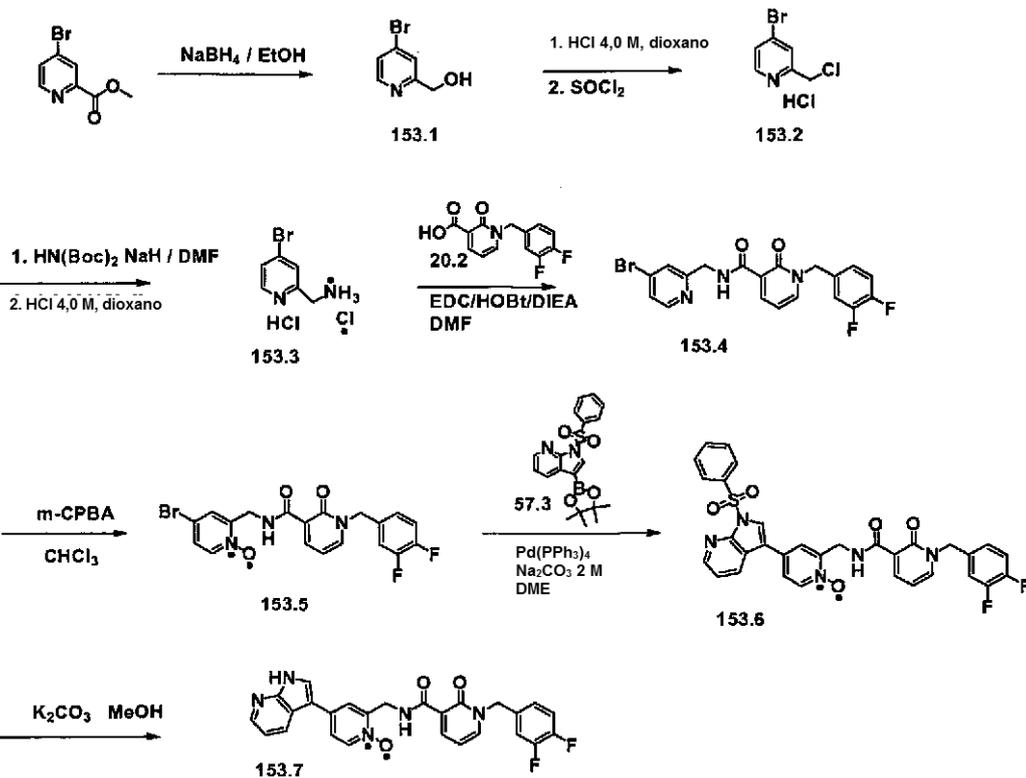


Compuesto 152.1

152.1 Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto **143.3**, a excepción de la sustitución del Compuesto **143.1** por el Compuesto **143.2** y sustituyendo el Compuesto **49.2** por el Compuesto **20.2**. El producto fue un sólido de color violeta pálido. EM (EN+) m/e = 455 (M+1).

Ejemplo 153

20



153.1 Se disolvió éster metílico del ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico (1,06 gramos, 4,9 mmol) en etanol (25 ml) y se añadió borohidruro sódico (0,426 gramos, 11,27 mmol) en porciones. Se calentó la reacción a reflujo durante 15 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió acetona (5 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 minutos y se retiraron los volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico 2 M al 5-10 % en diclorometano, produciéndose el Compuesto **153.1** (0,638 gramos, 3,39 mmol). EM (EN+) m/e = 190 (M+2).

153.2 Se preparó como en el Ejemplo 147.2, usando Compuesto **153.1**. EM (EN+) m/e = 207 (M+1).

153.3 Se preparó como en el Ejemplo 147.3, usando Compuesto **153.2**. EM (EN+) m/e = 189 (M+2).

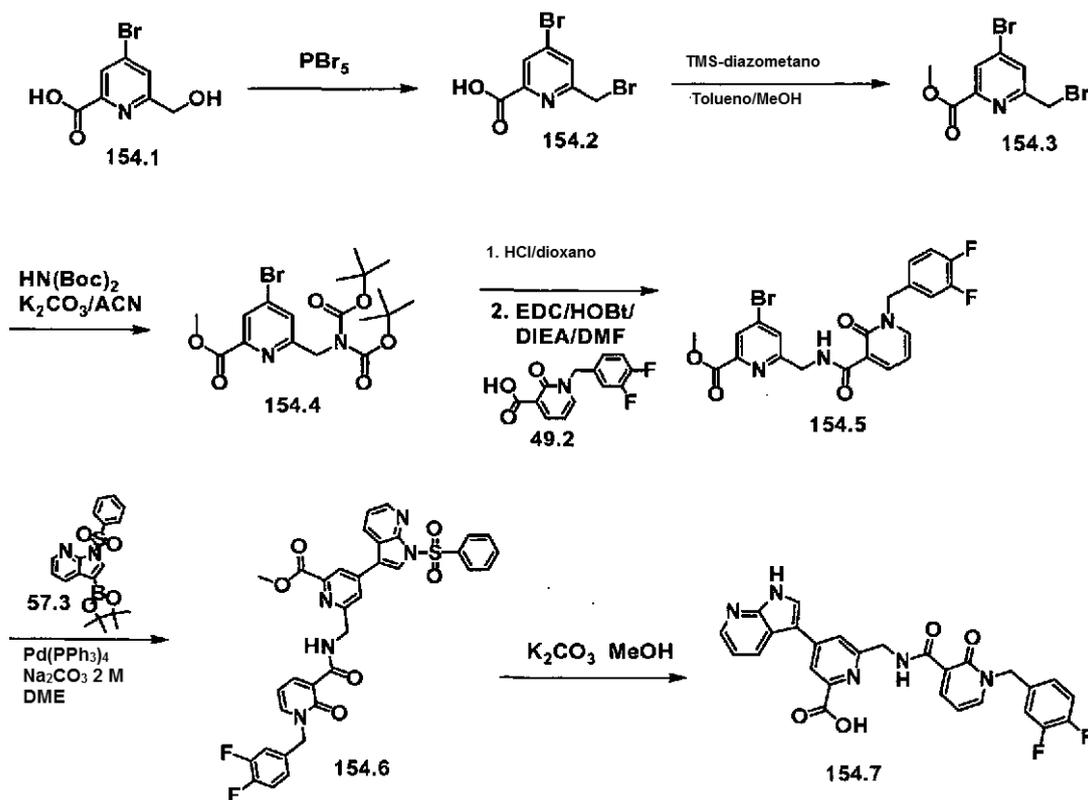
153.4 Se preparó como en el Ejemplo 147.4, usando Compuesto **153.3**. EM (EN+) m/e = 436 (M+2).

153.5 Se preparó como en el Ejemplo 147.5, usando Compuesto **153.4**. EM (EN+) m/e = 452 (M+2).

153.6 Se preparó como en el Ejemplo 146.1, usando Compuesto **153.5**. EM (EN+) m/e = 628 (M+1).

153.7 Se preparó como en el Ejemplo 146.3, usando Compuesto **153.6**. EM (EN+) m/e = 488 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,66 (m, 2 H), 5,24 (m, 2 H), 6,58 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,73 (m, 2 H), 8,13 (m, 1 H), 8,25 (m, 4 H), 8,37 (m, 1 H), 10,22 (m, 1 H), 12,20 (m, 1 H).

Ejemplo 154



154.1 El Compuesto **154.1** se preparó como se describe en *Takalo et al. Helv. Chim. Acta.* 1996 (79) 789-802.

154.2 Se mezcló el Compuesto **154.1** (2,19 gramos, 9,44 mmol) con pentabromuro de fósforo (8,13 gramos, 18,88 mmol) y se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. Se dejó esta mezcla en reposo al aire a temperatura ambiente durante 3 días, produciéndose el Compuesto **154.2** en bruto, (0,788 gramos, 2,67 mmol) EM (EN+) m/e = 296 (M+2).

154.3 Se disolvió el Compuesto **154.2** (0,788 gramos, 2,67 mmol) en una mezcla de tolueno (11,2 ml) y metanol (2,8 ml), y se añadió trimetilsilildiazometano (3,0 ml, 5,34 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:etil acetato 7:3, produciéndose el Compuesto **154.3** (0,362 gramos, 1,17 mmol). EM (EN+) m/e = 310 (M+2).

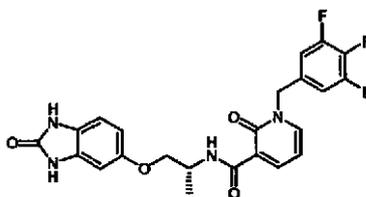
5 **154.4** Se disolvió el Compuesto **154.3** (0,308 gramos, 0,996 mmol) en acetonitrilo (10 ml), luego se añadieron iminodicarboxilato di-*tert*-butílico (0,216 gramos, 0,996 mmol) y carbonato potásico (0,688 gramos, 4,98 mmol). Se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, y luego se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en hexano, produciéndose el Compuesto **154.4** (0,399 gramos, 0,898 mmol). EM (EN+) m/e = 447 (M+2).

154.5 Se desprotegió el Compuesto **154.4** como se describe en el Ejemplo 147.3 y se acopló como en el Ejemplo 147.4. EM (EN+) m/e = 494 (M+2).

10 **154.5** El Compuesto **154.6** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 146.1. EM (EN+) m/e = 670 (M+1).

15 **154.6** Se disolvió el Compuesto **154.6** (0,118 gramos, 0,176 mmol) en metanol (1 ml), se añadió carbonato potásico (0,122 gramos, 0,881 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 30 minutos. Se retiró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se concentró la capa acuosa y se purificó el residuo por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo/agua, produciéndose el Compuesto **154.7**. EM (EN+) m/e = 516 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,73 (d, J = 5,87 Hz, 2 H), 5,24 (m, 2 H), 6,60 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,96 (m, 1 H), 8,25 (m, 2 H), 8,32 (m, 2 H), 8,39 (m, 2 H), 10,27 (m, 1 H), 12,38 (m, 1 H).

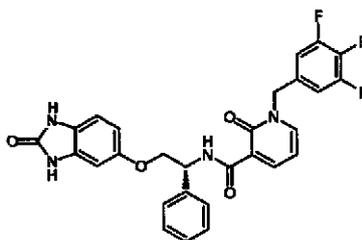
20 Ejemplo 155



Compuesto 155

25 El Compuesto **155** se preparó como el Compuesto 141.4, pero partiendo del (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol. EM (EN+) m/e = 473 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 1,24 (d, J = 6,85 Hz, 3 H), 3,88 (m, 1 H), 3,97 (m, 1 H), 4,29 (m, 1 H), 5,19 (m, 2 H), 6,52 (m, 2 H), 6,58 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 8,19 (dd, J = 6,36; 1,96 Hz, 1 H), 8,36 (dd, J = 6,85; 1,96 Hz, 1 H), 9,79 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,36 (m, 1 H), 10,50 (m, 1 H).

30 Ejemplo 156

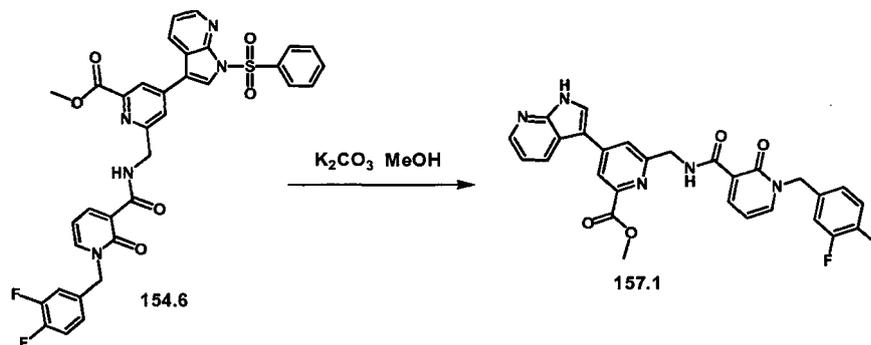


Compuesto 156

35 El Compuesto **156** se preparó como el Compuesto **55.4**, a excepción de que se usó Compuesto **49.2** en lugar de Compuesto **20.2**. EM (EN+) m/e = 535 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM ppm 4,19 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 5,22 (m, 2 H), 5,36 (m, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 6,59 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,30 (m, 5 H), 7,41 (m, 2 H), 8,20 (dd, J = 6,85; 2,45 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J = 6,85; 1,96 Hz, 1 H), 10,37 (m, 1 H), 10,41 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,50 (m, 1 H).

40

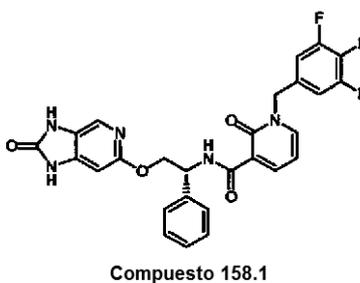
Ejemplo 157



5 **157.1** Se secó la capa orgánica del tratamiento del Ejemplo 154.7 sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo/agua, produciéndose el Compuesto **157.1**. EM (EN+) m/e = 530 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,91 (m, 3 H), 4,71 (m, 2 H), 5,24 (m, 2 H), 6,59 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,94 (m, 1 H), 8,25 (m, 2 H), 8,35 (m, 4 H), 10,25 (m, 1 H), 12,35 (m, 1 H).

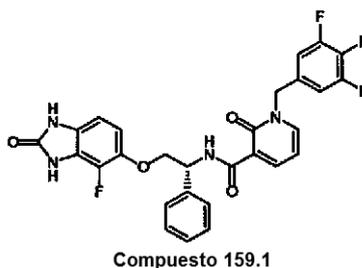
10

Ejemplo de referencia 158



15 **158.1** Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto **137.4**, usando la misma secuencia a excepción de la sustitución de D-fenilglicinol por etanolamina y el Compuesto **49.2** por el Compuesto **20.2** en la primera etapa, y 2-cloro-5-nitro-piridin-4-ilamina por 4, 5-difluoro-2-nitroanilina en la segunda etapa. EM (EN+) m/e = 536 (M+1).

Ejemplo 159

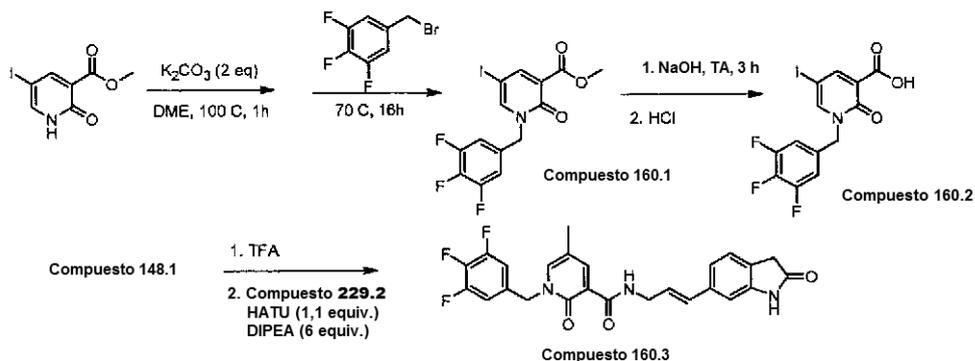


20

159.1 Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto **151.1**, usando la misma secuencia a excepción de la sustitución de D-fenilglicinol por etanolamina y del Compuesto **49.2** por el Compuesto **20.2** en la primera etapa. EM (EN+) m/e = 553 (M+1).

25

Ejemplo 160



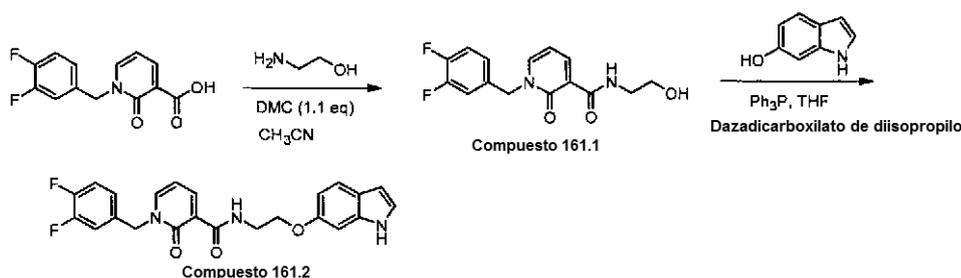
5 **160.1** A un vial de 10 dracmas que contenía éster metílico del ácido 5-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1 mmol) en 3 ml de DME, se añadieron 2 equivalentes de K_2CO_3 . Se agitó la suspensión de mezcla de reacción a 100 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a T.A. y se añadió 5-bromometil-1,2,3-trifluoro-benceno (1 mmol). Se agitó a 70 °C durante 16 h. Se inactivó con agua, se extrajo con EA. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando el Compuesto **160.1**. EM (EN+) m/e = 424 (M+1).

10 **160.2** Al vial de 2 dracmas que contenía el Compuesto **160.1** en bruto, se añadieron 1,1 equivalentes de NaOH (solución 3,0 M). Se tapó el vial y se agitó a T.A. durante 3 h. Se interrumpió la reacción con 1,1 equivalentes de HCl (solución 3,0 M). Se filtró el precipitado y se lavó con agua tres veces. EM (EN+) m/e = 410 (M+1).

15 **160.3** Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **148.1** (0,2 mmol) en CH_2Cl_2 , se añadió TFA (exceso). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida. Al vial que contenía el producto intermedio en DMF (1 ml), se añadieron Compuesto **160.2** (1 equivalente), HATU (1,1 equivalentes) y DIPEA (6 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h, se inactivó con agua, se extrajo con EA y se cromatografió (gel de sílice, hexano: EA, 4:1), dando el Compuesto **160.3**. EM (EN+) m/e = 580 (M+1). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$)TM 3,44 (s, 2H), 4,07 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,2-6,3 (m, 1H), 6,49 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5 Hz, 1H), 9,62 (t, J = 6 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 161

25

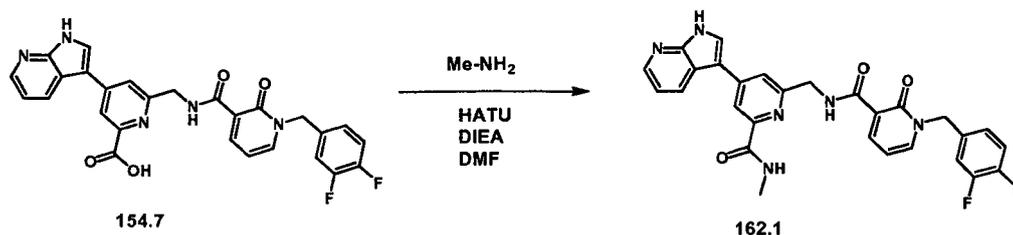


30 **161.1** Se añadió el Compuesto **20.2** (10 mmol) a un matraz que contenía 2-amino-etanol (10 mmol) en CH_3CN (50 ml). A esto, se añadió DMC (cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, 12 mmol) y Et_3N (2 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 16 horas. Se inactivó con agua y se extrajo en CH_2Cl_2 . Se retiró el disolvente a presión reducida, dando el Compuesto **161.1**. EM (EN+) m/e = 309 (M+1).

35 **161.2** Al vial de 2 dracmas que contenía el Compuesto **161.1** en bruto (0,318 mmol) en THF (3 ml), se añadió 1,0 equivalente de 6-hidroxi-indol. A esto, se añadieron Ph_3P (1 equivalente) y diisopropil-diazadicarboxilato (1,2 equivalentes) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a T.A. y se agitó durante 16 h. Se retiró el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto en bruto en DMSO (3 ml) y se purificó usando HPLC (fase inversa), dando el Compuesto **161.2**. EM (EN+) m/e = 424 (M+1). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$)TM 3,68 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,58 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,6-6,7 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 3H), 8,22 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7 Hz, 1H), 9,91 (t, J = 6 Hz, 1H), 10,87 (s, 1H).

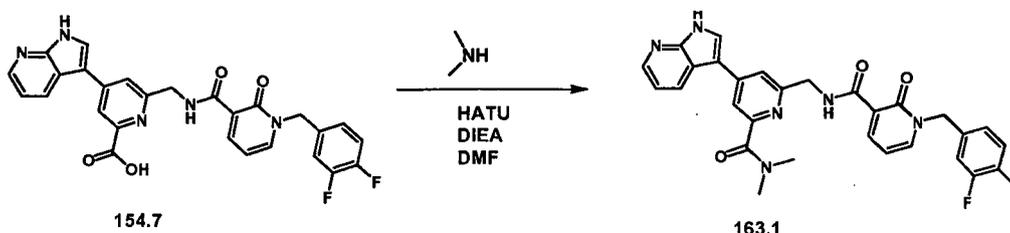
40

Ejemplo 162



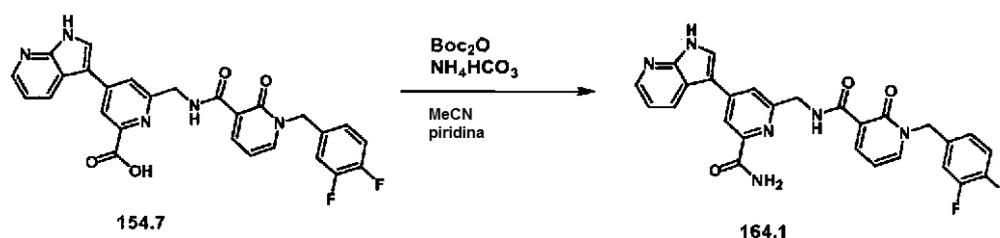
- 5 Se disolvieron el Compuesto **154.7** (0,080 gramos, 0,155 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (0,076 gramos, 0,202 mmol) en DMF, y se añadió metilamina 2,0 M en THF (0,776 ml, 1,56 mmol) seguida de diisopropiletamina (0,135 ml, 0,755 mmol). Cinco minutos después, se diluyó la reacción con DMSO y se purificó por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo/agua, produciéndose el Compuesto **162.1**. EM (EN+) *m/e* = 529 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,88 (d, *J* = 4,40 Hz, 3 H), 4,77 (m, 2 H), 5,32 (m, 2 H), 6,64 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,44 (m, 2 H), 7,96 (m, 1 H), 8,25 (m, 2 H), 8,31 (m, 1 H), 8,35 (m, 1 H), 8,43 (m, 2 H), 8,82 (m, 1 H), 10,85 (m, 1 H), 12,33 (m, 1 H).
- 10

Ejemplo 163



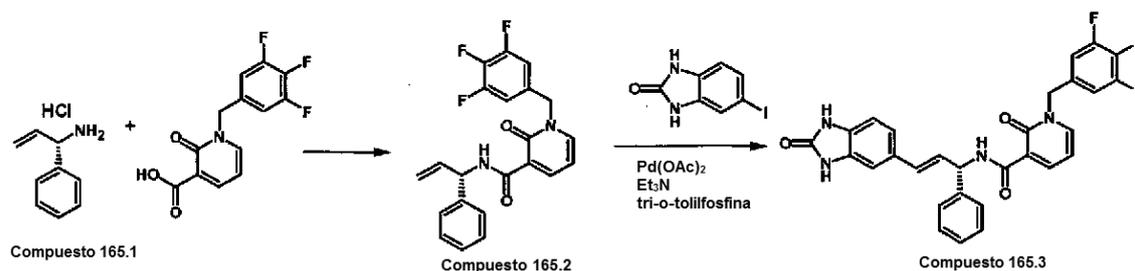
- 15 **163.1** El Compuesto **163.1** se preparó como en el Ejemplo 162.1, usando dimetilamina en THF. EM (EN+) *m/e* = 542 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Disolvente) δ ppm 3,00 (m, 3 H), 3,07 (m, 3 H), 4,73 (m, 2 H), 5,18 (m, 2 H), 6,50 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 7,25 (m, 2 H), 7,83 (m, 2 H), 7,99 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 8,27 (m, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 8,53 (m, 1 H).
- 20

Ejemplo 164



- 25 **164.1** Se combinaron el Compuesto **154.7** (0,188 gramos, 0,365 mmol), amonio bicarbonato (0,036 gramos, 0,449 mmol), anhídrido de *t*-butoxicarbonilo (0,104 gramos, 0,478 mmol) y DMF (3 ml) en un matraz de fondo redondo y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió piridina (0,018 ml, 0,226 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (1 ml), se diluyó la reacción con DMSO y se purificó por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo/agua, produciéndose el Compuesto **164.1**. EN(+) EM *m/e* = 515 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,76 (m, 2 H), 5,24 (m, 2 H), 6,63 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 8,30 (m, 3 H), 8,36 (m, 2 H), 8,43 (m, 2 H), 10,94 (m, 1 H), 12,34 (m, 1 H).
- 30
- 35

Ejemplo 165



5 **165.1** El Compuesto **165.1** se preparó como se describe en Liu *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* 1997 (119) 9913-9914).

