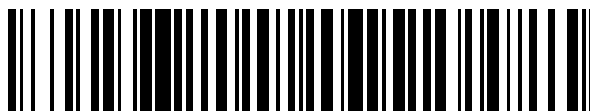


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 120**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/08** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009** **E 09816393 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014** **EP 2331529**

54 Título: **Derivados de oxazolidinona novedosos con amidoxima cíclica o amidrazona cíclica y composiciones farmacéuticas de los mismos**

30 Prioridad:

**24.09.2008 KR 20080093712**

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

**07.01.2015**

73 Titular/es:

**LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC. (100.0%)**  
**Daejeon Bio Venture Town, 461-8 Jeonmin-dong,**  
**Yuseong-gu**  
**Daejeon 305-811, KR**

72 Inventor/es:

**CHO, YOUNG LAG;**  
**CHAE, SANG EUN;**  
**BAEK, SUNG YOON;**  
**KIM, YEON OK;**  
**KIM, SEONG JIN;**  
**LEE, HYANG SOOK;**  
**PARK, JU HYUN;**  
**PARK, TAE KYO;**  
**WOO, SUNG HO y**  
**KIM, YONG ZU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 526 120 T3

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

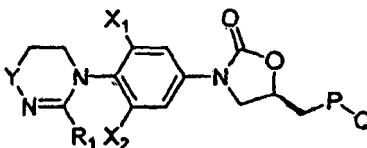
## DESCRIPCIÓN

Derivados de oxazolidinona novedosos con amidoxima cíclica o amidrazona cíclica y composiciones farmacéuticas de los mismos

## Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a derivados de oxazolidinona novedosos representados por la Fórmula química 1, en particular, a derivados de oxazolidinona novedosos que tienen un grupo amidoxima cíclico o un grupo amidrazona cíclico.

[Fórmula química 1]



- 10 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas antibióticas que incluyen derivados de oxazolidinona novedosos representados por la Fórmula química 1, ésteres de los mismos hidrolizables *in vivo*, hidratos de los mismos, solvatos de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingrediente activo.

## Técnica anterior

- 15 Desde el descubrimiento de la penicilina, se han desarrollado numerosos antibióticos por las empresas farmacéuticas de todo el mundo, incluyendo antibióticos  $\beta$ -lactámicos contra infecciones bacterianas, sulfonamidas, tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas, glucopéptidos y similares. Y además, a causa del mal uso o abuso de los antibióticos, aparecen continuamente nuevas bacterias resistentes a antibióticos o bacterias multirresistentes. A causa de esto, aumenta la preocupación en todo el mundo. La comunidad microbiológica internacional está preocupada porque, con la evolución de la resistencia a los antibióticos, en un futuro próximo podrían propagarse nuevas bacterias resistentes que no se vean afectadas por ninguno de los antibióticos usados en la actualidad.

- 25 En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse en bacterias Gram-positivas o Gram-negativas. En particular, las bacterias Gram-positivas, por ejemplo, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y bacterias ácidorresistentes, son muy importantes. Esto se debe a que, una vez presentes en un ambiente hospitalario, estas son muy difíciles de erradicar y tienden a desarrollarse en bacterias resistentes que pueden tratarse. Tales bacterias resistentes incluyen *Staphylococcus* resistentes a la metilicina (MRSA), *Staphylococcus* coagulasa negativos resistentes a la metilicina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, *Enterococcus faecium* multirresistentes o similares.

- 30 Para el tratamiento clínico eficaz de las bacterias Gram-positivas, se usa con frecuencia vancomicina, un antibiótico glucopéptido. Sin embargo, la vancomicina se relaciona con una serie de toxicidades y, desde la aparición de los *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (VRE) en los años noventa, están apareciendo bacterias resistentes a vancomicina y otros antibióticos basados en glucopéptidos.

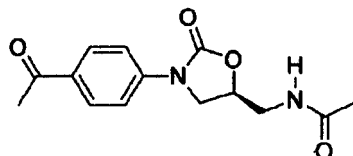
- 35 Y, para antibióticos tales como las  $\beta$ -lactamas, quinolonas y macrólidos usados para tratar infecciones del tracto respiratorio superior causadas por bacterias Gram-negativas específicas, incluyendo *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) y *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), están apareciendo bacterias resistentes como *Staphylococcus aureus* resistentes a las quinolonas (QRSA). Por ello, se están llevando a cabo investigaciones en nuevos antibióticos.