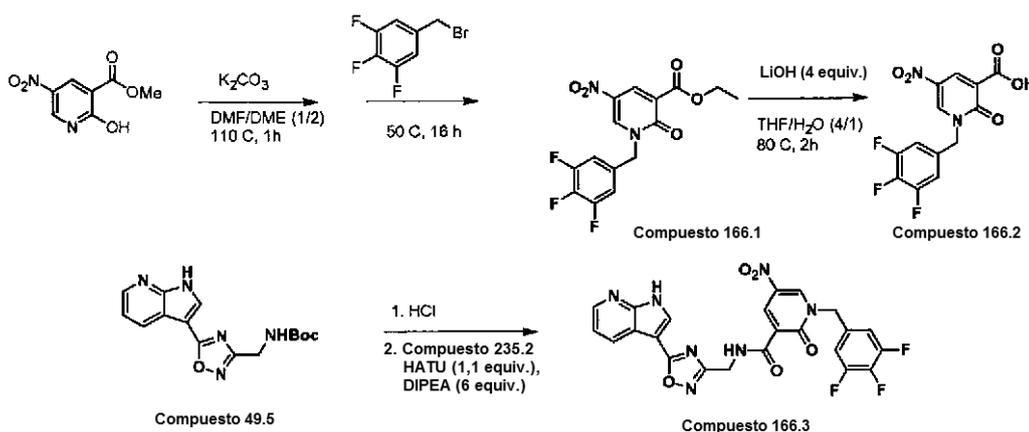
165.2 El Compuesto **165.2** se preparó como se describe para el Compuesto **142.1**, a excepción de que se usó el Compuesto **165.1** en lugar de alilamina y el Compuesto 49.2 en lugar del Compuesto **20.2**. EM (EN+) m/e = 399 (M+1).

10

165.3 Se preparó el Compuesto **165.3** según lo descrito para el Compuesto **142.2**, a excepción de que se usó el Compuesto **165.2** en lugar del Compuesto **142.1**. EM (EN+) m/e = 531 (M+1).

Ejemplo 166

15



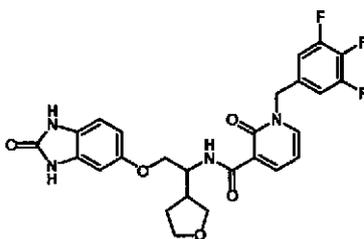
20 **166.1** A un vial de 10 dracmas que contenía éster metílico del ácido 5-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1 mmol) en 3 ml de DME, se añadieron 2 equivalentes de K_2CO_3 . Se agitó la suspensión de la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la T.A. y se añadió 5-bromometil-1,2,3-trifluoro-benceno (1 mmol). Se agitó a 70 °C durante 16 h. Se inactivó con agua, se extrajo con EA. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando el Compuesto **166.1**. EM (EN+) m/e = 357 (M+1).

25 **166.2** Al vial de 2 dracmas que contenía el Compuesto **166.1** en bruto en THF/ H_2O (4/1), se añadió 4 equivalentes de LiOH (solución 1,0 M). Se tapó el vial y se agitó a 80 °C durante 2 h. Se interrumpió la reacción con 4,1 equivalentes de HCl (solución 3,0 M). Se filtró el precipitado y se lavó con agua tres veces. EM (EN+) m/e = 329 (M+1).

30 **166.3** A un vial de 10 dracmas que contenía el Compuesto 49.5 (0,5 mmol) y 2 ml de CH_2Cl_2 y 1 ml de MeOH, se añadieron 6 equivalentes de HCl (4,0 M en dioxano). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 3 h. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en 2 ml de DMF. A esto, se añadieron Compuesto **166.2** (0,5 mmol) y DIPEA (6 equivalentes) seguido de HATU (1,1 equivalentes) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1-3,3-tetrametiluronio. Se agitó la reacción a T.A. durante 2 h, se inactivó con agua, se extrajo con EA, y se cromatografió (gel de sílice, hexano/EA, 4/1), dando el Compuesto **166.3**. EM (EN+) m/e = 526 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM 4,74 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,32 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 6 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,90 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,68 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,71 (t, J = 6 Hz, 1H), 12,83 (s, 1H).

35

Ejemplo 167

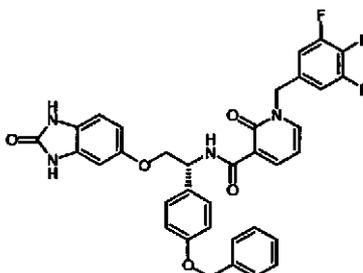


Compuesto 167

- 5 El Compuesto 167 se preparó como el Compuesto **141.4**, pero partiendo del 2-amino-2-(tetrahidro-furan-3-il)-etanol. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) m/e = 529 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 1,66 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 4,29 (m, 1 H), 5,19 (m, 2 H), 6,51 (m, 2 H), 6,58 (m, 1 H), 6,76 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 8,19 (m, 1 H), 8,37 (m, 1 H), 9,96 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 10,37 (m, 1 H), 10,50 (m, 1 H).

10

Ejemplo 148

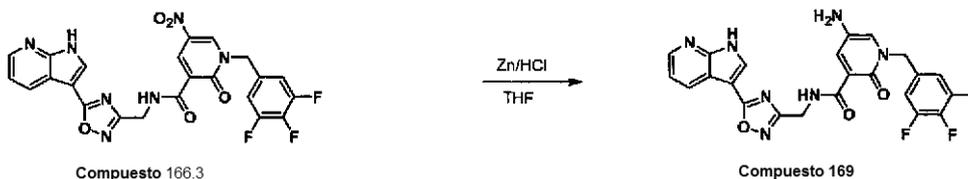


Compuesto 168

- 15 El Compuesto **168** se preparó como el Compuesto **141.4**, pero partiendo del 2-amino-2-[4-(benciloxi)fenil] etanol. Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (EN+) m/e = 641 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM ppm 4,16 (m, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 5,07 (m, 2 H), 5,21 (m, 2 H), 5,31 (m, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 6,58 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,35 (m, 9 H), 8,19 (dd, J = 6,85; 2,45 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1H), 10,33 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,37 (m, 1 H), 10,50 (m, 1 H).

20

Ejemplo 169



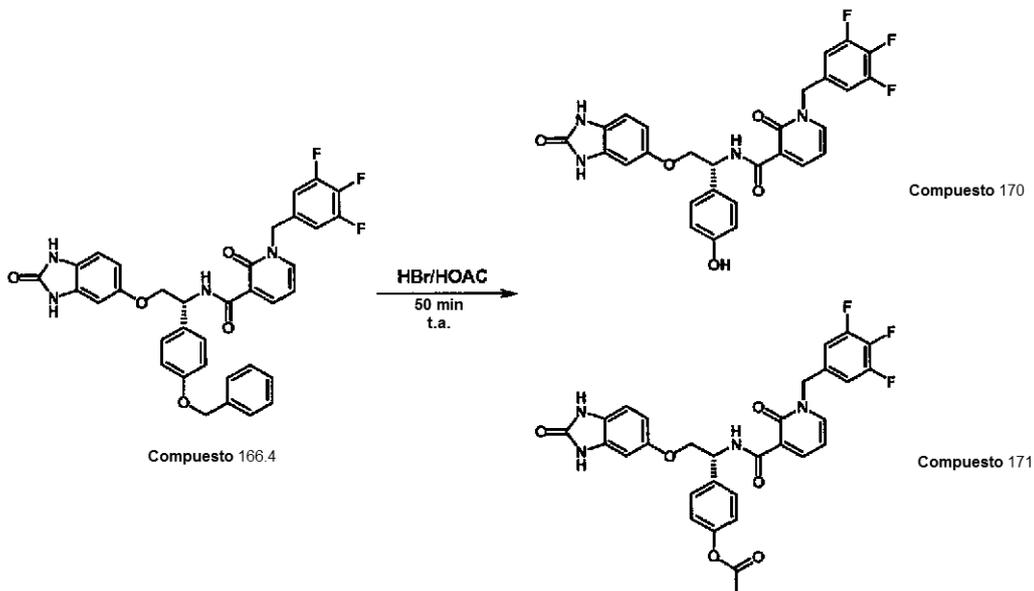
Compuesto 166.3

Compuesto 169

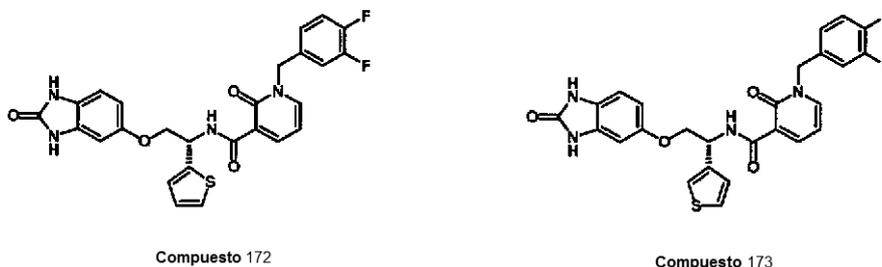
- 25 **169** Se disolvió el Compuesto **166.3** (0,6 mmol) en THF (2 ml) y, a esto, se añadió polvo de Zn (10 equivalentes) seguido de HCl (20 equivalentes, solución 1,0 M). Se agitó la reacción a T.A. durante 1 h. Se filtró la mezcla para retirar el polvo de Zn. Se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el producto en bruto en DMSO para su purificación mediante HPLC (fase inversa), dando el Compuesto **169**. (EM (EN+) m/e = 496 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 4,72 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,4-8,5 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 12,84 (s, 1H)

30

Ejemplos 170 y 171



- 5 Se trató el Compuesto **168** (0,328 g, 0,51 mmol) con 6 ml de solución de ácido bromhídrico (33 % en peso) en ácido acético glacial a temperatura ambiente durante 50 min. Se concentró la mezcla y después se coevaporó con tolueno dos veces. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC (fase inversa), dando tanto el **Compuesto 170** como el **Compuesto 171**.
- 10 **Compuesto 170** EM (EN+) m/e = 551 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 4,12 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 5,22 (m, 3 H), 6,50 (m, 2 H), 6,59 (m, 1 H), 6,73 (m, 3 H), 7,20 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 8,19 (dd, J = 6,85; 1,96 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1H), 9,36 (m, 1 H), 10,27 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,37 (m, 1 H), 10,49 (m, 1 H).
- 15 **Compuesto 171** EM (EN+) m/e = 593 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 2,24 (m, 3 H), 4,20 (m, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 5,22 (m, 2 H), 5,37 (m, 1 H), 6,51 (m, 2 H), 6,59 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,20 (dd, J = 6,85; 1,47 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 6,85; 1,47 Hz, 1H), 10,37 (m, 1H), 10,42 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,50 (m, 1 H).
- 20 Ejemplos 172 y 173



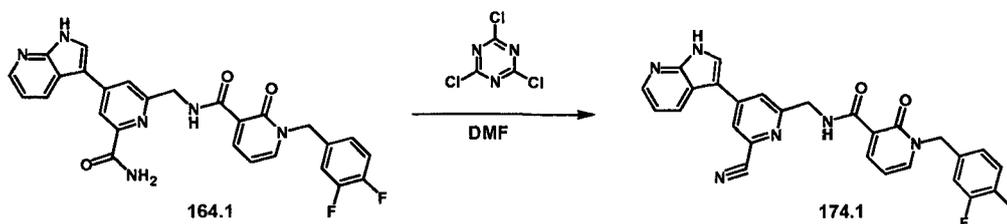
- 25 El **Compuesto 172** y **Compuesto 173** se prepararon de acuerdo con el método descrito para el Compuesto 150.6, pero usando Boc-(S)-2-tienilglicina y Boc-(R)-3-tienilglicina como material de partida respectivamente en lugar de Compuesto 150.1.

- 30 **Compuesto 172** EM (EN+) m/e = 523 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 4,27 (m, 3 H), 5,21 (m, 2 H), 5,65 (m, 1 H), 6,57 (m, 3 H), 6,78 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 4,89 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 8,23 (dd, J = 6,36; 1,96 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,34; 1,96 Hz, 1H), 10,40 (m, 2 H), 10,52 (m, 1 H).

Compuesto 173 EM (EN+) m/e = 523 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM ppm 4,20 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 5,21 (m, 2 H), 5,47 (m, 1 H), 6,52 (m, 2 H), 6,58 (t, J = 6,85 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,41 (m, 3 H), 7,50 (m, 1 H), 8,21 (dd, J = 6,85; 2,45 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J = 6,85; 1,96 Hz, 1 H), 10,31 (d, J = 8,31 Hz, 1 H).

H), 10,37 (m, 1 H), 10,51 (m, 1 H).

Ejemplo 174

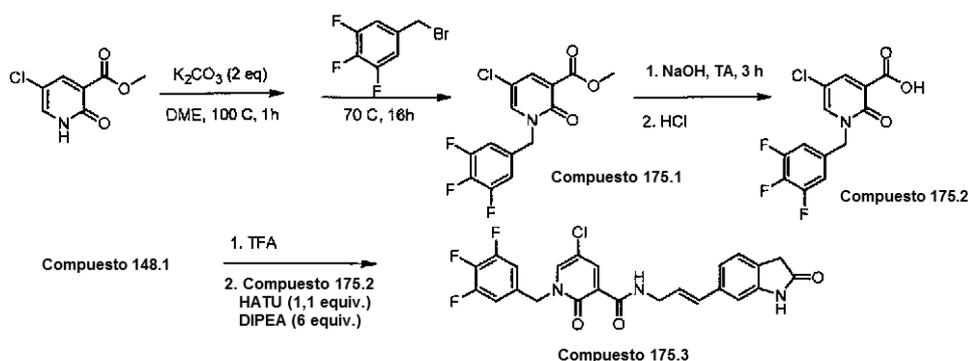


5

174.1 Se disolvió el Compuesto **164.1** (0,020 gramos, 0,0388 mmol) en DMF (1 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro cianúrico (5 mg, 0,0252 mmol) y se agitó la reacción durante 16 horas calentando hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico 2,0 M al 1-10 % en diclorometano, produciéndose el Compuesto **174.1**. EM (EN+) m/e = 497 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,71 (m, 2 H), 5,20 (m, 2 H), 6,51 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,91 (m, 2 H), 7,98 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,34 (m, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,58 (m, 1 H).

10

15 Ejemplo 175



20

175.1 A un vial de 10 dracmas que contenía éster metílico del ácido 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1 mmol) en 3 ml de DME, se añadieron 2 equivalentes de K_2CO_3 . Se agitó la suspensión de la mezcla de reacción a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la T.A. y se añadió 5-bromometil-1,2,3-trifluoro-benceno (1 mmol). Se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. Se inactivó con agua, se extrajo con EA. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando el Compuesto **175.1**. EM (EN+) m/e = 332 (M+1).

25

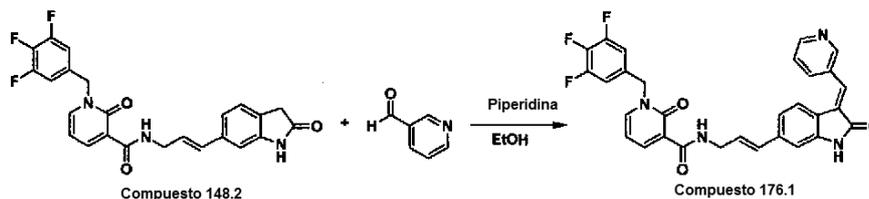
175.2 Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **175.1**, se añadieron 1,1 equivalentes de NaOH (solución 3,0 M). Se tapó el vial y se agitó a T.A. durante 3 h. Se interrumpió la reacción con 1,1 equivalentes de HCl (solución 3,0 M). Se filtró el precipitado y se lavó con agua tres veces. EM (EN+) m/e = 318 (M+1).

30

175.3 Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **148.1** (0,2 mmol) en CH_2Cl_2 , se añadió TFA (exceso). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida. Al vial que contenía el producto intermedio en DMF (1 ml), se añadieron Compuesto **175.2** (1 equivalente), HATU (1,1 equivalentes) y DIPEA (6 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h, se inactivó con agua, se extrajo con EA y se cromatografió (gel de sílice, hexano/EA, 4/1), dando el Compuesto **175.3**. EM (EN+) m/e = 488 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM 3,44 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,2-6,3 (m, 1H), 6,49 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,64 (t, J = 5 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H).

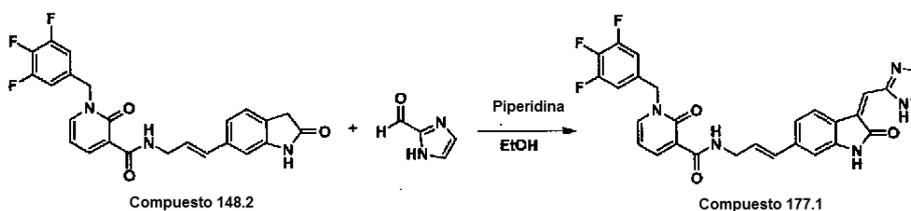
35

Ejemplo 176



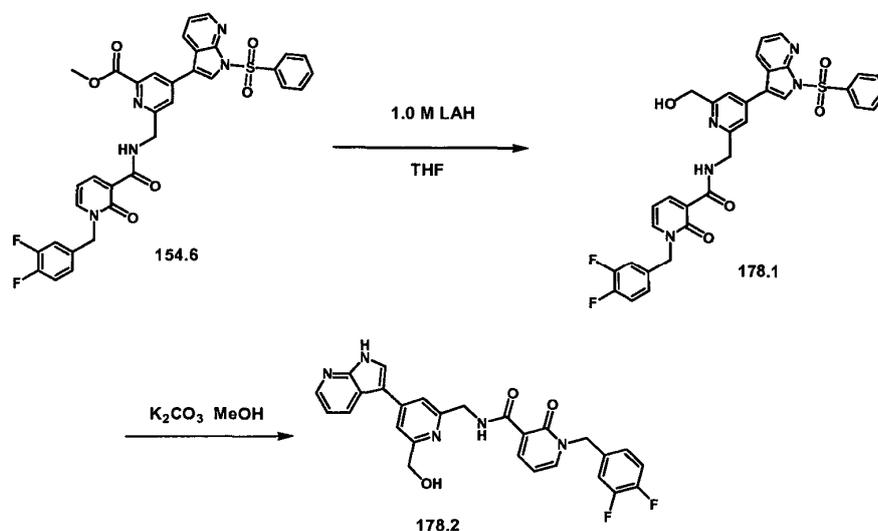
- 5 **176.1** A un vial de 2 dracmas, se añadió Compuesto **148.2** (104 mg, 0,23 mmol), etanol (250 μ l), piperidina (45 μ l, 0,46 mmol) y 3-piridincarboxaldehído (24 μ l, 0,25 mmol). Se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 80 °C. Se añadió más etanol (750 μ l) tras 40 minutos. Se calentó la reacción durante un total de 2 horas, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (2 ml) gota a gota. Se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos con agua (3 x 2 ml). Se disolvieron los sólidos en una mezcla de MeOH/DCM, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron, obteniéndose un sólido de color negro. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos a acetato de etilo a MeOH/acetato de etilo al 7 %) para obtener el Compuesto **176.1** en forma de un sólido de color pardo (49 mg, rendimiento del 39 %). EM (EN+) m/e = 543 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)TM 9,81 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,70-8,54 (m, 2H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,98-6,81 (m, 4H), 6,56-6,46 (m, 2H), 6,37-6,26 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

Ejemplo 177



- 20 **177.1** A un vial de 2 dracmas, se añadió Compuesto **148.2** (173 mg, 0,38 mmol), etanol (1,6 ml), piperidina (75 μ l, 0,76 mmol) y 2-imidazolcarboxaldehído (40 μ l, 0,43 mmol). Se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla 80 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, luego se añadió agua (1,5 ml). Se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos con una mezcla 1:1 de etanol/agua (2 x 2 ml), y se secaron al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna (hexanos a acetato de etilo a MeOH/acetato de etilo al 7 %), obteniéndose el Compuesto **177.1** en forma de un sólido de color amarillo (182 mg, rendimiento del 90 %). EM (EN+) m/e = 532 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)TM 14,03 (s, 1H), 11,16 (s a, 1H), 9,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 7,3 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 6,4 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,64-6,52 (m, 2H), 6,40-6,31 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 178

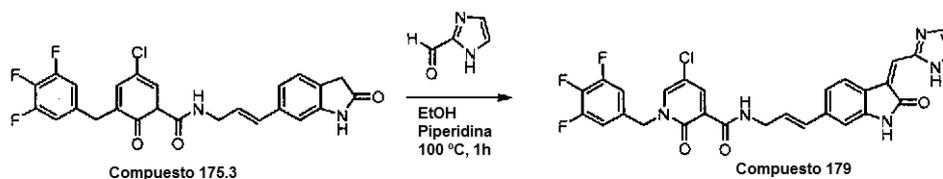


5 **178.1** Se disolvió el Compuesto **154.6** (0,100 gramos, 0,149 mmol) en THF seco en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de litio y aluminio 1,0 M en hexanos (0,167 ml, 0,167 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (1 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, produciéndose el Compuesto **178.1** (0,069 gramos, 0,108 mmol). EM (EN+) m/e = 642 (M+H).

10 **178.2** El Compuesto **178.2** se preparó como en el Ejemplo 146.3. EM (EN+) m/e = 502 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,58 (m, 2 H), 4,63 (m, 2 H), 5,23 (m, 2 H), 5,42 (m, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,23 (m, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,34 (m, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 10,26 (m, 1 H) 12,19 (m, 1H).

15

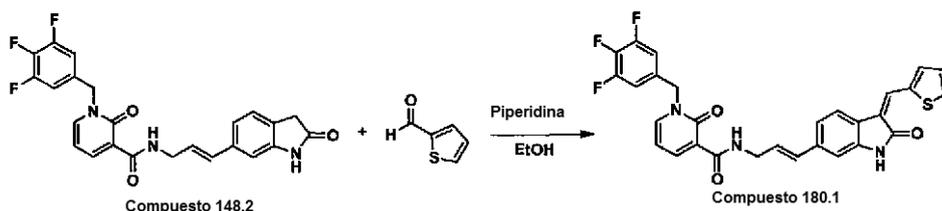
Ejemplo 179



20 **179** A un vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **175.3** (0,3 mmol) en 2 ml de etanol, se añadieron 1H-imidazol-2-carbaldehído (1,1 equivalentes) y piperidina (2 equivalentes). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 h. Se inactivó con agua. Se filtró y se lavó el sólido tres veces con agua caliente. Se secó el sólido al vacío durante tres días. EM (EN+) m/e = 566 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 4,24 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,2-6,3 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,55 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,55 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H).

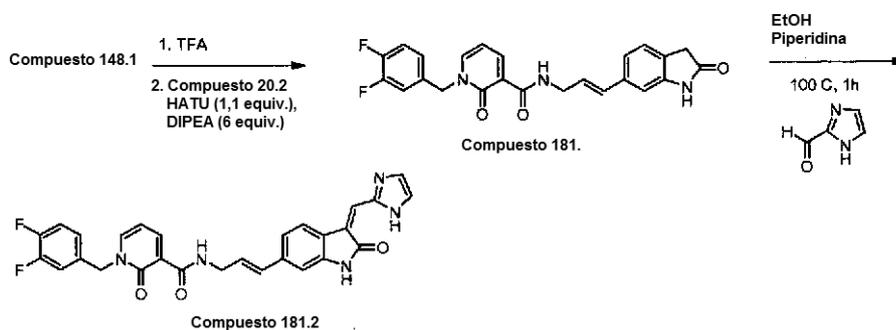
25

Ejemplo 180



- 5 **180.1** A un vial de 2 dracmas que contenía 2-tienocarbaldéido (37 mg, 0,33 mmol), se añadió Compuesto 148.2 (136 mg, 0,30 mmol) en forma de suspensión en etanol (1,6 ml) seguido de la adición de piperidina (59 μ l, 0,60 mmol). Se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora. Mientras la mezcla seguía caliente, se añadió agua (2 ml) lentamente y después se dejó enfriar durante 15 minutos. Se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos con etanol/agua 1:1 (2 x 2 ml) y se secaron al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante
- 10 cromatografía en columna (1:1 de hexanos/DCM a DCM a MeOH/DCM al 4 %), obteniéndose el Compuesto **180.1** en forma de un sólido de color naranja (151 mg, rendimiento del 92 %). EM (EN+) m/e = 548 (M+1). La RMN indica una mezcla de los isómeros *E* y *Z* en una proporción de aproximadamente 3:2. Las designaciones de RMN son para el isómero principal. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 10,63 (s, 1H), 9,81-9,73 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 6,7 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H) 6,61 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,43-6,27 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,11 (t, J = 5,7 Hz, 2H).
- 15

Ejemplo 181

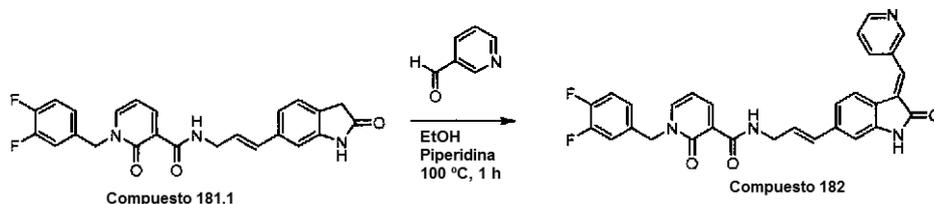


- 20 **181.1** Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **148.1** (0,2 mmol) en CH_2Cl_2 , se añadió TFA (exceso). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida. Al vial que contenía el producto intermedio en DMF (1 ml), se añadieron Compuesto **20.2** (1 equivalente), HATU (1,1 equivalentes) y DIPEA (6 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h, se inactivó con agua, se extrajo con EA y se cromatografió (gel de sílice, hexano/EA, 4/1), dando el Compuesto **181.1**. EM (EN+) m/e = 436 (M+1).
- 25

- 181.2** A un vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **181.1** (0,3 mmol) en 2 ml de etanol, se añadieron 1H-imidazol-2-carbaldéido (1,1 equivalentes) y piperidina (2 equivalentes). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 h. Se inactivó con agua. Se filtró y se lavó el sólido tres veces con agua caliente. Se secó el sólido al vacío durante tres días, dando el Compuesto **181.2**. EM (EN+) m/e = 514 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 4,09 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,5-6,6 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (s, 1H) 7,32 (s, 1H) 7,4-7,5 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 14,02 (s, 1H).
- 30

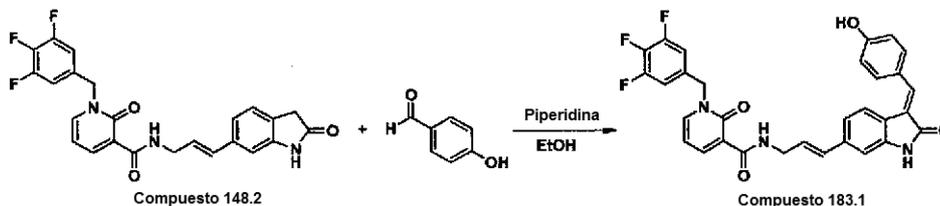
35

Ejemplo 182



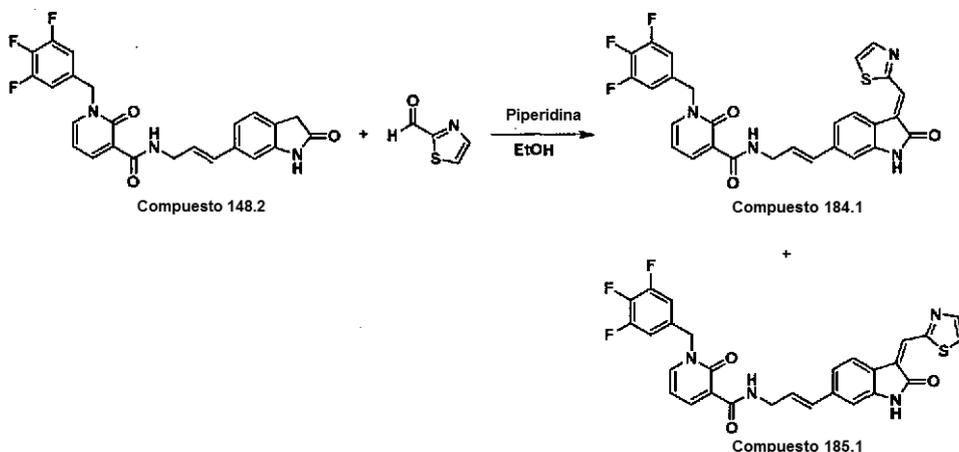
- 5 **182** A un vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **181.1** (0,3 mmol) en 2 ml de etanol, se añadieron piridin-3-carbaldehído (1,1 equivalentes) y piperidina (2 equivalentes). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 h. Se inactivó con agua. Se filtró y se lavó el sólido tres veces con agua caliente. Se secó el sólido al vacío durante tres días, dando el Compuesto **182**. EM (EN+) m/e = 525 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $^{\text{TM}}$ 4,09 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,3-6,4 (m, 1H), 6,50 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,3-7,6 (m, 5H), 8,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).
- 10

Ejemplo 183



- 15 **183.1** A un vial de 2 dracmas que contenía 4-hidroxibenzaldehído (40 mg, 0,33 mmol), se añadió Compuesto **148.2** (136 mg, 0,30 mmol) en forma de una suspensión en etanol (1,6 ml), seguido de la adición de piperidina (59 μl , 0,60 mmol). Se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió el residuo en DMSO (5 ml) luego se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, obteniéndose el Compuesto **183.1** en forma de un sólido de color amarillo (17 mg, rendimiento del 10 %).
- 20 EM (EN+) m/e = 558 (M+1). La RMN indica la presencia de aproximadamente un 35 % del isómero Z. Las desasignaciones de RMN son para el isómero principal. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $^{\text{TM}}$ 10,53 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,94-6,81 (m, 4H) 6,60 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,36-6,25 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H).
- 25

Ejemplo 184 y 185



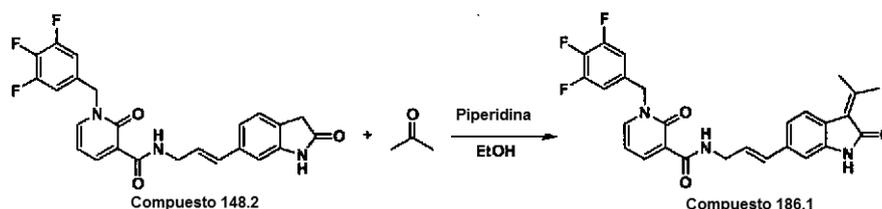
- 30 **184.1** y **185.1** A un vial de 2 dracmas que contenía 2-tiazolcarboxaldehído (37 mg, 0,33 mmol), se añadió Compuesto **148.2** (136 mg, 0,30 mmol) en forma de una suspensión en etanol (1,6 ml), seguido de la adición de

piperidina (59 μ l, 0,60 mmol). Se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió el residuo en DMSO (5 ml), luego se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa, obteniéndose los isómeros 184,1 y 185,1.

5 **184.1** Se aisló el Compuesto **184.1** en forma de un sólido de color pardo anaranjado (8 mg, rendimiento del 5 %). EM (EN+) m/e = 549 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 10,85 (s, 1H), 9,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 6,4 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,64-6,52 (m, 2H), 6,43-6,33 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

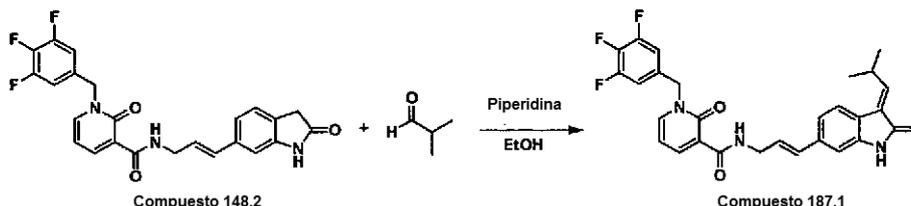
10 **185.1** Se aisló el Compuesto **185.1** en forma de un sólido de color pardo anaranjado (25 mg, rendimiento del 15 %). EM (EN+) m/e = 549 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 10,70 (s, 1H), 9,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,3 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 6,9 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,64-6,51 (m, 2H), 6,45-6,35 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 186



20 **186.1** A un vial de 2 dracmas, se añadió Compuesto **148.2** (136 mg, 0,30 mmol) en forma de una suspensión en etanol (1,6 ml). Se añadieron acetona (29 μ l, 0,39 mmol) y piperidina (59 μ l, 0,60 mmol), se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 50 °C durante 4 días, y luego se añadió más acetona (9 μ l, 0,12 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 4 días más. Se añadió agua (2 ml) lentamente y se filtró la mezcla. Se lavaron los sólidos con etanol/agua 1:1 (2 x 2 ml) y se secaron al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (DCM a MeOH/DCM al 4 %), obteniéndose el Compuesto **186.1** en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, rendimiento del 41 %). EM (EN+) m/e = 494 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 10,42 (s, 1H), 9,76 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,3 (dd, J = 6,8 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 6,9 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,60 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,33-6,23 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,08 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

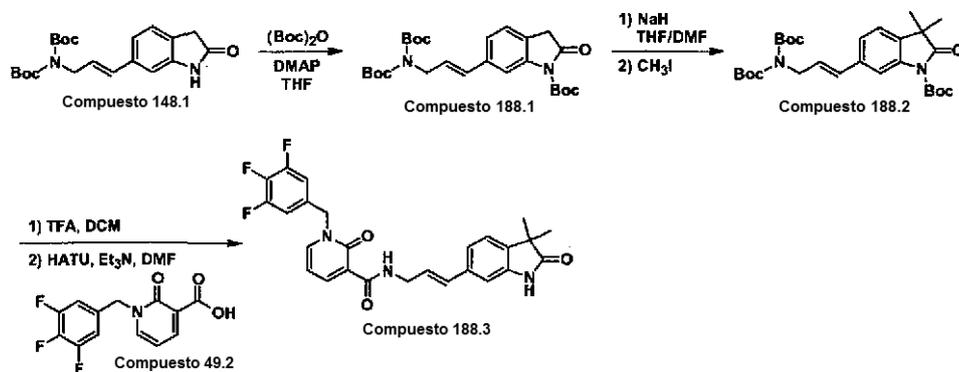
Ejemplo 187



35 **187.1** A un vial de 2 dracmas, se añadió Compuesto **148.2** (136 mg, 0,30 mmol) en forma de una suspensión en etanol (1,6 ml). Se añadieron isobutiraldehído (33 μ l, 0,36 mmol) y piperidina (59 μ l, 0,60 mmol), se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y se lavaron los sólidos con etanol (1 ml) seguido de éter dietílico (1 ml), obteniéndose el Compuesto **187.1** en forma de un polvo castaño (115 mg, rendimiento del 76 %). EM (EN+) m/e = 508 (M+1). La RMN indica la presencia de aproximadamente un 15 % del isómero Z. Las designaciones de RMN son para el isómero principal. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 10,46 (s, 1H), 9,76 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,63-6,48 (m, 3H), 6,37-6,25 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,26-3,15 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

45

Ejemplo 148

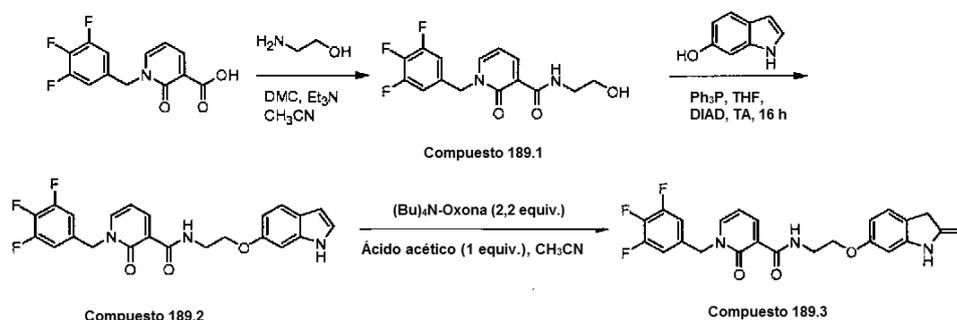


5 **188.1** A una mezcla de Compuesto **148.1** (500 mg, 1,29 mmol), dicarbonato di-*t*-butílico (295 mg, 1,35 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (158 mg, 1,29 mmol), se añadió THF con cuidado (1,3 ml). Se observó un burbujeo abundante. Se añadieron más THF (3 ml) y DCM (3 ml) tras aproximadamente 15 minutos para disolver los sólidos por completo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas luego se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. Se preabsorbió el producto en bruto sobre sílice y se realizó una cromatografía de columna (hexanos a acetato de etilo/hexanos al 60 %), obteniéndose el Compuesto **188.1** en forma de un sólido de color malva (185 mg, rendimiento del 29 %). EM (EN+) m/e = 511 (M+23).

10 **188.2** A cristalería secada al horno, se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 18 mg, 0,44 mmol). Se añadieron THF (500 μl), luego DMF (500 μl) y se purgó la mezcla con nitrógeno luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Compuesto **188.1** (98 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 μl) gota a gota durante 5 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 hora, luego se añadió yoduro de metilo (28 μl , 0,44 mmol) en DMF (500 μl) gota a gota durante 2 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, después se inactivó cuidadosamente con unas gotas de agua. Se añadió más agua (8 ml) gota a gota hasta que no precipitó más material. Se filtró la solución y se disolvió la goma resultante en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con salmuera (7 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, obteniéndose el Compuesto **188.2** como un acera de color pardo. EM (EN+) m/e = 539 (M+23).

25 **188.3** Se disolvió el Compuesto **188.2** en bruto en DCM (4 ml), y luego se añadió ácido trifluoroacético (154 μl , 2,0 mmol) cuidadosamente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se evaporó a presión reducida. Se disolvió la goma negra resultante en DMF (1 ml), y luego se añadió Compuesto **49.2** (57 mg, 0,2 mmol) seguido de trietilamina (139 μl , 1,0 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (84 mg, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió agua (2 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos más, y luego se filtró y se lavó con agua (2 ml). Se secó el material aislado a alto vacío, luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (DCM a MeOH/DCM al 4 %), obteniéndose el Compuesto **188.3** en forma de un sólido de color pardo claro (18 mg, rendimiento del 18 % a partir del Compuesto **188.1** al Compuesto **188.3**). EM (EN+) m/e = 482 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)TM 9,78 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 7,3 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,58-6,46 (m, 2H), 6,31-6,21 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 189



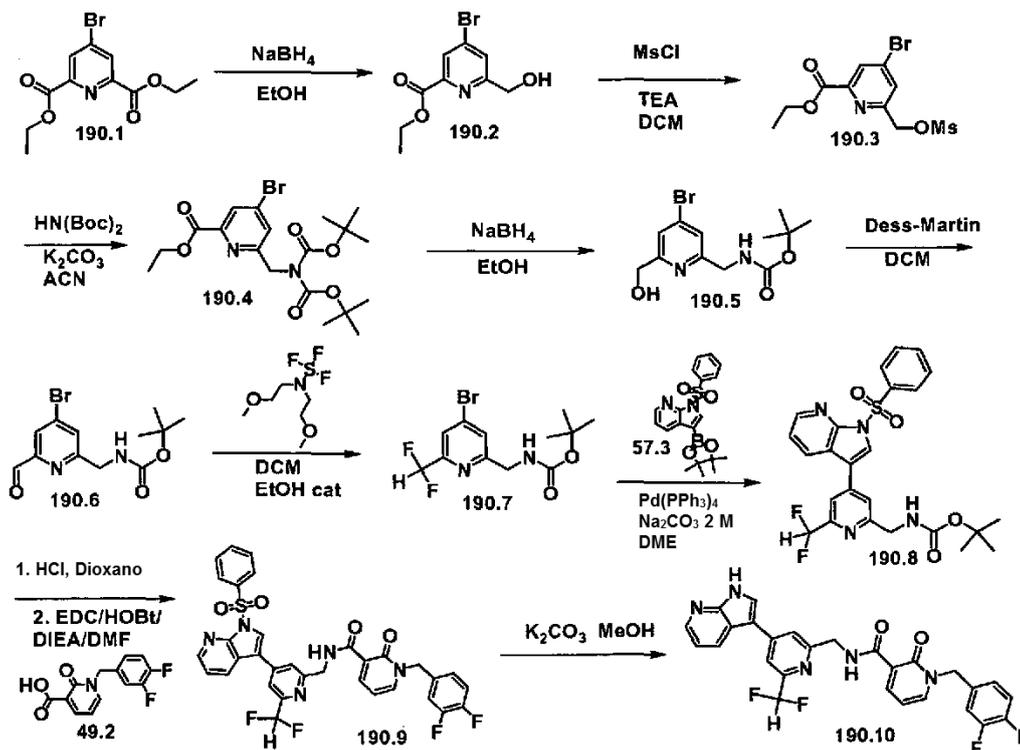
5 **189.1** Se añadió el ácido 1-(3,4, 5-trifluoro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (10 mmol) a un matraz que contenía 2-amino-etanol (10 mmol) en CH₃CN (50 ml). A esto, se añadió DMC (cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio, 12 mmol) y Et₃N (2 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 16 horas. Se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando el Compuesto 189.1 en un rendimiento del 65 % . EM (EN+) m/e = 327 (M+1).

10 **189.2** Al vial de 2 dracmas que contenía Compuesto **189.1** (1,12 mmol) en THF (3 ml), se añadió 1,0 equivalente de 6-hidroxi-indol. A esto, se añadieron Ph₃P (1 equivalente) y di-isopropil-diazadicarboxilato (1,2 equivalentes) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a T.A. y se agitó durante 16 h. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ /MeOH, 2 %), dando el Compuesto 189.2. EM (EN+) m/e = 442 (M+1).

15 **189.3** A un vial de 10 dracmas que contenía Compuesto **189.2** (0,272 mmol) y 3 ml de CH₃CN, se añadieron 1,0 equivalente de ácido acético y 2,3 equivalentes de Bu₄N-Oxona. Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante tres días. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH, 2 %), dando el Compuesto **189.3**. EM (EN+) m/e = 458 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄)TM 3,29 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,53 (t, J = 2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6 Hz, 1H).