- 40 Por consiguiente, con el fin de solucionar básicamente el problema de la resistencia a los antibióticos, es urgente el desarrollo de antibióticos con nueva estructura química y mecanismo antibacteriano. En este sentido, puesto que un antibiótico de oxazolidinona con una nueva estructura química se describió originalmente en 1984 por DuPont (publicación de patente europea número 127.902), se han diseñado y sintetizado por muchas empresas farmacéuticas una diversidad de derivados de oxazolidinona.

- 45 Estos derivados de oxazolidinona son antibióticos sintéticos novedosos y podrían administrarse por vía oral. Los antibióticos de oxazolidinona tienen una estructura química totalmente distinta a la de los antibióticos clásicos. Dado que estos inhiben la etapa inicial de síntesis de proteínas, estos presentan una actividad antibacteriana superior frente a bacterias resistentes a los antibióticos, en particular, bacterias Gram-positivas, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* resistente a la metilicina (MRSE), *Staphylococcus aureus* resistente a las quinolonas (QRSA), *Enterococcus* (resistente a la vancomicina (VRE) y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (MDRTB).

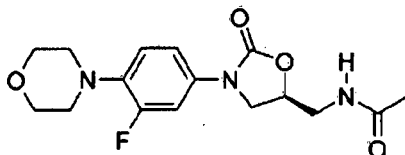
Como ejemplos de compuestos de oxazolidinona que incluyen un anillo de oxazolidinona, en las patentes de Estados Unidos números 4,948,801, 4,461,773, 4,340,606, 4,476,136, 4,250,318 y 4,128,654 se describen derivados de 3-fenil-2-oxazolidinona que tienen uno o dos sustituyentes y en el documento EP 0312000, J. Med. Chem. 32, 1673(1989), J. Med. Chem. 33, 2569 (1990), Tetrahedron Lett. 45, 123(1989) se describen 3-[(fenilo monosustituido)]-2-derivados de oxazolidinona representados por la Fórmula química A descrita en el mismo, y similares.

[Fórmula química A]

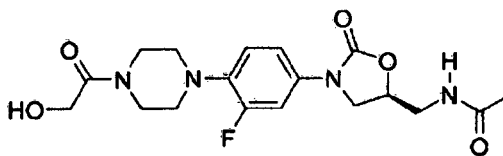


Y se sintetizaron derivados de oxazolidinona representados por la Fórmula química B y la Fórmula química C por Pharmacia & Upjohn (documentos WO 93/23384, WO 95/14684 y WO 95/07271). El compuesto de la Fórmula química B, "linezolid", es el primer antibiótico de oxazolidinona y se comercializa con el nombre "zyvox" para administración oral e inyección, aprobado por la Agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA). Sin embargo, la mayoría de los compuestos de oxazolidinona sintéticos están relacionados con ciertas limitaciones tales como toxicidad, baja eficacia *in vivo* y baja solubilidad. Como para linezolid, la solubilidad en agua es solo de aproximadamente 3 mg/ml, lo que hace que su uso como inyección sea limitado.

[Fórmula química B]



[Fórmula química C]



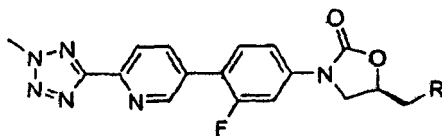
El documento WO 93/09103 divulga derivados de fenil oxazolidinona que tienen un anillo heterocíclico, incluyendo piridina, tiazol, indol, oxazol, quinol, etc., en la posición 3 del grupo fenilo. Pero, los sustituyentes del anillo heterocíclico son sencillamente simples grupos alquilo o amino, y las actividades no son excelentes.

Con el fin de solucionar estos problemas,

El documento WO 01/94342 divulga derivados de feniloxazolidinona que tienen varios derivados de piridina o fenilo en la posición 4 del grupo fenilo. Los compuestos sintéticos tienen un amplio espectro antibacteriano y excelente actividad antibacteriana. Aunque los compuestos de oxazolidinona que tienen varios derivados de piridina en la posición 4 del grupo fenilo de la oxazolidinona tienen un espectro antibacteriano más amplio y una excelente actividad antibacteriana comparados con linezolid, la mayor parte de ellos tienen una solubilidad acuosa igual o inferior a 30 µg/ml, y por ello tienen limitación en la preparación de inyecciones.