Ejemplo 190

25



El Compuesto **190.1** se preparó como se describe en Takalo *et al. Helv. Chim. Acta.* 1996 (79) 789-802.

El Compuesto **190.2** se preparó como en el Ejemplo 153.1, usando el Compuesto **190.1**. EM (EN+) m/e = 262 (M+2).

5 Se disolvió el Compuesto **190.2** (4,20 gramos, 16,15 mmol) en diclorometano (81 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (4,5 ml, 32,3 mmol) y se enfrió la solución a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,5 ml, 19,38 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a 0 °C durante 10 minutos. Se diluyó la reacción con diclorometano, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, produciéndose el Compuesto **190.3** (5,01 gramos, 14,82 mmol). EM (EN+) m/e = 340 (M+2).

10 El Compuesto **190.4** se preparó como en el Ejemplo 154,4, usando Compuesto **190.3**. EM (EN+) m/e = 461 (M+2).

Compuesto **190.5** se preparó como en el Ejemplo 153.1, usando el Compuesto **190.4**. EM (EN+) m/e = 319 (M+2).

15 **190.6** Se disolvió el Compuesto **190.5** (0,663 gramos, 2,09 mmol) en diclorometano (11 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,976 gramos, 2,30 mmol) y se agitó la reacción a 0 °C durante 1 hora, se filtró a través de Celite y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:etil acetato 8:2, produciéndose el Compuesto **190.6** (0,308 gramos, 0,977 mmol). EM (EN+) m/e = 317 (M+2).

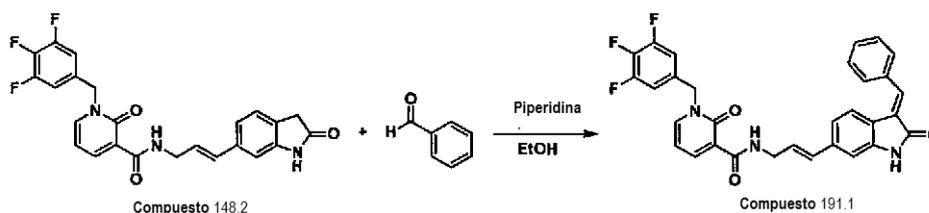
20 **190.7** Se disolvió el Compuesto **190.6** (0,308 gramos, 0,977 mmol) en diclorometano (0,3 ml) y se introdujo en un tubo de plástico con una entrada de nitrógeno, y se añadió trifluoruro bis-(2-metoxietil)aminosulfúrico (0,306 ml, 1,66 mmol) en diclorometano (0,2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas, se vertió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 8:2, produciéndose el Compuesto **190.7** (0,125 gramos, 0,371 mmol). EM (EN+) m/e = 339 (M+2).

30 **190.8** El Compuesto **190.8** se preparó como se describe en el Ejemplo **146.1**, usando el Compuesto 190.7. EM (EN+) m/e = 515 (M+1).

190.9 El Compuesto **190.9** se preparó como se describe en el Ejemplo 154.5, usando el Compuesto 190.8. EM (EN+) m/e = 662 (M+1).

35 **190.10** El Compuesto **190.10** se preparó como se describe en el Ejemplo 146.3. EM (EN+) m/e = 522 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,25 (m, 1 H), 4,72 (m, 2 H), 5,19 (m, 2 H), 6,51 (m, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,79 (m, 2 H), 7,98 (m, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,41 (m, 1 H).

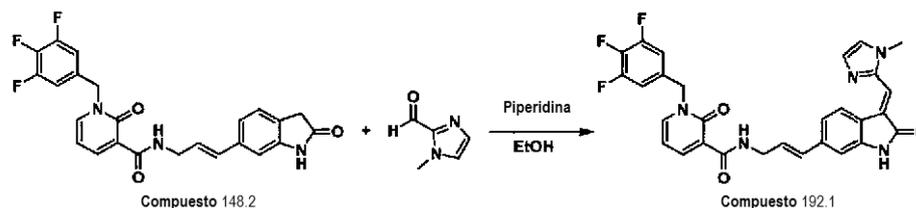
40 Ejemplo 148



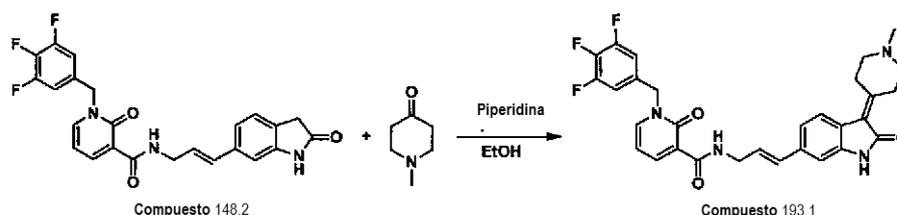
45 **191.1** A un vial de 2 dracmas, se añadió Compuesto **148.2** (136 mg, 0,30 mmol) en forma de una suspensión en etanol (1,6 ml). Se añadieron benzaldehído (34 μl, 0,33 mmol) y piperidina (59 μl, 0,60 mmol), y se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora. Se añadió agua (2 ml) lentamente y se filtró la mezcla. Se lavaron los sólidos con etanol/agua 1:1 (2 ml) seguido de etanol/éter dietílico 1:1 (2 ml) y se secaron los sólidos al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice (DCM a MeOH/DCM al 4 %), obteniéndose el Compuesto **191.1** en forma de un sólido de color amarillo (108 mg, rendimiento del 67 %). EM (EN+) m/e = 542 (M+1). La RMN indica la presencia de aproximadamente un 15 % del isómero Z. Las designaciones de RMN son para el isómero principal. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)TM 10,62 (s, 1H), 9,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 6,4 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,60 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,38-6,27 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

55

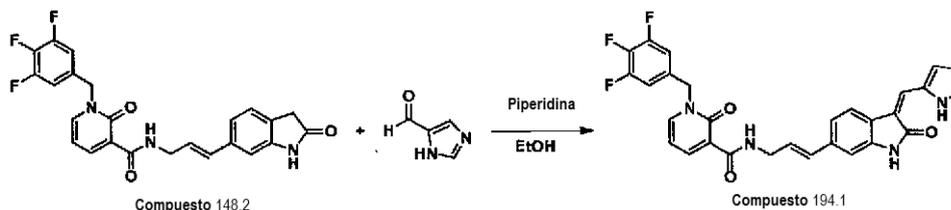
Ejemplo 192



- 5 **192.1** A un vial de 2 dracmas, se añadieron Compuesto **148.2** (91 mg, 0,20 mmol), 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído (24 mg, 0,22 mmol), etanol (1,3 ml) y piperidina (40 μ l, 0,40 mmol). Se cerró el vial herméticamente y se agitó la reacción a 50 °C durante 2 horas, luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente tras lo que los sólidos precipitaron de la solución. Se filtraron los sólidos, se lavaron con éter dietílico (2 x 2 ml) y se secaron al vacío, obteniéndose el Compuesto **192.1** en forma de un polvo de color pardo anaranjado (83 mg, rendimiento del 76 %).
- 10 EM (EN+) m/e = 546 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 10,57 (s, 1 H), 9,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 6,9 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 6,9 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,60 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).

15 Ejemplo de referencia 193

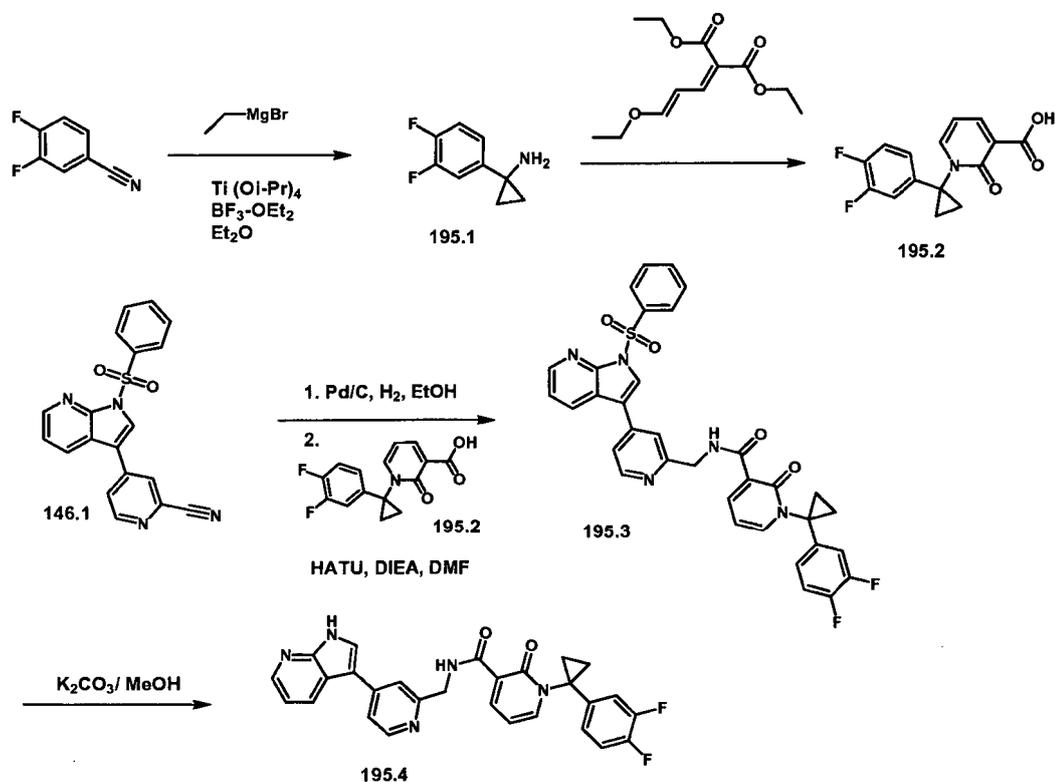
- 20 **193.1** A un vial de 2 dracmas, se añadió Compuesto **148.2** (136 mg, 0,30 mmol) en forma de una suspensión en etanol (1,6 ml). Se añadieron 1-metil-4-piperidona (38 μ l, 0,33 mmol) y piperidina (59 μ l, 0,60 mmol), se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 80 °C durante 19 horas. Se añadió agua (2 ml) lentamente y se filtró la mezcla. Se lavaron los sólidos con etanol/agua 1:1 (2 x 2 ml) y después se secaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM a MeOH/DCM al 7 %), obteniéndose el Compuesto **193.1** en forma de un sólido de color pardo (40 mg, rendimiento del 24 %).
- 25 EM (EN+) m/e = 549 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃)TM 9,80 (s a, 1H), 8,62 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03-6,91 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,59-6,48 (m, 2H), 6,37-6,25 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 1H) 2,69-2,43 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H).

30 Ejemplo 194

- 35 **194.1** A un vial de 2 dracmas que contenía 4(5)-imidazolcarboxaldehído (32 mg, 0,33 mmol), se añadió Compuesto **148.2** (136 mg, 0,30 mmol) en forma de una suspensión en etanol (1,6 ml) seguido de la adición de piperidina (59 μ l, 0,60 mmol). Se cerró el vial herméticamente y se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se filtraron los sólidos y se lavaron con etanol/éter dietílico 1:1 (2 x 2 ml) y se secaron al vacío, obteniéndose el Compuesto **194.1** como en forma de un polvo entre naranja y pardo (67 mg, rendimiento del 42 %). EM (EN+) m/e = 532 (M+1). La RMN indica la presencia de aproximadamente un 20 % del isómero *E*. Las desasignaciones de RMN son para el isómero principal. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)TM 13,66 (s

a, 1H), 11,02 (s a, 1H), 9,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 6,4 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,38-6,26 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

5 Ejemplo de referencia 195



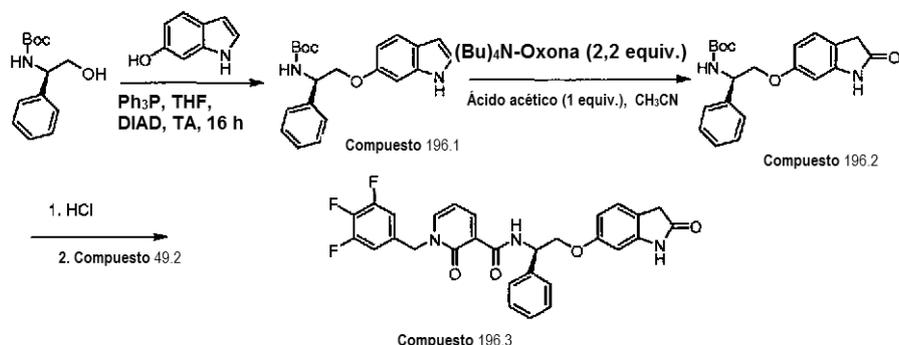
10 **195.1** Se disolvió 3,4-difluoro-benzonitrilo (0,139 gramos, 1,0 mmol) en éter dietílico (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió isopropóxido de titanio (0,322 ml, 1,1 mmol) seguido de la adición gota a gota de bromuro de etilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 0,733 ml, 2,2 mmol). Después de 10 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente, tras lo que se añadió éterato de trifluoruro de boro (0,253 ml, 2,0 mmol) y se agitó la reacción durante una hora más. Se añadieron HCl 1 N (1 ml) y éter dietílico (5 ml) seguidos de NaOH al 10 % (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, produciéndose el Compuesto 195.1. EM (EN+) m/e = 170 (M+H).

195.2 El Compuesto **195.2** se prepara siguiendo la ruta del Ejemplo 9.2.

20 **195.3** El Compuesto **195.3** se prepara siguiendo la ruta del Ejemplo 146.2.

195.4 El Compuesto **195.4** se prepara siguiendo la ruta del Ejemplo 146.3.

Ejemplo 196



5 **196.1** Al vial de 2 dracmas que contenía éster *tert*-butilico del ácido D-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbámico (1,12 mmol) en THF (3 ml), se añade 1,0 equivalente de 6-hidroxi-indol. A este vial, se añaden Ph_3P (1 equivalente) y diisopropil-diazadicarboxilato (1,2 equivalentes) a 0 °C. Se calienta la mezcla de reacción hasta T.A. y se agita durante 16 h. Se retira el disolvente a presión reducida, y se purifica el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 /MeOH, 2 %), dando el Compuesto **196.1**.

10 **196.2** A un vial que contenía Compuesto **196.1** (1,12 mmol) y 3 ml de CH_3CN , se añaden 1,0 equivalente de ácido acético y 2,3 equivalentes de $\text{Bu}_4\text{N-Oxona}$. Se agita la mezcla de reacción a T.A. durante tres días. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 /MeOH, 2 %), dando el Compuesto **196.2**.

15 **196.3** Se trata el Compuesto **196.2** con HCl en CH_2Cl_2 durante 2 h y se concentra, tras lo que se trata con Compuesto **49.2** (1 equivalente), HATU (1 equivalente) y DIPEA (6 equivalentes) en DMF (2 ml), formándose el producto. El producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 /MeOH, 2 %), dando el Compuesto **196.3**.

20 Ejemplo 197

Se realizó una detección de Fosfo-T308 AKt usando análisis de inmunotransferencia (transferencia de western) como se describe a continuación.

25 En una placa de 6 pocillos se sembraron células PC-3 de próstata en medio F12K (Invitrogen, Carlsbad, CA) más FBS al 10% (Invitrogen) y se pusieron en una incubadora durante una noche. La reserva del compuesto A era una solución de 50 mM en DMSO. Se realizaron 1000x diluciones del compuesto en DMSO. Las 1004x diluciones incluyen, 35 mM, 25 mM, 15 mM, 10 mM, 7 mM, 5 mM y 1mM. Se añadió 1 μl de las 1000x diluciones a 1 ml de medio F12K asérico suero para concentraciones finales de 35 μl , 25 μl , 15 μl , 10 μl , 7 μl , 5 μl y 1 μl . Se añadió 1 μl , de DMSO a 1 ml de medio asérico para un control. El DMSO a 1 ml o el compuesto más medio se añadió después a las células. Después de una incubación de 2 horas a 37 °C, las células se recogieron y se lavaron en PBS y se sometieron a centrifugación a 3.300 rpm durante 5 minutos. Las células se lisaron en 100 μl de tampón Bio Rad Bioplex que contenía inhibidores de proteasa (BioRad, Hercules, CA) durante 30 minutos en hielo seguido por centrifugación a 13.000 rpm durante 5 minutos. El contenido de proteína del sobrenadante se ensayó usando el

30 Ensayo de Proteína DC (BioRad). Se añadieron 25 μl de proteína al tampón de muestra 4x (Invitrogen) y reductor de muestra (Invitrogen) y se procesó en un gel NuPage al 4-12% (Invitrogen). Después las proteínas se transfirieron a nitrocelulosa (Invitrogen). La membrana se bloqueó en solución salina tamponada con Tris (Sigma, St. Louis, MO) más Tween al 0,1% (Sigma) (T- TBS) más leche de calidad de transferencia al 5% (BioRad) durante 60 minutos. Después las membranas se incubaron en T-TBS más BSA al 5% (Sigma) más 1:1000 de anti-fosfo akt (Thr 308)

40 (Cell Signaling Technology, Beverly, MA) durante una noche a 4 °C. Las membranas se lavaron en T-TBS y después se incubaron en 1:2000 de anti-conejo-HRP (Cell Signaling) en TTBS más leche al 5%. Las membranas se lavaron de nuevo y las proteínas se observaron con Super Signal West Pico (Pierce, Rockford, IL) y usando película Kodak BioMax MR (Kodak, Rochester, NY).

45 Las bandas de proteína Fosfo-akt 308 en la película se cuantificaron usando densitometría. Se usó un formador de imágenes Alpha (Alpha Innotech Corp, San Leandro, CA) usando el programa informático AlphaEase FC versión 4.1.0 (Alpha Innotech Corp.) para cuantificar las bandas de la proteína. Brevemente, un rectángulo del mismo tamaño se colocó alrededor de cada banda de proteína así como una mancha de fondo sobre la película. Los valores de densitometría (valor de densidad integrado=VDI) obtenidos para la mancha de fondo se restaron después de los valores obtenidos para las bandas de proteína. Estos valores se usaron para obtener un valor CE50 usando

50

análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism Versión 4.00 (Graph Pad Prism, San Diego, CA). También se midió el porcentaje de disminución de la expresión de fosfo-akt 308 específicamente a niveles de 2 μM y 5 μM de inhibidor.

5 En las Tablas 2 y 3 se exponen los resultados.

Ejemplo 198

10 La determinación de los valores CE_{50} para la inhibición de fosfo-akt (Thr308) se consiguió tratando células PC-3 con inhibidores sujeto durante 2 horas sin suero después usando el kit ELISA para fosfo-akt 308 Meso Scale Discovery (MSD) para detectar niveles de p-akt (Thr308).

15 Las células PC- 3 se recogieron mediante tripsina y se realizó el recuento. Las células se sembraron en placas recubiertas de fondo plano de 96 pocillos (placa de 15.000 células/pocillo en medio de cultivo 100 μl (FBS al 10%, pen-strep 1X) y se colocaron en una incubadora durante una noche.

20 Los inhibidores sujeto se almacenaron a 50 mM, después se diluyeron a 30 mM (4,8 μl cpd más 1,6 μl DMSO) en DMSO al 100%. Se realizaron diluciones con factor tres a partir de la reserva de 300 mM. (4 μl en 8 μl de DMSO al 100%). Alícuotas de 1,0 μl de solución inhibitora se transfirieron a Medio SF (usando bloqueo en pocillo con profundidad).

25 Los pocillos control se prepararon de la siguiente manera. Para controles altos de DMSO, se añadieron 1,0 μl de DMSO al 100% en SF 1,0 ml. Para controles bajos para células PC-3, se añadieron 5 μM de Wortmanina (10 μl de reserva de Wortmanina 1 mM en 2 ml de Medio SF. El medio sobrenadante se retiró y la placa se transfirió. Se añadieron 100 μl de controles/medios o compuesto/medios a las células y se colocaron en la incubadora durante 2 horas. Los medios con sobrenadante se retiraron y la placa se transfirió. Se añadieron 55 μl de tampón de lisis completo MSD (tampón de Lisis Tris 10 ml, inhibidor de proteasa 200 μl , inhibidor de fosfatasa 100 μl e inhibidor fosfatasa II 100 μl). La placa se colocó en un agitador de placa durante 60 min a 4 grados.

30 Las placas MSD se bloquearon durante 1 hora añadiendo 150 μl de Solución de Bloqueo (BSA al 3%) a cada pocillo. Las placas MSD se lavaron 4X con TBST, y 50 μl de lisados se transfirieron a placas MSD y se colocaron en un agitador de placa a 4 grados O/N, agitando con luz (velocidad 3,5). La placa se lavó 4X con TBST.

35 Para la detección, se usó la siguiente solución de anticuerpo de detección: Solución de Bloqueo 1 ml (reserva BSA al 3%, BSA final al 1%); 2 ml de TBST y 91 μl de anticuerpo de detección de reserva (0,33 μM) (concentración final 10 nM). Se añadieron 25 μl de solución de detección de Ab a cada pocillo. La placa se cerró herméticamente y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, agitando con luz, (velocidad 3,5). La placa se lavó 4 veces con TBST. Se añadieron 150 μl de Tampón de Lectura (4x Tampón de Lectura MSD 5 mls + Agua 15 mls). Finalmente se realizó la lectura de la placa inmediatamente sobre el lector de placa MSD.

40 45 Materiales: PC-3 (cultivado en medio F12K - Invitrogen cat N° 21127-030 más FBS al 10% y pen-strep 1X); kit de Mesoscale Discovery para fosfo-akt (Thr 308) - cat N° K151DYD-1 (incluye placa MSD, Tampón de Lavado Tris, Solución de Bloqueo A, Tampón de lectura, Tampón de Lisis Tris, inhibidor de proteasa, inhibidor de fosfatasa I, inhibidor de fosfatasa II y detección); Wortmanina - Calbiochem, cat N° 681675 (reserva 1 mM, dividida en alícuotas y conservada a -20 grados) y placas de 96 pocillos recubiertas con Poli-L-Lisina - Becton Dickinson cat N° 35-4516 (conservado a temperatura ambiente).