Los compuestos TR-700 y TR-701, representados por la Fórmula química D, se han desarrollado por Dong-A Pharmaceutical y recientemente se ha otorgado licencia a Trius Therapeutics. TR-701 es un profármaco de TR-700 y está en la fase de ensayo clínico II. TR-701 soluciona el problema de la solubilidad a través de la formación del profármaco de TR-700, presenta una actividad antibacteriana superior a la de linezolid. Sin embargo, el compuesto presenta mayores toxicidades (citotoxicidad, perfil MAO, mielosupresión, etc) que linezolid y, por ello, cabe esperar que tenga muchas limitaciones.

[Fórmula química D]



TR-700 (R = OH)

TR-701 (R = OPO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>)

- 5 Como se ha descrito en lo que antecede, está por encontrar un compuesto que tenga actividad antibacteriana superior, solubilidad superior y menor toxicidad.

### Divulgación de la invención

#### Problema técnico

- 10 Los autores de la presente invención han sintetizado derivados de oxazolidinona novedosos con el fin de desarrollar antibióticos que tengan actividad antibacteriana superior al compararlos con los antibióticos existentes y que tengan una mayor solubilidad para una preparación más sencilla en formulaciones para administración oral y para inyección. Se ha confirmado que los derivados de oxazolidinona novedosos de acuerdo con la presente invención tienen actividad antibacteriana superior y un espectro antibacteriano significativamente mejorado.

- 15 En especial, el compuesto de amidoxima cíclica o de amidrazona cíclica presentado por la presente invención no ha sido estudiado antes. Aunque la amidoxima o amidrazona cíclicas son relativamente bien conocidas, el compuesto de amidoxima cíclica o amidrazona cíclica como el divulgado en la presente invención apenas es conocido. La introducción de la forma cíclica da lugar a una capacidad de absorción notablemente mejorada y permite la formación de una sal que tenga una basicidad adecuada, aumentando de este modo enormemente la solubilidad en agua. La mayor solubilidad en agua hace posible preparar inyecciones sin el uso de un profármaco y con menor toxicidad.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar derivados de oxazolidinona novedosos, en particular, compuestos de oxazolidinona novedosos con un grupo amidrazona cíclico para así mejorar la solubilidad, y procedimientos de preparación de los mismos.

- 25 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas antibióticas que incluyen los derivados de oxazolidinona novedosos, ésteres hidrolizables *in vivo* de los mismos, hidratos de los mismos, solvatos de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingrediente eficaz.

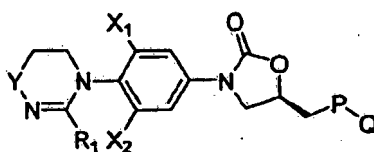
- 30 Los derivados de oxazolidinona novedosos de acuerdo con la presente invención pueden usarse para el tratamiento de neumonía intrahospitalaria, neumonía extrahospitalaria, infecciones de la piel y de la estructura de la piel complicadas, infecciones de la piel y de la estructura de la piel no complicadas, o infecciones provocadas por bacterias resistentes a antibióticos, en particular, septicemia causada por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (VRE) o *Enterococcus faecalis* resistente a linezolid, o por tratamiento de combinación para enfermedades asociadas a bacterias Gram-negativas.

#### Solución al problema

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán con detalle las realizaciones de la presente invención.

- 35 La presente invención se refiere a derivados de oxazolidinona novedosos representados por la Fórmula química 1, en particular, a compuestos de oxazolidinona novedosos con un grupo amidoxima cíclico o amidrazona cíclico. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas antibióticas que comprenden un derivado de oxazolidinona novedoso representado por la Fórmula química 1, un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente eficaz.