50 El porcentaje de disminución de la expresión de fosfo-akt 308 también se midió específicamente a niveles de inhibidor de 1 μM y 10 μM , En las Tablas 2 y 3 se exponen los resultados.

Ejemplo 199

55 Se realizó un ensayo PDK1 quinasa de la siguiente manera. La PDK1 (aminoácidos 51-360) y la AKT2 (aminoácidos 140-467 fusionados a PIFtide, aminoácidos EEQEMFRDFDYIADW) se expresaron como proteínas de fusión GST marcadas en el extremo N en células de insecto y se purificó a una homogeneidad mayor del 90%. La proteína PDK1 se dividió en dos fracciones, una de ellas se desfosforiló posteriormente. Para generar la PDK1 desfosforilada, la PDK1 reaccionó con fosfatasa lambda marcada con GST *in vitro*. Posteriormente la GST se escindió proteolíticamente para dar PDK1 fosforilada y desfosforilada. Las preparaciones de proteína se desarrollaron en columnas de glutatión Sepharose para retirar la GST y la fosfatasa lambda marcada con GST, si presente. La PDK1 fosforilada y la PDK1 desfosforilada se verificaron por espectrometría de masas. Se determinó la actividad enzimática en un ensayo crosstide FAM acoplado a PDK1/AKT usando la PDK1 fosforilada o no fosforilada y la fosforilación de crosstide-FAM se determinó mediante protocolo IMAP convencional (Molecular Devices). Para estudios de inhibición, los compuestos se titularon 3 veces en DMSO y se diluyeron 40 veces en tampón de ensayo (Tris HCl 10 mM, pH 7,2; MgCl_2 ; Triton X-10 al 0,01%; DTT 1 mM) que contenía PDK1, AKT2 y crosstide-FAM. 65 (Concentraciones finales: PDK1 no fosforilada 25 nM o PDK1 fosforilada 0,5 nM, AKT2 no fosforilada 30 nM y

5 sustrato crosstide 100 nM). La reacción quinasa se inició añadiendo ATP a una concentración final de 24 μ M para ambas formas de PDK1 y se incubó a 25 °C durante 30 min. Para detectar el producto de ensayo, la reacción quinasa se combinó con solución de unión progresiva (Reactivo de Unión Progresivo 1:600, Tampón A al 50%, Tampón B al 50%, Molecular Devices) en una proporción de 1:3. La mezcla se incubó durante 2 horas a 25 °C y la placa se escaneó sobre un Analyst AD con excitación a 485 nm y emisión a 530 nm. El valor de polarización de fluorescencia "P" se define mediante la siguiente ecuación. El valor "mP" se genera multiplicando el valor P para cada pocillo de reacción por un factor de 1000. El valor " Δ mP" para cada pocillo es el valor mP para ese pocillo menos el valor mP para el control negativo promedio.

$$\text{Eq.: } P = (F_{\text{par}} - F_{\text{perp}}) / (F_{\text{par}} + F_{\text{perp}})$$

10 Donde "par" es la intensidad de fluorescencia paralela al plano de excitación; y "perp" es la intensidad de fluorescencia perpendicular al plano de excitación. Los valores AmP se representaron en función de la concentración del compuesto y los datos se analizaron con ajuste de 4 parámetros usando el programa informático GraphPad Prism.

15 Los resultados de los ensayos *in vitro* se presentan en la Tabla 2.

Ejemplo 200

20 La detección de Fosfo-PKC se realizó usando análisis de inmunotransferencia de la siguiente manera. La actividad celular de los compuestos de ensayo se evaluó usando análisis de inmunotransferencia para fosfo-akt (thr308), fosfo-PKC delta (thr505), fosfo- PKC (thr538) y fosfo-PKC zeta (thr410).

25 Células PC-3 de próstata se sembraron en una placa de cultivo tisular de 100 mm en medio F12K (Invitrogen, Carlsbad, CA) más FBS al 10% (Invitrogen) y se colocó en una incubadora durante una noche. Las reservas de los compuestos de ensayo eran a una solución 50 mM en DMSO. Para algunos compuestos de ensayo, se preparó una solución 5 mM en DMSO y después se diluyó directamente (a una concentración final de 1 μ M y 5 μ M) en medio reciente asérico. Para otros compuestos de ensayo, la reserva de 50 mM se diluyó directamente (concentración final de 10 μ M y 30 μ M) en medio reciente asérico. Para el control, se añadió DMSO al medio asérico a una concentración final del 0,1%. Las células se incubaron con el compuesto durante 2 horas o 18 horas a 37 °C. Las células se recogieron y se lavaron en PBS y se sometieron a centrifugación a 3.300 rpm durante 5 minutos. El sedimento celular se lisó en tampón de lisis M-PER 150 μ l Pierce (Rockford, IL) más inhibidores de proteasa e inhibidores de fosfatasa (Sigma, St. Louis, MO) durante 30 minutos en hielo seguido por centrifugación a 13.000 rpm durante 5 minutos. El contenido de proteína de sobrenadante se ensayó usando el Ensayo de Proteína DC (BioRad, Hercules, CA). Se añadieron 35 μ g de proteína a tampón de muestra 4x (Invitrogen) y reductor de muestra (Invitrogen) y se procesó sobre un gel NuPage al 4 - 12% (Invitrogen). Después las proteínas se transfirieron a nitrocelulosa (Invitrogen). La membrana se bloqueó en solución salina tamponada con Tris (Sigma, St. Louis, MO) más Tween al 0,1% (Sigma) (T- TBS) más leche de calidad de transferencia al 5% (BioRad) durante 60 minutos. Después las membranas se incubaron en T-TBS más BSA al 5% (Sigma) más 1:1000 de anti-akt, anti- fosfo akt (thr 308), anti-PKC delta, anti-fosfo-PKC delta (thr505), anti-PKC theta, anti-fosfo-PKC theta (thr538), anti- PKC zeta y anti-fosfo-PKC zeta (thr410) (todas de Cell Signaling Technology, Beverly, MA) durante una noche a 40 °C. Las membranas se lavaron en T-TBS después se incubaron en 1:2000 de anti-conejo-HRP (Cell Signaling) en T- TBS más leche al 5%. Las membranas se lavaron de nuevo y las proteínas se visualizaron con Super Signal West Pico (Pierce) y usando una película Kodak BioMax MR (Kodak, Rochester, NY).

45 Los resultados se presentan en las Figura 1 y 2 (datos indicados a partir del Compuesto 144 en la Tabla 1).

Ejemplo 201

50 La fosforilación de PDK de dos sustratos diferentes, AKT y PKC-PIFtide, se midió en presencia de vesículas PIP3 lipídicas de fosfoinositol previamente formadas. 5 nM de PDK1 de longitud completa se incubó con sustrato 100 nM (no fosforilado, AKT2 de longitud completa o PKC-PIFtide, Invitrogen cat N° P2925) en presencia de compuesto de ensayo o DMSO a temperatura ambiente durante 3 horas. Las concentraciones finales del tampón fueron Tris 10 mM, pH 7,5 tampón que contenía MgCl₂ 10 mM, Triton-X al 0,002%, DTT 1 mM, BSA 0,2 mg/ml, PtdIns 10 μ M (3, 4, 5) P3 (Matreya, Inc), DOPC 100 μ M: DOPS (Avanti Polar Lipids), y 0,5 uCi γ ³³P-ATP (3000 Ci/ mmol, Perkin-Elmer.)

55 Las reacciones quinasa se detuvieron añadiendo ATP no marcado 50 μ M y EDTA 5 mM, después se adificaron con ácido fosfórico a una concentración final del 0,5%. Las proteínas marcadas se recogieron en placas de filtro Whatman P81 y se lavaron con tres volúmenes de 150 μ l de ácido fosfórico al 0,5%. Se añadieron 125 μ l de líquido de Centelleo 'SuperMix' Wallac Optiphase (Perkin Elmer) y las placas se leyeron en un contador de centelleo líquido Microbeta de Wallac 1450 (Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

60 Las vesículas lipídicas se preformaron de la siguiente manera. 15 mg (3 ampollas) de DOPC:DOPS se resuspendieron en 898 μ l de HEPES 10 mM pH 7,4. PIP3 1 mg se resuspendió en 1000 μ l de HEPES 10 mM 7,4.

Se mezclaron 964 μl de PIP3 con 800 μl de DOPC:DOPS y se diluyó con 18,2 ml, HEPES 10 mM, pH 7,4 y se mezcló con agitación vorticial. La mezcla lipídica se sometió a 5 ciclos de congelado/descongelado usando nitrógeno líquido y un baño de agua a 50 °C. Alícuotas de lípidos se ultracongelaron y se conservaron a -20 °C. Los resultados se proporcionan en la siguiente Tabla 1.

5

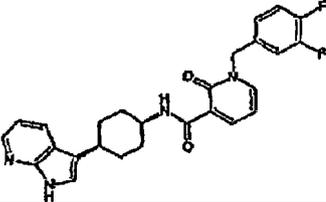
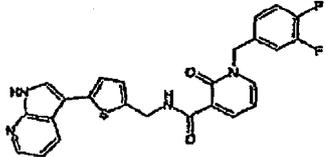
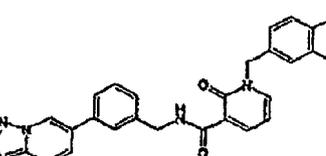
Tabla 1

Compuesto N°	Proporción de CI50 PIP3 con PKCtide con respecto a CI50 PIP3 con AKT
2	36,7
102	19,1
109	51,8
110	13,5
112	71,9
129	16,6
144	14,6
BX-320	1,83

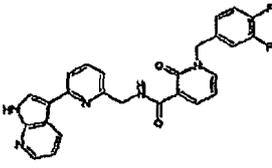
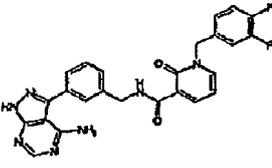
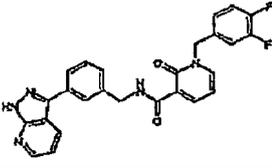
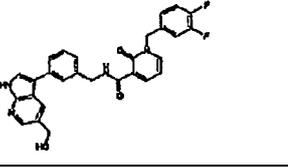
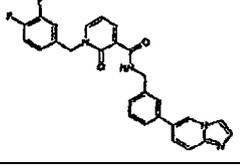
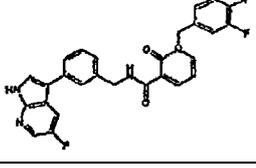
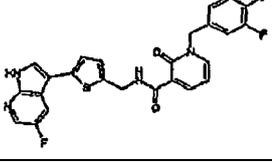
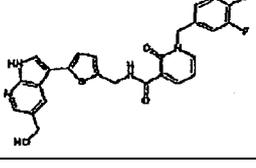
Los números de compuesto indicados en la Tabla 1 corresponden a las estructuras indicadas en la Tabla 2.

10

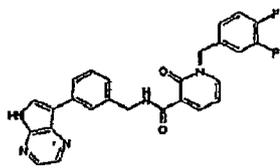
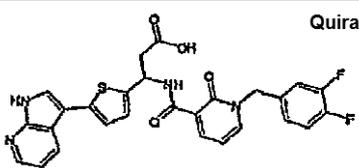
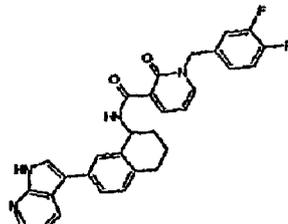
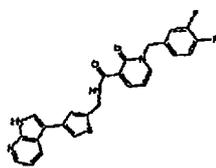
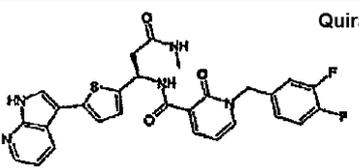
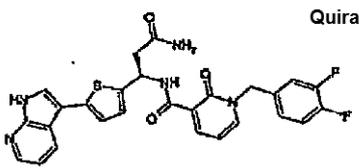
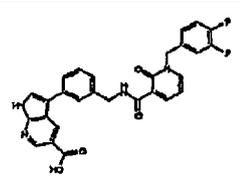
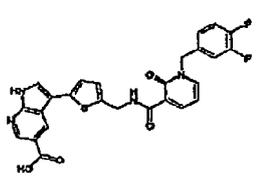
Tabla 2

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
1		+++	+++	a	
2		+++	+++	aa	
3		+++	+++		

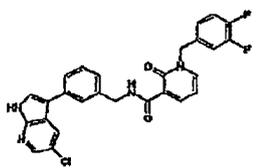
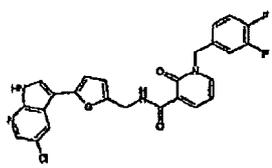
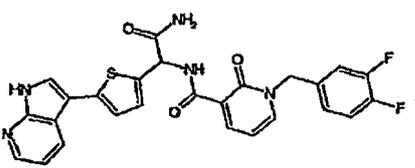
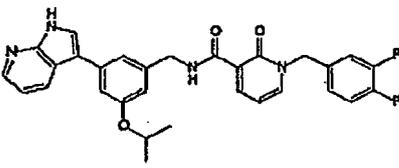
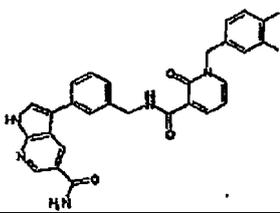
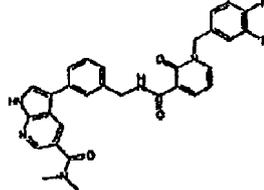
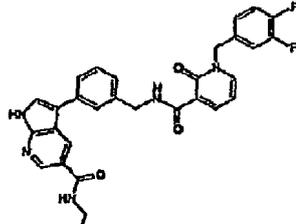
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
4		+++		aa	
5		+++	+++		
6		+++		aa	
8		+++		aaa	
9		+++	+++		bbb
10		+++		aa	bbb
11		+++		aaa	bbb
12		+++		aaa	bb

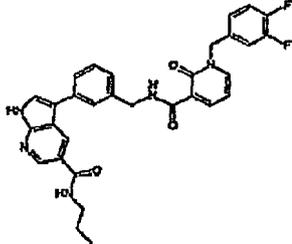
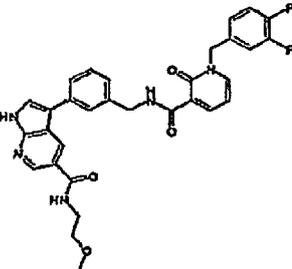
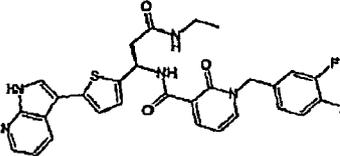
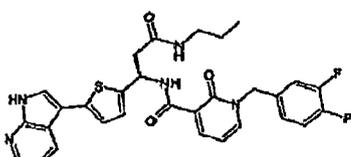
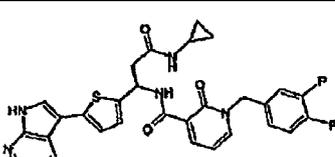
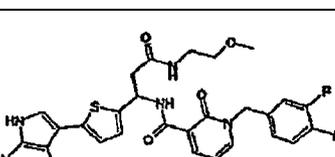
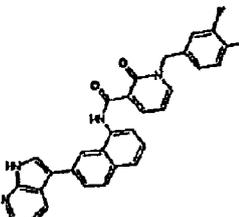
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
13		+++		aa	
15	 Quiral	+++	+++		
16		+++	+++	a	bb
17		+++		aa	bbb
18	 Quiral	+++		aa	bb
19	 Quiral	+++		aa	bbb
20		+++			
21		+++			b

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
22		+++		aa	
23		+++	+++	a	
24		+++	+++	aa	
25		+++		aaa	
26		+++		aaa	
27		+++		aaa	
28		+++		aaa	

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
29		+++		aaa	
30		+++		aaa	
31		+++		aa	
32		+++		aa	
33		+++		aa	
34		+++		aa	
35		+++		a	

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
36		+++		a	
37		+++		aa	
38		+++		aaa	
39		+++		aaa	
40		+++		aa	
41		+++		aaa	
42		+++		aa	

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
43		+++			
44		+++		aa	
45		+++		aa	
46		+++		aa	
47		+++		aaa	
48		+++		aaa	
49		+++		aa	
50		+++		aa	

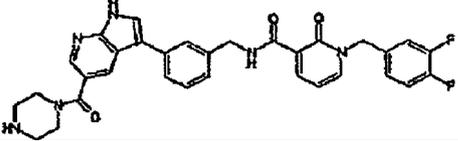
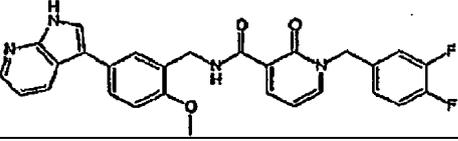
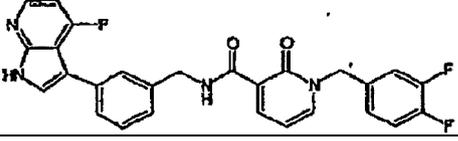
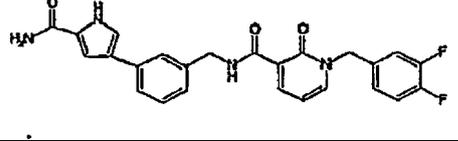
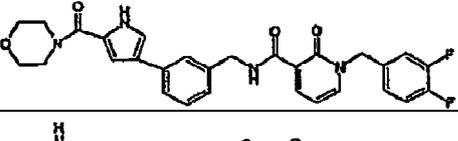
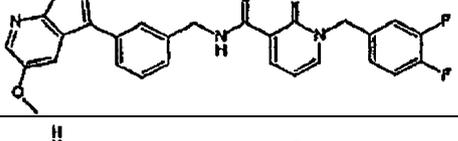
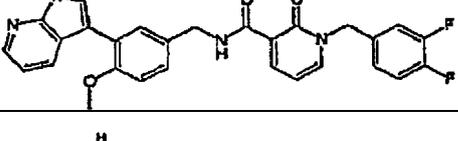
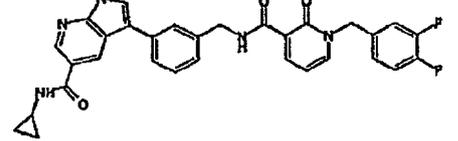
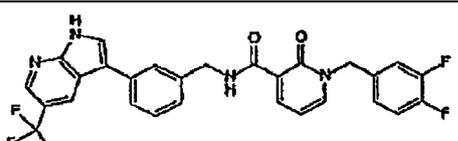
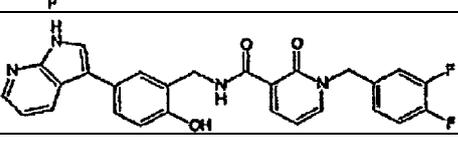
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
51		+++		aa	
52		+++	+++	aa	
53		+++		aaa	
54		+++	+++		
55		+++		aa	
56		+++		aa	
57		+++	+++		
60		+++		aa	
61		+++			

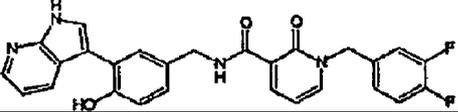
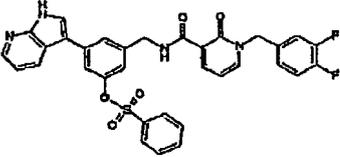
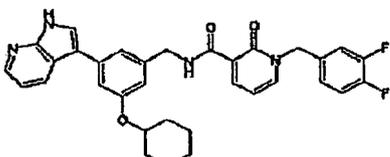
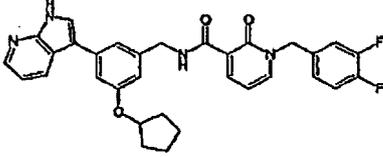
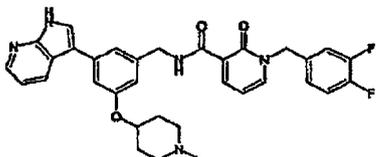
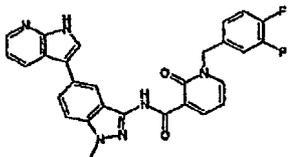
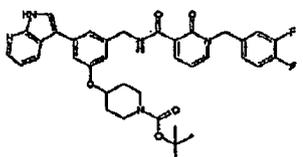
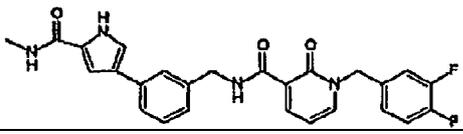
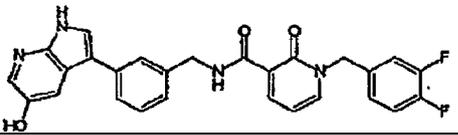
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
62		+++		aaa	
63		+++		aaa	
64		+++	+++	a	
65		+++		aaa	
66		+++		aaa	
67		+++		aaa	
68		+++		aa	
69		+++		aaa	
71		+++	+++		

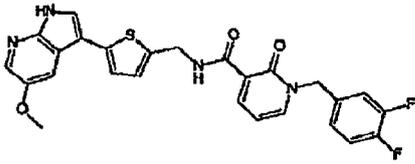
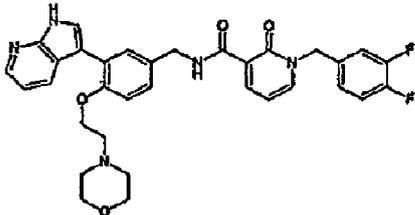
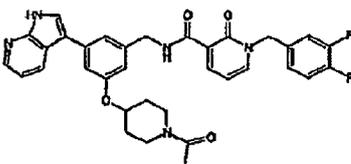
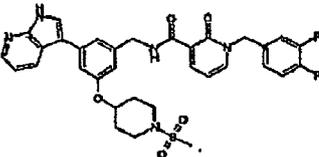
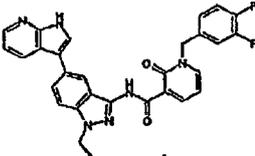
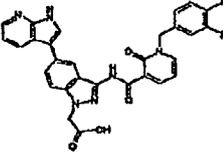
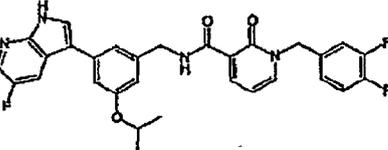
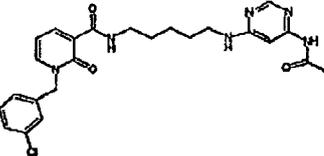
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
72		+++		aa	
73		+++		aaa	
74		+++		aa	
75		+++		aa	
76		+++	+++	aa	
77		+++		aaa	
78		+++		aa	
79		+++		aaa	
80		+++		aa	
81		+++		aaa	

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
82		+++		aa	
83		+++		aa	
84		+++		a	
85		+++		aa	
86		+++		aa	
87		+++		aaa	
88		+++		a	
89		+++		aa	
90		+++		aaa	

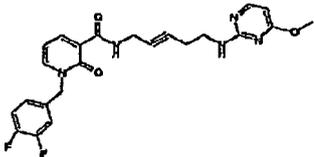
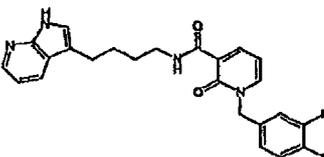
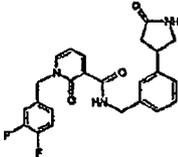
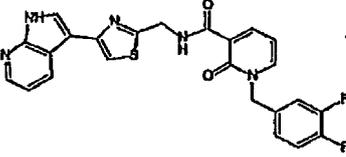
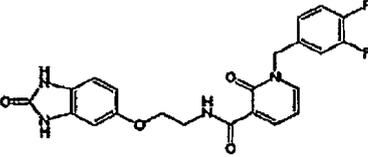
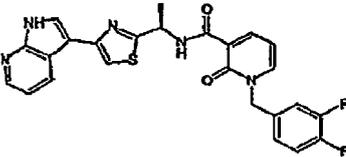
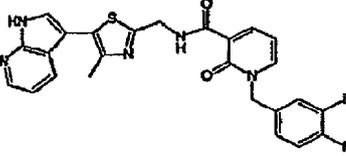
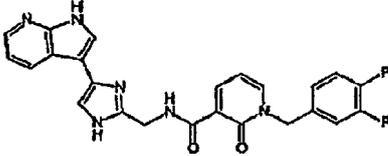
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
91		+++			
92		+++		aa	
93		+++		aaa	
94		+++		aaa	
95		+++		aa	
96		+++			
98		+++		aa	
99		+	++		

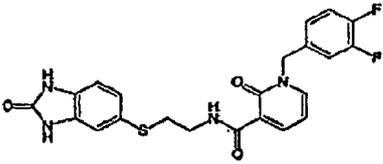
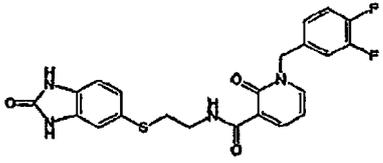
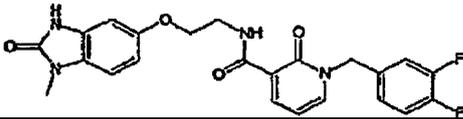
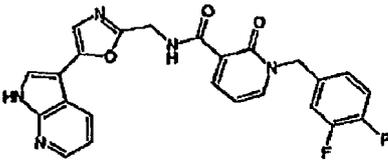
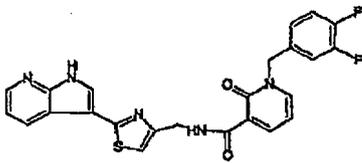
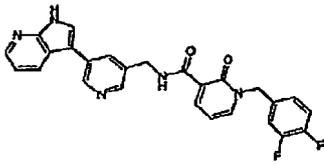
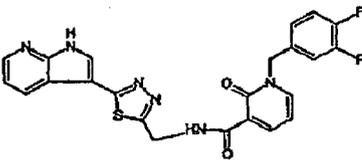
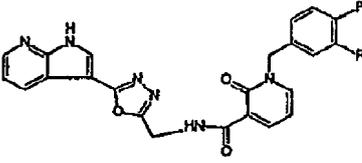
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
101		++	++		
102		++	+++		
103		++	+++		
104		++	+++		
105		++	+++		
106		+++	+++		
107		++	+++		
108		++	++		

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
109		+++	+++		
110		+++	+++		
111		++	++		
112		+++	+++	aaa	
113		+++	+++	a	
114		+++	+++		
115		++	+++		
116		++	+++		

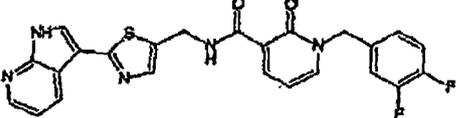
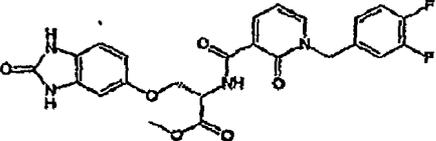
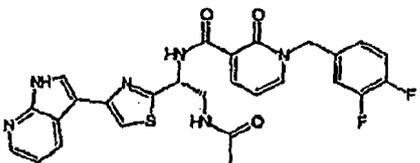
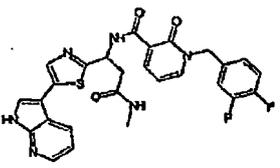
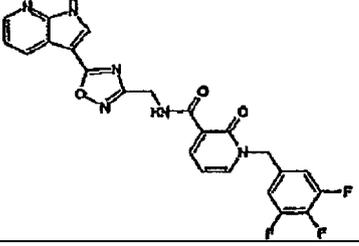
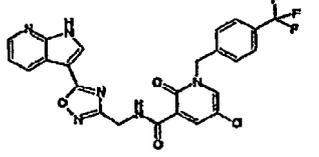
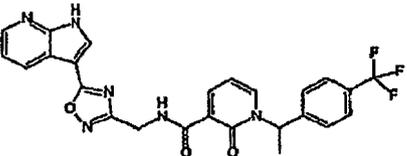
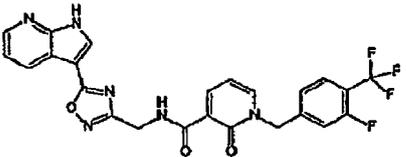
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
117		++	++		
118		++	+++		
119		+++	+++		
120		+++	+++		
121		+++	+++	aaa	
123		+++		aaa	
124		+++	+++		
125		+++	+++	aa	

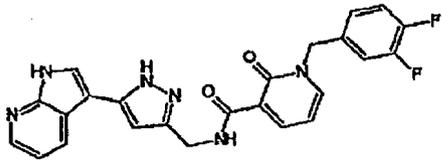
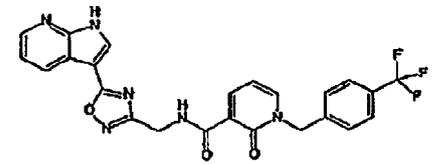
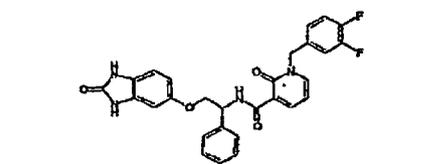
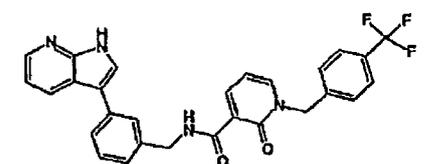
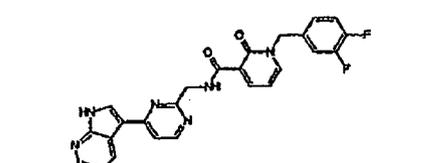
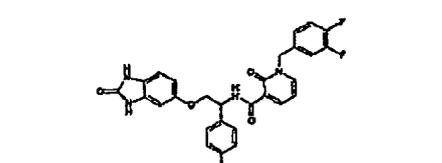
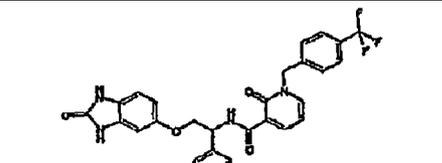
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
126		+++		aa	
127		+++			
128		++	+++	a	
129		+++	+++		
130		+++	++		
131		+++	+++	aa	
132		+++		aaa	bbb
133		+++	+++		bbb

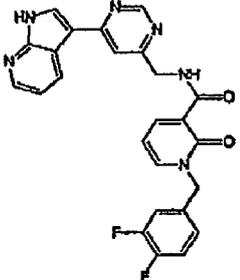
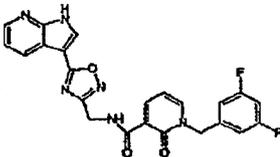
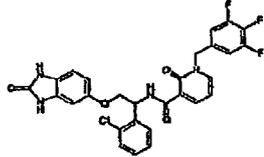
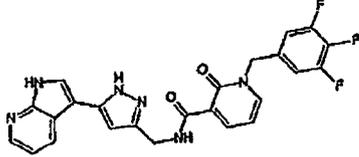
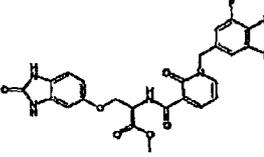
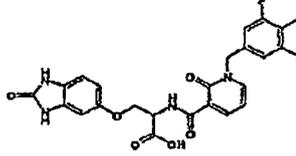
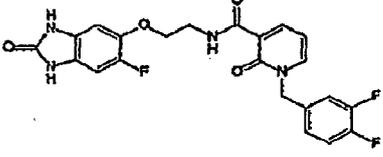
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
134		+++	+++		bbb
135		+++	+++	aa	bbb
138		+++	+++		bb
137		+++	+++	a	bbb
138		+++	+++	aa	
139		+++	+++		
140		+++	+++	aa	
141		+++	+++	aa	

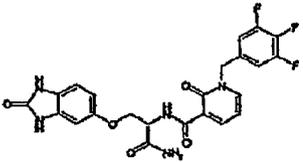
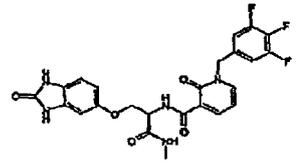
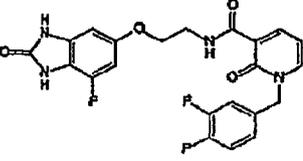
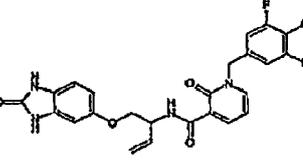
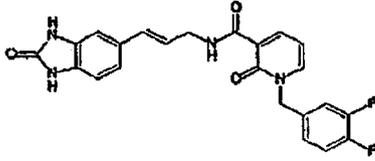
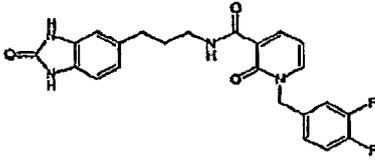
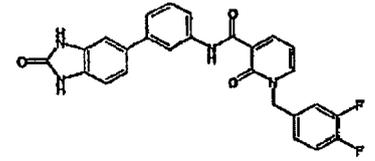
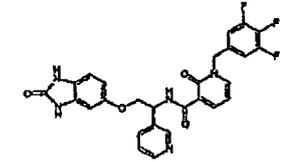
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
142		+++	+++		
143		+++	+++	a	
144		+++		aaa	bbb
145		+++	+++	a	
146		+++		a	
147		+++		aaa	
148		+++	+++	aa	

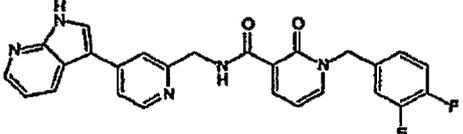
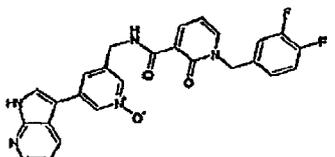
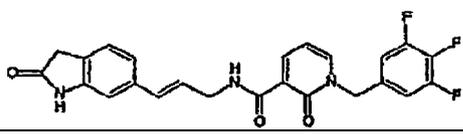
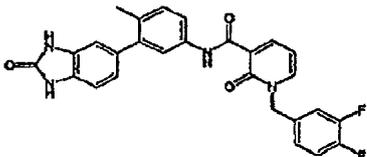
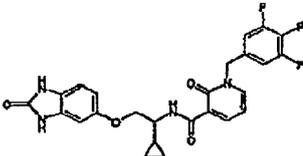
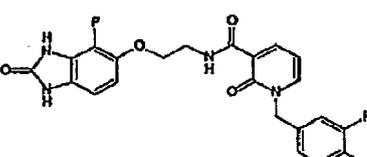
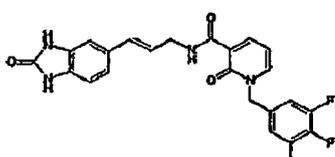
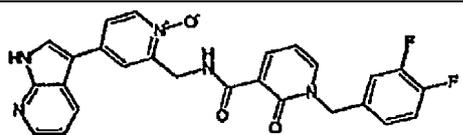
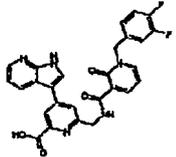
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
149		+++			
150		+++	+++	a	
151		+++		aaa	
152		+++	+++	aa	
153		+++		aaa	
154		+++			
155		++	+++		

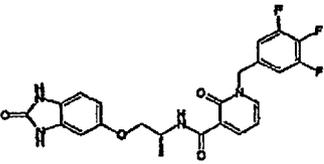
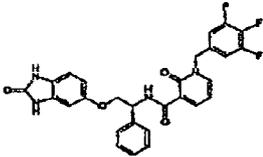
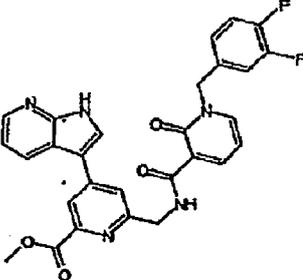
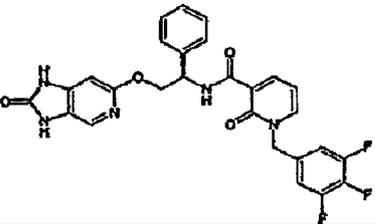
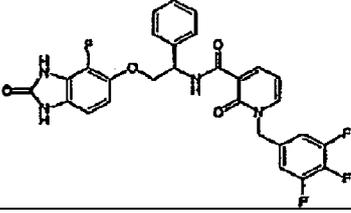
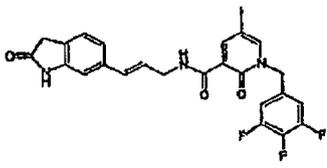
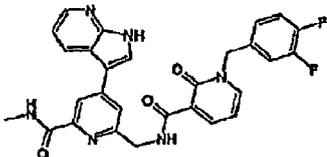
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
156		+++			
157		+++	+++		
158		++	+++		
159		+++		aa	
160		+++		a	
161		+++			
162		++	+++		
163		+++		aa	

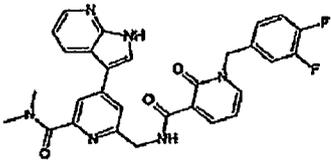
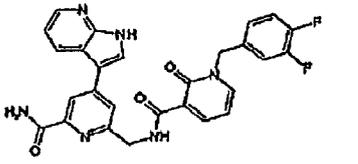
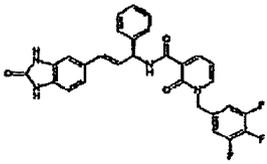
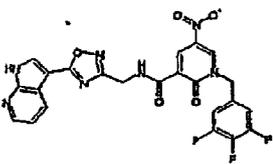
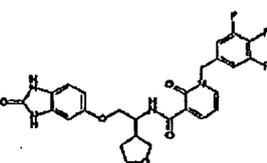
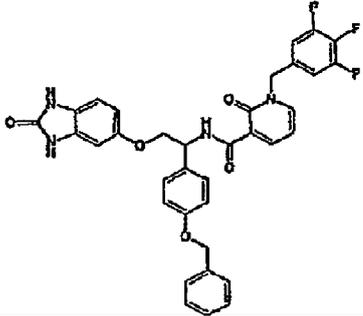
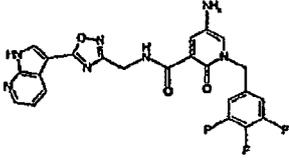
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
164		+++		aaa	
165		+++		a	
166		+++	+++	a	
167		++	++	a	
168		+++	+++	aa	
169		+++		aa	
170		+++		aa	
171		+++			
172		+++		a	

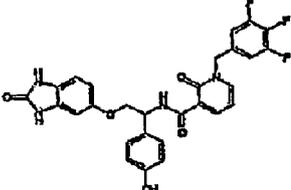
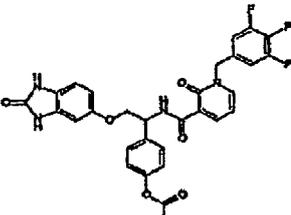
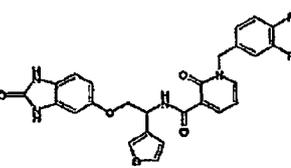
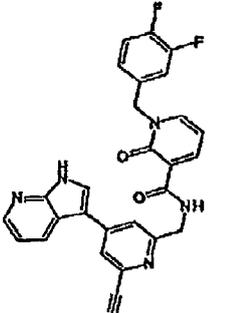
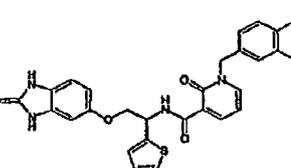
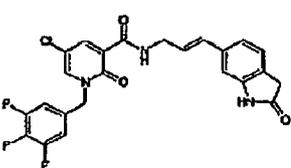
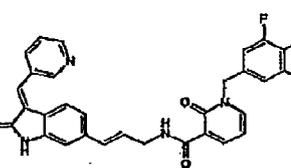
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
173		+++	+++	aa	
174		+++		aa	
176		+++	+++	aaa	
176		+++			
177		+++		aaa	
178		+++	+++		
180		+++		aaa	

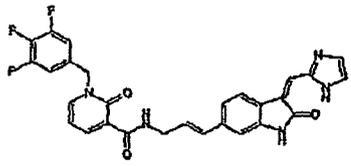
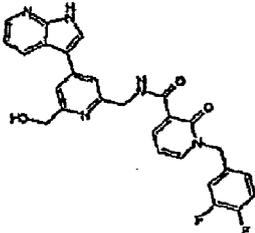
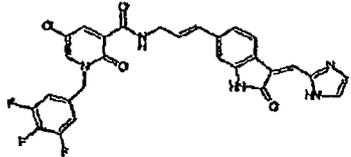
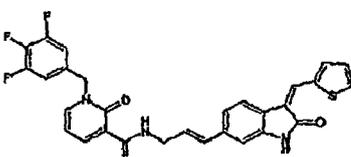
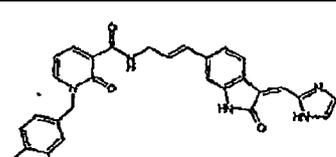
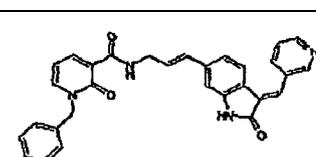
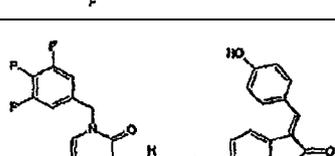
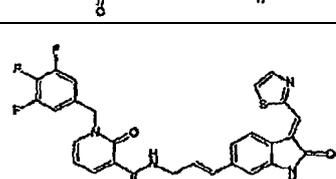
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
181		+++		aa	
182		+++			
183		+++		aa	
184		+++		aa	
186		+++	+++		
186		+++		a	
187		+++	+++	a	

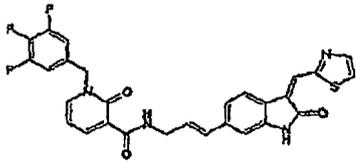
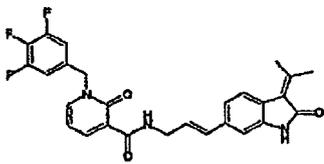
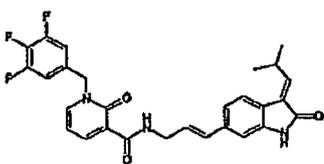
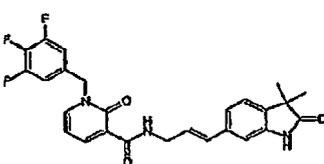
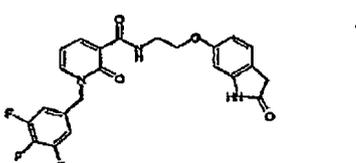
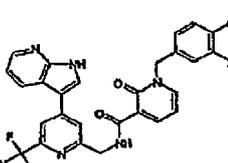
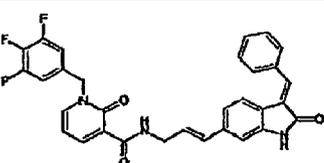
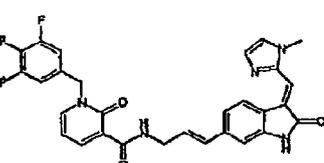
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
188		+++		aa	
189		+++		aaa	
190		+++		aaa	
191		+++		aaa	
192		+++		aaa	
193		+++	+++	a	
194		+++		aaa	

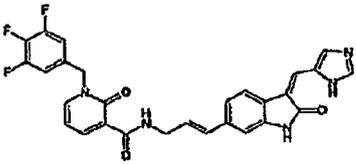
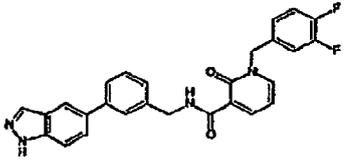
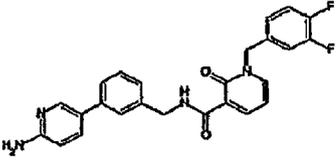
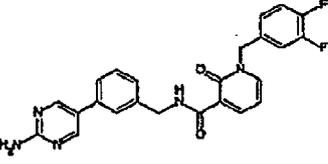
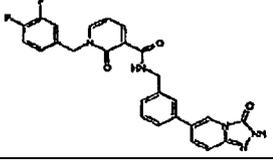
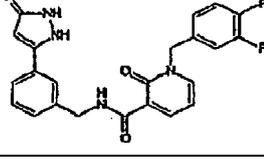
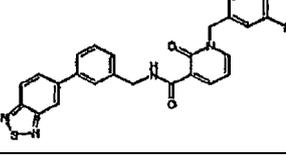
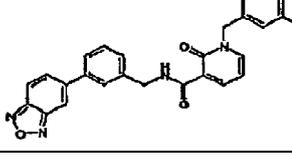
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
195		+++		aaa	
196		+++		aa	
197		+++		aaa	
198		+++		aa	
199		+++		aaa	
200		+++		aa	
201		+++		aaa	
202		+++		aa	

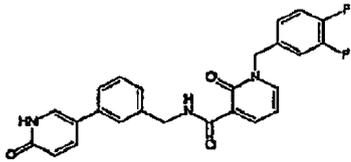
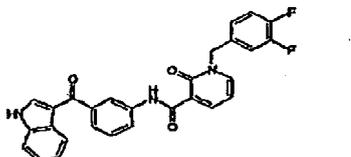
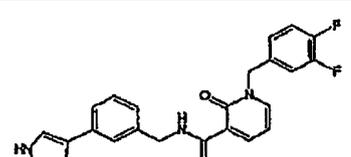
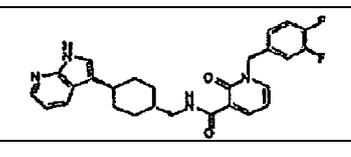
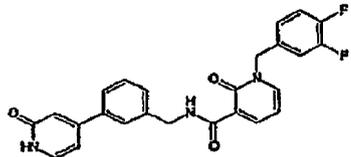
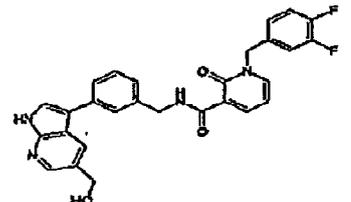
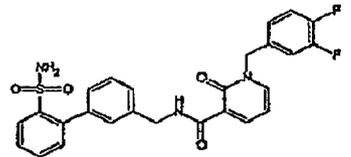
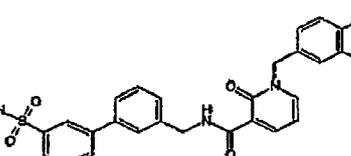
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
203		+++		aa	
204		+++		aa	
205		+++		a	
206		++	+++	aa	
207		+++			
208		+++		aaa	
209		+++		a	
210		+++			

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
212		+++		aa	
213		+++	+++		
214			++		
215		+			
216		++	+++		bb
217		+	++		
218		+	++		
219		+	++		

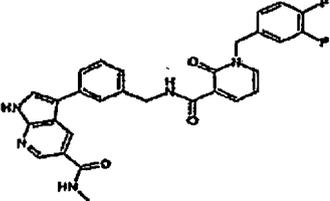
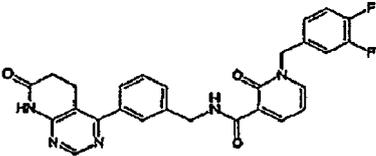
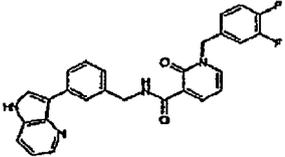
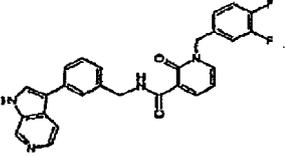
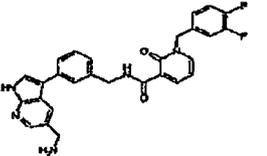
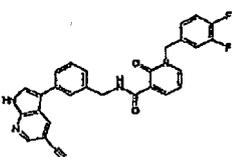
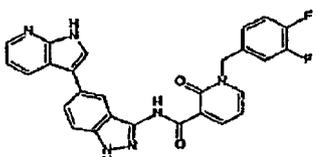
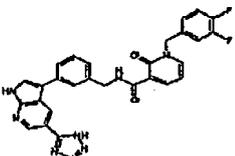
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
220		++	++		
221		+			
222		++	+++		bb
223		+			
224			++		
225		+++	+++		bbb
226		+			
227		+			

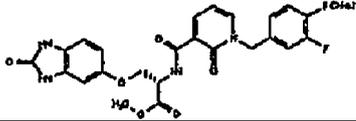
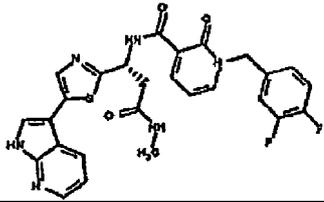
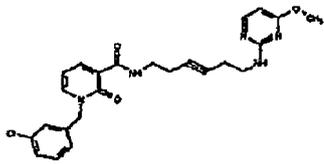
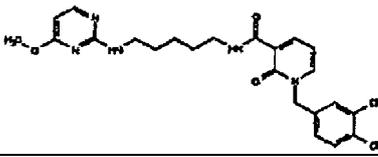
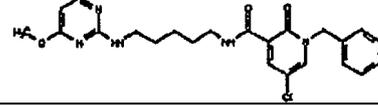
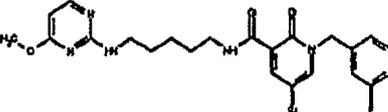
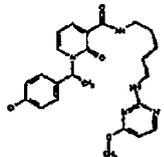
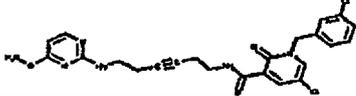
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
228		+			
229		+			
230		+++	+++		b
231		++	++		
232		++	++	a	
234		+++	+++		
236		++	+++		
237		+++	+++	a	
238		+++			

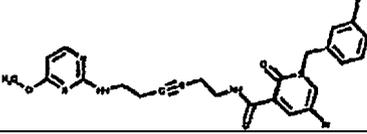
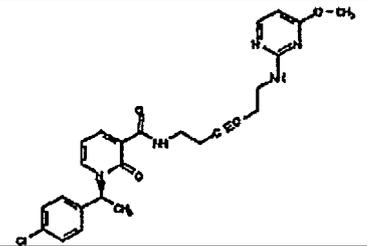
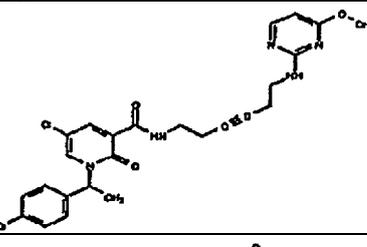
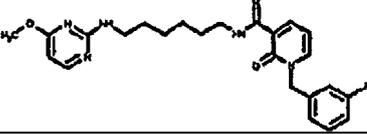
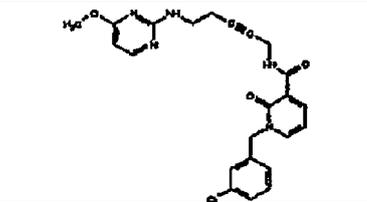
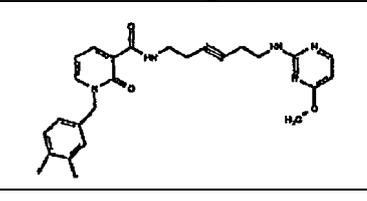
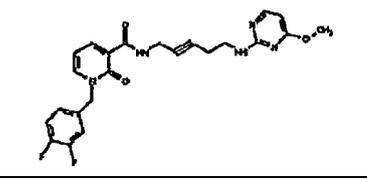
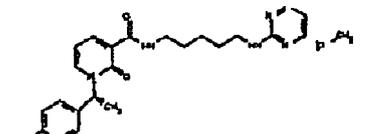
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
239		+++		aa	
240		+			
241		++			
242		++	+++		
243		+++		aa	
244		+++		aaa	
245		+++		aa	
246		+++			

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
247			+++		
248			+++		
250		++	+++		
251		++	+++		
252		++	+++		
253		++	+++		
254		++	+++		
255		+++	+++		
256		++	+++		
257		+++	+++		

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
258		+++	+++		
259		+++	+++		
260		+++	+++		
261		++	+++		
262		+++	+++		
263		+++	+++		
264		+++	+++		
265		++	+++		

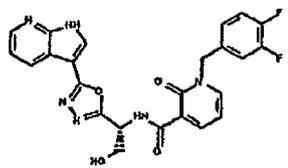
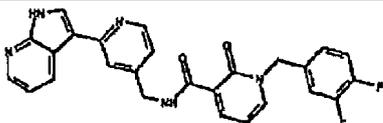
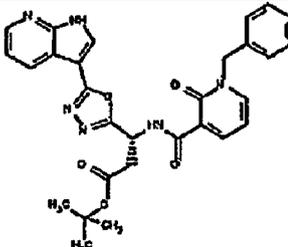
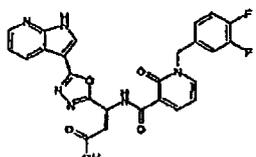
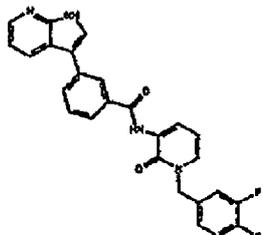
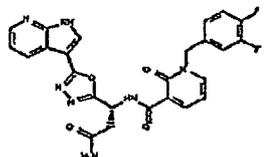
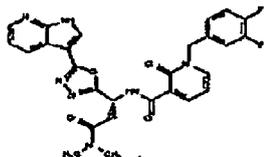
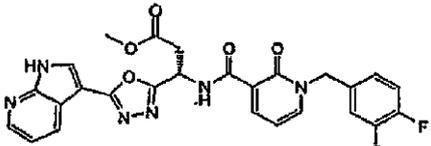
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
266		++	+++		
267			+++		
268		+++			
269		+++			
270		+++	+++		
271		+++	+++		
272		+++	+++		
273		+++	+++		

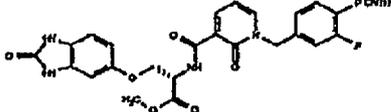
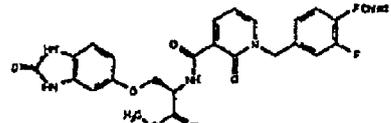
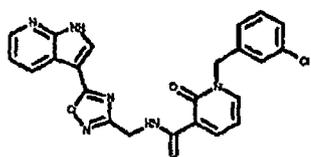
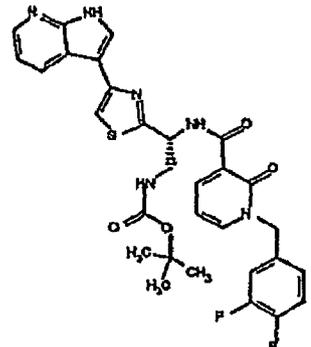
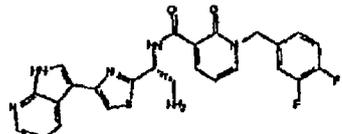
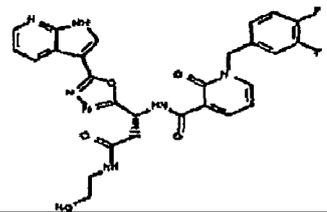
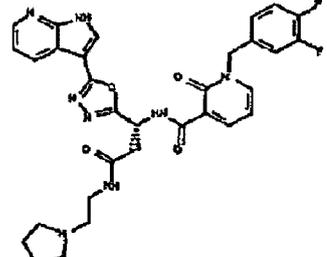
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
274		+++	+++	a	
275		++	+++		
276		+++	+++		
277		+++	+++		
278		+++			
280		+++	+++	a	
281		+++	+++		
282		+++	+++	a	
283		+++	+++	aa	bb

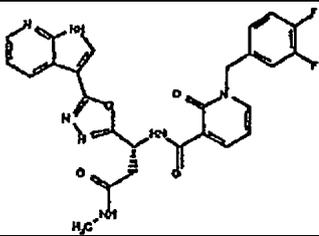
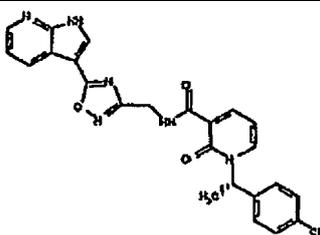
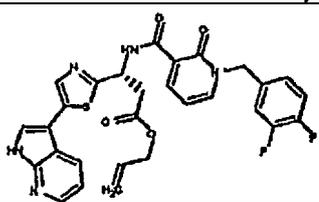
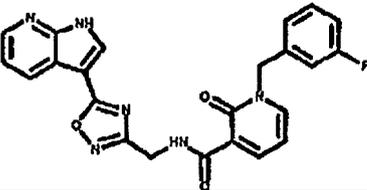
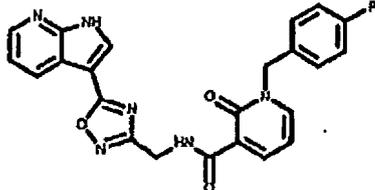
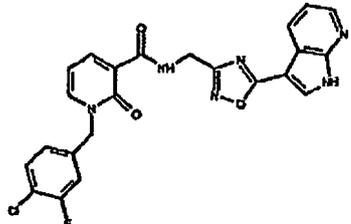
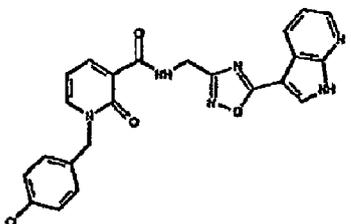
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
284		+++		aa	
285		+++		aa	
286		+++	+++	aaa	bbb
287		+++	+++		bb
288			+++		
289			+++		b
290		++	+++		bb
291		+++		aaa	bbb

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
292		+++	+++	aa	
293		+++	+++		bb
294		+++	+++		bb
295		+++	+++	aa	bb
296		+++	+++	aa	bb
297		+++	+++		
298		+++	+++		b

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
299		+++			bb
300		+++	+++	aa	bbb
301		+++	+++	aa	bbb
302		+++	+++		bbb
303		+++	+++		bbb
304		+++	+++	aa	bbb
305		+++	+++	aa	bbb

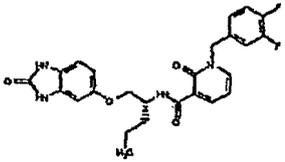
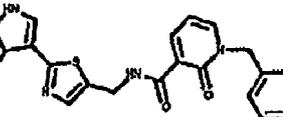
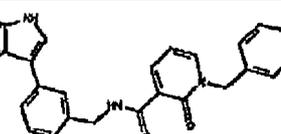
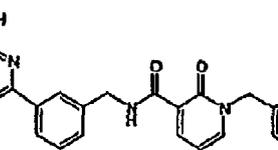
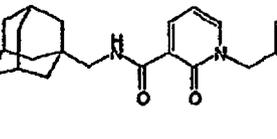
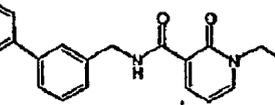
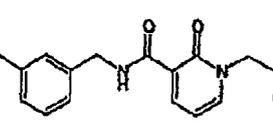
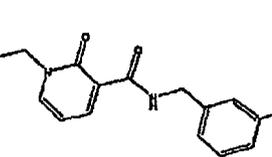
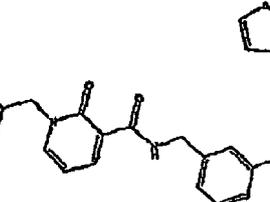
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
306		+++	+++		bbb
307		+++	+++		b
308		+++	+++		bb
309		+++	+++	aa	bb
310		+++	+++	aa	bb
312		+++		aa	
313		+++	+++		

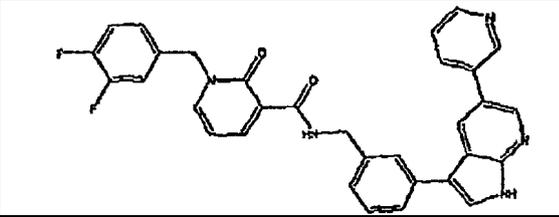
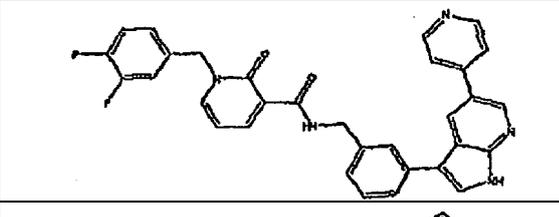
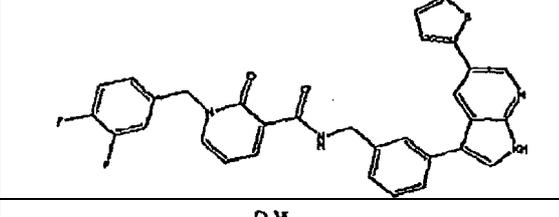
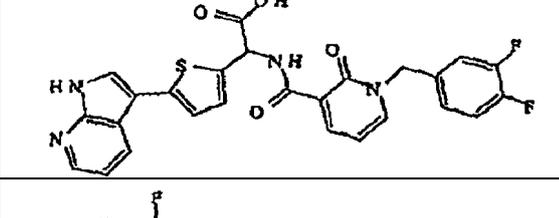
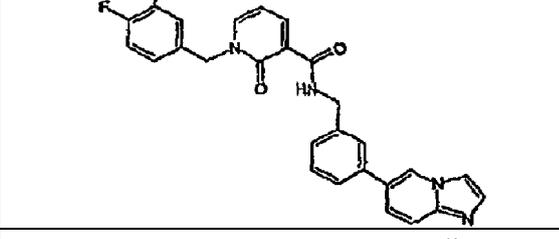
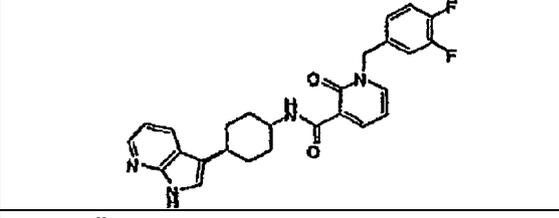
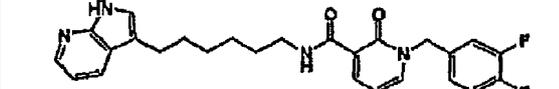
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
314		+++	+++	a	
316		+++			
317		+++	+++	a	
318		+++	+++		
319		+++	+++	a	
320		++	+++		
321		+++	+++	a	

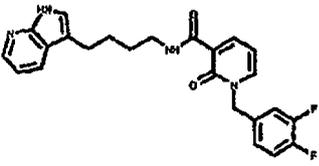
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
322		+++	+++	aa	
323		+++	+++	aa	
324		+++		a	
326		++	++	a	
327		++			
328		+++	+++	a	
329			++	a	
330		+++		aa	
331		+++		aa	

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
332		+++		aaa	
333		+++		aaa	
334		+++		aa	
335		++			
336		+++			
337		+			
338		+++			

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura	Inhibición de fosfo-PDK1 <i>in vitro</i>	Inhibición de desfosfo-PDK 1 <i>in vitro</i>	Inhibición de P308 Akt en células usando MSD	Reducción de Niveles Celulares de Akt p308 Por Transferencia de Western
		CI50 (μM)	CI50 (μM)	CE50 (μM)	
339		+++			

En la Tabla 2, “+++”, indica una CI50 menor de 0,5 μM; “++” indica una CI50 de 0,5 μM a 10 μM; y “+” indica una CI50 mayor de 10 μM. Una “aaa” indica una CE50 menor de 1,0 μM; “aa” representa una CE50 de 1,0 μM a 5,0 μM y “a” representa una CE50 mayor de 5,0 μM. Una “b” indica inhibición menor del 25%; “bb” indica inhibición del 25% al 75%; y “bbb” indica inhibición de más del 75%.

Tabla 3

Compuesto N°	Reducción de Niveles celulares de Akt p308 por MSD ELISA (CE50 mM)	Porcentaje de Inhibición de fosfo-Akt (308) por transferencia de Western a 2 μM o 5 μM	Porcentaje de Inhibición de fosfo-Akt (308) por MSD ELISA a 1 μM o 10 μM
1	c		
2	cc		
3	cc		VM = d; 10μM = ddd
4			1μM = dd; 10μM = ddd
213	cc		
216		5μM = dd	
217			
6			VM = dd; 10μM = dd
220			VM = dd; 10μM = dd
222	c	5μM = dd	
225	ccc	5μM = ddd	
9		5μM = ddd	1μM = dd; 10μM = ddd
230		5μM = d	1μM = dd; 10μM = ddd
10		5μM = ddd	1μM = dd; 10μM = ddd
11	ccc	5μM = ddd	
12			1μM = dd; 10μM = ddd
13			1μM = dd; 10μM = ddd
15	c		
16	c	2μM = d	
17		2μM = ddd	1μM = dd; 10μM = ddd
335	c		
236	c		
237			1μM = d; 10μM = dd
18	cc	2μM = dd	

ES 2 431 466 T3

Compuesto N°	Reducción de Niveles celulares de Akt p308 por MSD ELISA (CE50 mM)	Porcentaje de Inhibición de fosfo-Akt (308) por transferencia de Western a 2 μ M o 5 μ M	Porcentaje de Inhibición de fosfo-Akt (308) por MSD ELISA a 1 μ M o 10 μ M
19	cc	2 μ M = ddd	
20	c	2 μ M = d	
21	c	2 μ M = d	
22	cc		
23	c		
24	cc		
25	ccc		
26	ccc		
239	ccc		
27	ccc		
28	ccc		
29	ccc		
30	ccc		
31	cc		
32	cc		
33	cc		
34	cc		
35	ccc		
36	c		
240	cc		1 μ M = d; 10 μ M = d
241			1 μ M = d; 10 μ M = dd
242			1 μ M = d; 10 μ M = ddd
243	cc		
244	ccc		
39	ccc		
40	cc		
41	ccc		
42	cc		
43	c		
132		5 μ M = ddd	1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
133		5 μ M = ddd	1 μ M = d; 10 μ M = dd
135	cc	5 μ M = ddd	
136		5 μ M = dd	
137		5 μ M = ddd	1 μ M = d; 10 μ M = ddd
138	cc		
140	cc		
141	cc		

ES 2 431 466 T3

Compuesto N°	Reducción de Niveles celulares de Akt p308 por MSD ELISA (CE50 mM)	Porcentaje de Inhibición de fosfo-Akt (308) por transferencia de Western a 2 μ M o 5 μ M	Porcentaje de Inhibición de fosfo-Akt (308) por MSD ELISA a 1 μ M o 10 μ M
143	c		
144	ccc	2 μ M = ddd	
145	cc		
146	cc		
147	ccc		
148	cc		
112		d	
123			1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
125	cc		1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
126	ccc cc		
278			1 μ M = d; 10 μ M = dd
129			1 μ M = d; 10 μ M = d
131	cc		
280			1 μ M = dd, 10 μ M = dd
282			1 μ M = d; 10 μ M = dd
5			
283	cc	5 μ M = dd	
284	cc		
285	cc		
286		5 μ M = ddd	1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
287		5 μ M = dd	1 μ M = d; 10 μ M = d
289		5 μ M = d	1 μ M = d; 10 μ M = d
290		5 μ M = dd	1 μ M = d; 10 μ M = dd
291		5 μ M = ddd	1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
134		5 μ M = ddd	1 μ M = d; 10 μ M = ddd
293		5 μ M = dd	1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
294		5 μ M = dd	
295		5 μ M = dd	1 μ M = d; 10 μ M = ddd
296		5 μ M = dd	1 μ M = d; 10 μ M = ddd
297			1 μ M = d; 10 μ M = d
298		5 μ M = d	1 μ M = d; 10 μ M = d
299		5 μ M = dd	1 μ M = d; 10 μ M = d
300		5 μ M = ddd	1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
301	cc	5 μ M = ddd	1 μ M = dd; 10 μ M = dd
302		5 μ M = ddd	1 μ M = d; 10 μ M = dd
303		5 μ M = ddd	1 μ M = d; 10 μ M = d
304		5 μ M = ddd	1 μ M = d; 10 μ M = ddd

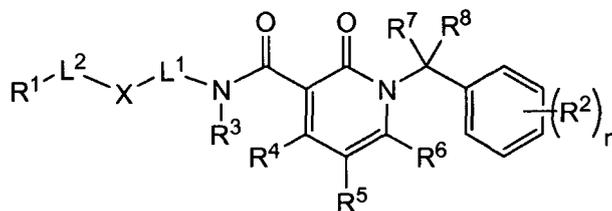
Compuesto N°	Reducción de Niveles celulares de Akt p308 por MSD ELISA (CE50 mM)	Porcentaje de Inhibición de fosfo-Akt (308) por transferencia de Western a 2 μ M o 5 μ M	Porcentaje de Inhibición de fosfo-Akt (308) por MSD ELISA a 1 μ M o 10 μ M
305		5 μ M = ddd	1 μ M = d; 10 μ M = ddd
306		5 μ M-ddd	1 μ M = d; 10 μ M = dd
307		5 μ M = d	1 μ M = d; 10 μ M = d
308		5 μ M = dd	1 μ M = d; 10 μ M = dd
309		5 μ M = dd	1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
310			1 μ M = dd; 10 μ M = dd
312			1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
313			1 μ M = dd; 10 μ M = dd
314			1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
316			1 μ M = dd; 10 μ M = dd
317			1 μ M = dd; 10 μ M = ddd
318			1 μ M = d; 10 μ M = dd
319			1 μ M = d; 10 μ M = dd
320			1 μ M = d; 10 μ M = dd
321			1 μ M = d; 10 μ M = ddd
322	cc		
323	cc		
324	c		
336		5 μ M = ddd	1 μ M = dd; 10 μ M-ddd

Los números de compuesto en la Tabla 3 correspondiente a las estructuras expuestas en la Tabla 2. En la Tabla 3, "ccc" indica un CE50 de menos de 1,0 μ M; "cc" indica un CE50 de 1,0 pM a 5,0 μ M; y "c" indicades un CE50 de más de 5,0 μ M. Una "d" indica una inhibición de menos del 25%; una "dd" indica una inhibición de 25% a 75%; y una "ddd" indica una inhibición de más del 75%.

5

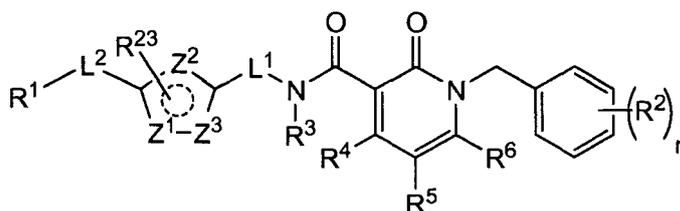
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



- 5 donde
 n es un número entero de 1 a 5;
 L¹ es -NH-L^{1A}, formando así un sustituyente con la fórmula R¹-NH-L^{1A} (cuando X está ausente y L² está ausente), donde L^{1A} está ausente, o es alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;
 10 L², independientemente, está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;
 X está ausente, cicloalquileo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileo sustituido o sin sustituir, arileno sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir;
 15 R¹ es pirimidinilo sustituido o sin sustituir;
 R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 20 R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 25 R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1
 30 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;
 R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 35 R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y
 40 R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 "sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupos sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los
 45 siguientes restos:
 (A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y
 (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:
 50 (i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y
 (ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:
 55 (a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y
 (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo

sin sustituir;
o un compuesto que tiene la fórmula:



donde

- 5 n es un número entero de 1 a 5;
L¹ es -NH-L^{1A}-, formando así un sustituyente con la fórmula R¹-NH-L^{1A} (cuando X está ausente y L² está ausente), donde L^{1A} está ausente, o es alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;
L², independientemente, está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;
10 R¹ es pirimidinilo sustituido o sin sustituir;
R², R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
15 R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
20 R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;
25 R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
30 R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y
35 R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.
40 Z¹, Z² y Z³ son independientemente -N=, -NH-, -O-, -S- o -CH=; y
R²³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
45 "sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:
(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y
50 (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

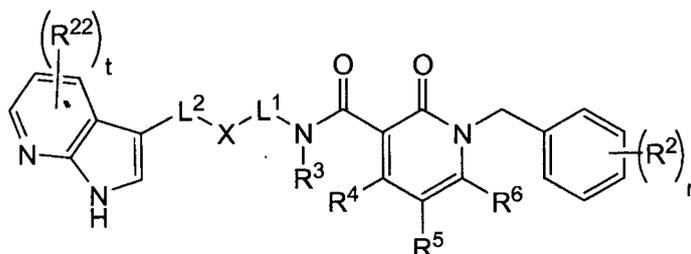
- (i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y
55 (ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

- (a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir,

cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y
 (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un
 sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir,
 heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, y
 heteroarilo sin sustituir;

5

o un compuesto que tiene la fórmula:



donde

- 10 n es un número entero de 1 a 5;
 t es un número entero de 1 a 4;
 L¹ y L² están, independientemente, ausentes o son -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, alquileo sustituido o sin
 sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;
 X está ausente, es cicloalquileo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileo sustituido o sin sustituir, arileno
 15 sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir;
 R², R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -
 NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin
 sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin
 sustituir;
 20 R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido
 o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o
 sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un
 cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o
 heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 25 R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o
 heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o
 heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1
 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;
 30 R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo
 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo
 sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 35 R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo
 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo
 sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo
 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo
 40 sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin
 sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin
 sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y
 R²² es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin
 45 sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido
 o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y
 "sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde
 "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los
 siguientes restos:

50

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo
 sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y
 (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un
 sustituyente seleccionado entre:

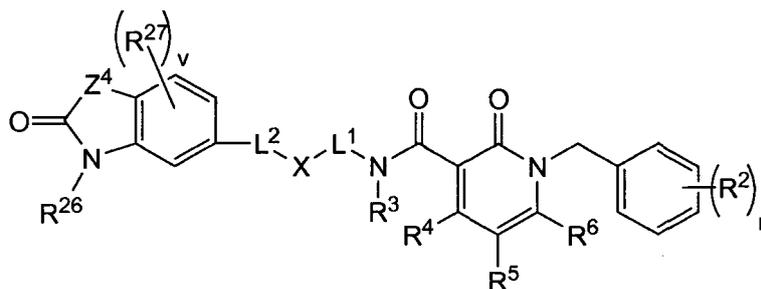
55

(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir,
 cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

- (a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y
 (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir;

o un compuesto que tiene la fórmula:



donde

n es un número entero de 1 a 5;

v es un número entero de 1 a 3;

L¹ y L² están, independientemente, ausentes o son -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;

X está ausente, cicloalquileo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileo sustituido o sin sustituir, arileno sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir;

R², R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

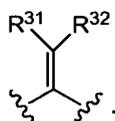
R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, t, donde si n es 1 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;

R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; R³¹ R³² Z⁴ es -N(R²⁶)-, -C(R²⁹)(R³⁰)-, o



y

R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} y R^{32} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

5 "sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

10 (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

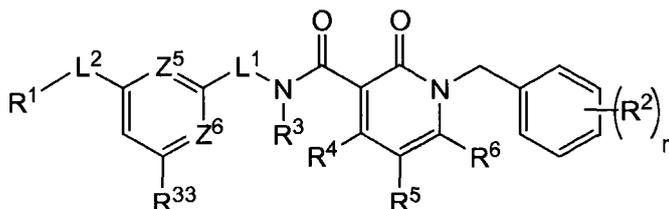
(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

15 (ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

20 (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir;

25 o un compuesto que tiene la fórmula:



donde

n es un número entero de 1 a 5;

30 L¹ y L² están, independientemente, ausentes o son -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;

R¹ es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir,

35 R², R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

40 R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

45 R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;

50 R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

55 R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin

sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

Z^5 y Z^6 son independientemente =N- y =C(R^{23})-; y

R^{23} y R^{33} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

"sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

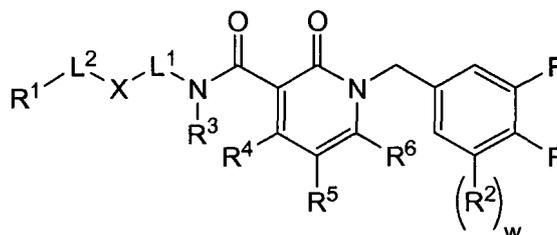
(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir;

o un compuesto que tiene la fórmula:



donde

w es 0 o 1;

L^1 es -NH- L^{1A} -, formando así un sustituyente con la fórmula R^1 -NH- L^{1A} (cuando X está ausente y L^2 está ausente), donde L^{1A} está ausente, alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir;

L^2 , independientemente, está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir;

X está ausente, cicloalquileno sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir, arileno sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir,

R^1 es pirimidinilo sustituido o sin sustituir;

R^2 es halógeno;

R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^3 es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R^3 está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^{10} es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R^{11} es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1 o 2, entonces R^{11} no es hidrógeno;

R^{12} y R^{15} son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

"sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir;

donde:

"alquilo" por sí mismo o como parte de un sustituyente, significa se refiere a una cadena lineal o ramificada, o una combinación de las mismas, que pueden estar totalmente saturadas, o ser mono o poliinsaturadas y pueden incluir radicales di y multivalentes, teniendo de 1 a 24 átomos de carbono (a menos que se designe lo contrario);

"alquilenilo" por sí mismo, o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente obtenido a partir de un alquilo y que además incluye grupo "heteroalquilenilo";

"heteroalquilo", por sí mismo o como parte de otro término, significa una cadena estable lineal o ramificada, o radical hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado;

"heteroalquilenilo" por sí mismo, o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente obtenido a partir de un heteroalquilo;

"cicloalquilo" por sí mismo o junto con otros términos, representan versiones cíclicas de "alquilo";

"cicloalquilenilo", solo o como parte de otros sustituyente, se refiere a un radical divalente obtenido a partir de un cicloalquilo;

"heterocicloalquilo," por sí mismo o junto con otros términos, representa versiones cíclicas de "heteroalquilo";

"heterocicloalquilenilo", solo o como parte de otros sustituyente, significa un radical divalente obtenido a partir de un heterocicloalquilo;

"arilo" significa un sustituyente hidrocarburo aromático poliinsaturado que puede ser un solo anillo o anillos múltiples que están condensados entre sí o engarzados covalentemente donde un anillo arilo condensado se refiere a múltiples anillos condensados entre sí, en los que al menos uno de los anillos condensados es un anillo arilo;

"heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados;

"arilenilo", solo o como parte de otros sustituyente, significa un radical divalente obtenido a partir de un arilo;

"heteroarilenilo", solo o como parte de otros sustituyente, significa un radical divalente obtenido a partir de heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde

R², R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo C₁-C₁₀ sin sustituir o sustituido, de 2 a 10 miembros heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir,

heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

5 R⁶ es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sin sustituir o sustituido, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

10 R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

15 R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de 2 a 10 miembros sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

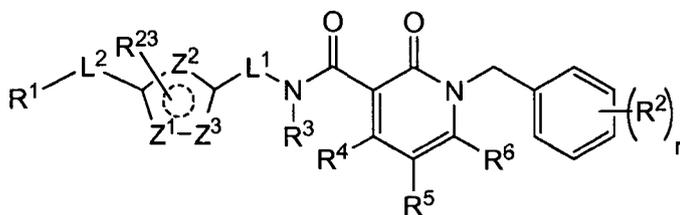
20 R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde X está ausente, cicloalquileno C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileno de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es tiazolileno sustituido o sin sustituir, y L² es alquileno C₁-C₅ sin sustituir.

30 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R³ es hidrógeno, L² está ausente o es -O-, y L¹ es alquileno C₁-C₅ sin sustituir.

6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



35

donde

n es un número entero de 1 a 5;

40 L¹ es -NH-L^{1A}-, formando así un sustituyente con la fórmula R¹-NH-L^{1A} (cuando X está ausente y L² está ausente), donde L^{1A} está ausente, es alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir,

L², independientemente, está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir;

R¹ es pirimidinilo sustituido o sin sustituir,

45 R², R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

50 R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

55 R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1

o 2, entonces R^{11} no es hidrógeno;

R^{12} y R^{15} son independientemente hidrógeno, $-NR^{19}R^{20}$, $-OR^{21}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^{13} es independientemente hidrógeno, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{16}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^{14} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

R^{16} es independientemente hidrógeno, $-NR^{19}R^{20}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Z^1 , Z^2 y Z^3 son independientemente $-N=$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$ o $-CH=$; y

R^{23} es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

"sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

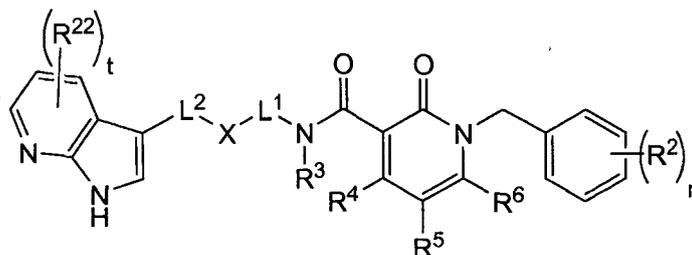
(i) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



donde

n es un número entero de 1 a 5;

t es un número entero de 1 a 4;

L^1 y L^2 están, independientemente, ausentes o son $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, alquilenos sustituido o sin sustituir, o heteroalquilenos sustituido o sin sustituir;

X está ausente, es cicloalquilenos sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilenos sustituido o sin sustituir, arilenos sustituido o sin sustituir, o heteroarilenos sustituido o sin sustituir;

R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^3 es hidrógeno, $-OH$, $-CF_3$, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(O)R^{12}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R^3 está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;

R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

R²² es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

"sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

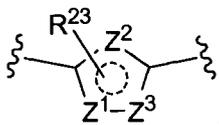
(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

8. El compuesto de la reivindicación 7, donde X tiene la fórmula:



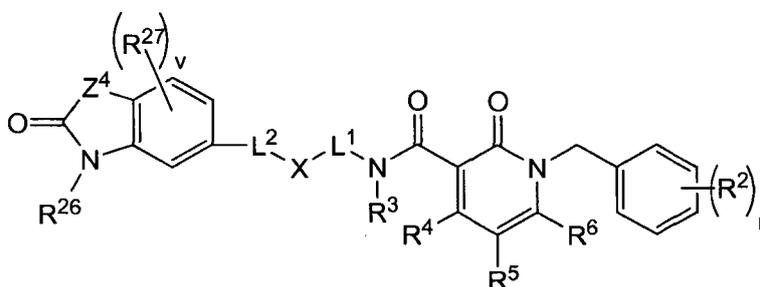
donde

Z¹, Z² y Z³ son independientemente -N=, -NH-, -O-, -S- o -CH=; y

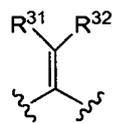
R²³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

9. El compuesto de la reivindicación 7, donde L¹ es -C(R²⁴)(R²⁵), donde R²⁴ y R²⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



- 5 donde
 n es un número entero de 1 a 5;
 v es un número entero de 1 a 3;
 L¹ y L² están, independientemente, ausentes o son -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileo sustituido o sin
 10 sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;
 X está ausente, o es cicloalquileo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileo sustituido o sin sustituir, arileno
 sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir;
 R², R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -
 NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin
 15 sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin
 sustituir;
 R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido
 o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o
 sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un
 20 cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o
 heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o
 heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 25 R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o
 heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸ y, donde si n es 1
 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;
 R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo
 30 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo
 sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo
 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo
 sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 35 R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo
 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo
 sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin
 sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin
 40 sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 Z⁴ es -N(R²⁸)-, -C(R²⁹)(R³⁰)- o



- 45 y
 R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹ y R³² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -
 NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin
 sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin
 sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
 "sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde
 50 "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los
 siguientes restos:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

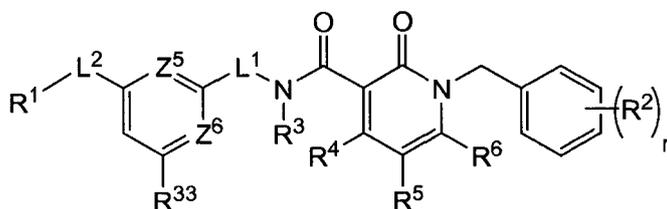
(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



donde

n es un número entero de 1 a 5;

L¹ y L² están, independientemente, ausentes o son -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;

R¹ es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R², R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;

R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

Z⁵ y Z⁶ son independientemente =N- y =C(R²³)-; y

R²³ y R³³ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin

sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

"sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

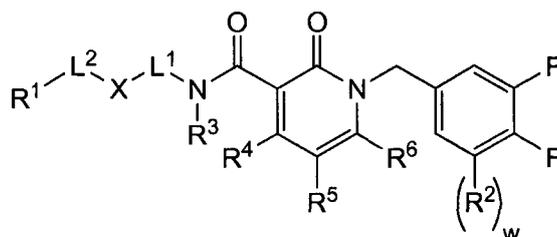
(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



donde

w es 0 o 1;

L¹ es -NH-L^{1A}-, formando así un sustituyente con la fórmula R¹-NH-L^{1A} (cuando X está ausente y L² está ausente), donde L^{1A} está ausente, o es alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir,

L², independientemente, está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir;

X está ausente, o es cicloalquileno sustituido o sin sustituir, heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir, arileno sustituido o sin sustituir, o heteroarileno sustituido o sin sustituir,

R¹ es pirimidinilo sustituido o sin sustituir,

R² es halógeno;

R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CF₃, -NO₂, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², -NR¹³R¹⁴, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R³ es hidrógeno, -OH, -CF₃, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(O)R¹², alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde R³ está opcionalmente unido a X formando así un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹⁰ es independientemente -C(O)R¹⁵, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, donde si n es 2, entonces R¹¹ es opcionalmente -NR¹⁷R¹⁸, y donde si n es 1 o 2, entonces R¹¹ no es hidrógeno;

R¹² y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹³ es independientemente hidrógeno, -C(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁶, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo

sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^{14} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

R^{16} es independientemente hidrógeno, $-NR^{19}R^{20}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

"sustituido", como se usa en el presente documento, significa sustituido con un grupo sustituyente, donde "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(i) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento del cáncer u otra enfermedad o trastorno.

14. Un método de disminución de la actividad catalítica de PDK1, comprendiendo dicho método poner en contacto una PDK1 con una cantidad eficaz de un inhibidor de piridinonil PDK1, un inhibidor de bencil-piridinonil PDK1, o un inhibidor de bencil-piridinonilamida PDK1, donde el inhibidor comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 siempre que el método no sea un método de tratamiento del organismo humano o animal por cirugía o terapia o un método de diagnóstico realizado sobre el organismo humano o animal.

15. Un inhibidor de piridinonil PDK1, un inhibidor de bencil-piridinonil PDK1, o un inhibidor de bencil-piridinonilamida PDK1, donde el inhibidor comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite.

16. El inhibidor para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde el cáncer se selecciona del grupo: glioma, carcinoma tiroideo, carcinoma de mama, cáncer de pulmón (donde opcionalmente el cáncer pulmonar se selecciona del grupo:

carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico), carcinoma gástrico, tumores estromales gastrointestinales, carcinoma pancreático, carcinoma de conducto biliar, carcinoma de ovario, carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma de células renales, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia (donde opcionalmente la leucemia se selecciona del grupo: leucemia mieloide aguda, leucemia de linfocitos T, leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple, mesotelioma maligno, melanoma maligno, cáncer de colon (donde opcionalmente el cáncer de colon es cáncer colorrectal microsatélite de alta inestabilidad).

Figura 1

Tabla 2
Compuesto N°

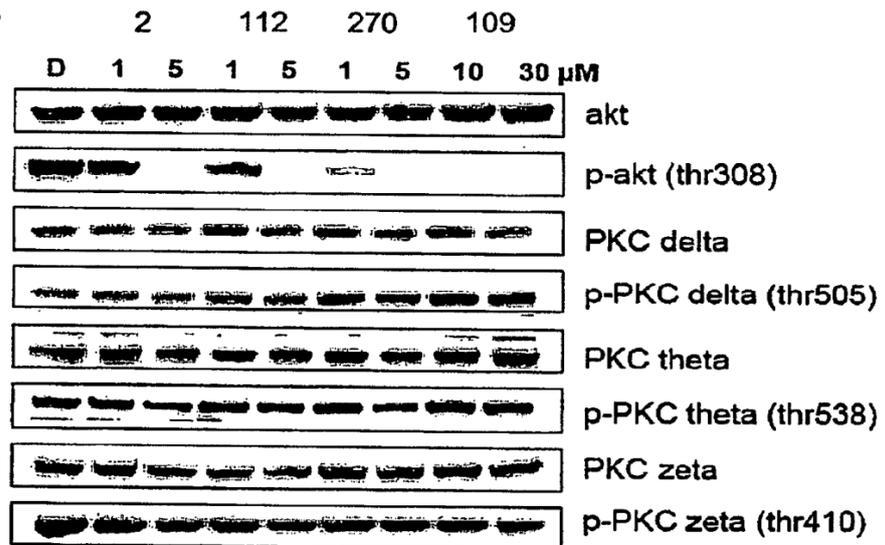


Figura 2