- 40 [Fórmula química 1]



En la Fórmula química 1,

R<sub>1</sub> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

Y representa -O- o -N(R<sub>2</sub>)-;

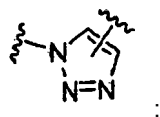
R<sub>2</sub> representa hidrógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(=O)R<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)R<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=S)R<sub>12</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, en el que el alquilo de R<sub>2</sub> puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y ciano;

R<sub>11</sub> a R<sub>13</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, en los que el alquilo, alcoxi o amino de R<sub>11</sub> a R<sub>13</sub> puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo e hidroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

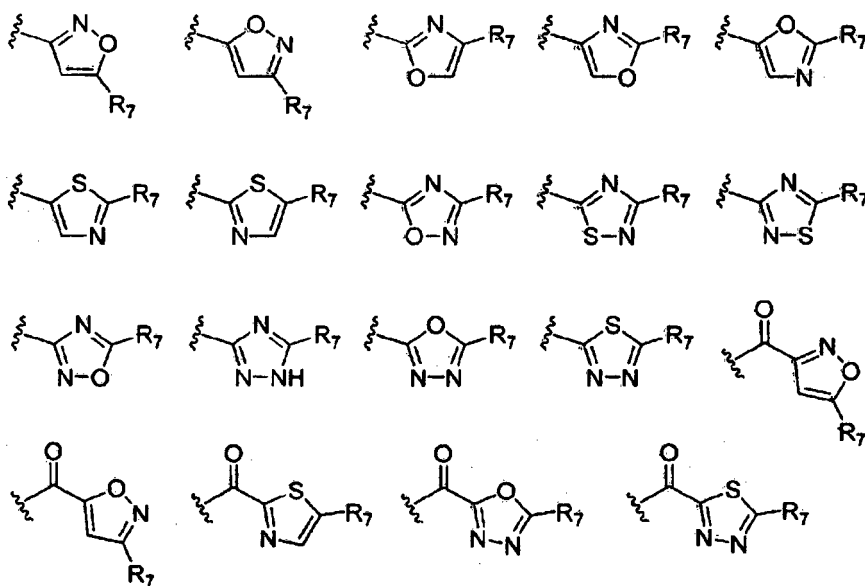
m representa un número entero de 0 a 2;

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno o flúor;

P representa -O-, -NH-, o un heterociclo aromático de cinco miembros con la estructura siguiente



Q representa hidrógeno, -C(=O)R<sub>3</sub>, -C(=S)R<sub>4</sub>, -C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -C(=S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, o un heterociclo aromático de cinco miembros con una estructura seleccionada de las siguientes:



R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>7</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y

el alquilo de R<sub>3</sub> a R<sub>7</sub> puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo y amino.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye estructuras lineales y ramificadas. Por ejemplo, el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye todos los isómeros de posición y geométricos posibles, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo y similares.

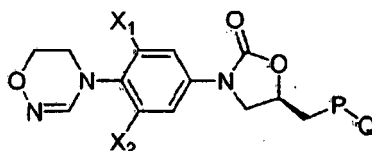
El término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye todos los isómeros de posición y geométricos posibles, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, y similares.

El término "alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye todos los isómeros de posición y geométricos posibles, tales como vinilo, propeno, 1- y 2-butenilo, penteno, y similares.

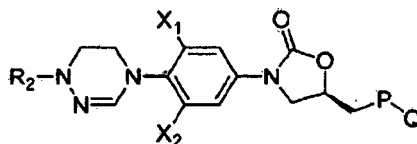
El término "alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye todos los isómeros de posición y geométricos posibles, tales como acetileno, propargilo, 1-propinilo, 2-pentinilo, y similares.

- 5 Los derivados de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención pueden ser representados por la Fórmula química 2 o 3:

[Fórmula química 2]



[Fórmula química 3]

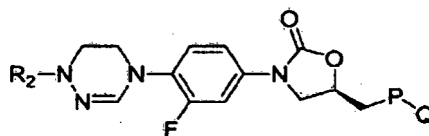


10

En las Fórmulas químicas 2 y 3, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, P y Q son los mismos que se definen en la Fórmula química 1.

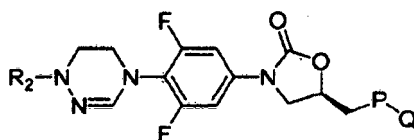
De forma más preferente, los derivados de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención incluyen los compuestos representados por las Fórmulas químicas 4 a 9:

[Fórmula química 4]

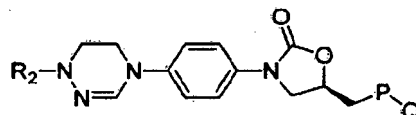


15

[Fórmula química 5]

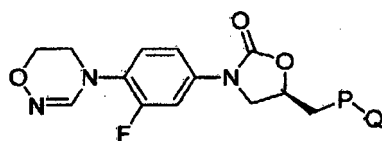


[Fórmula química 6]

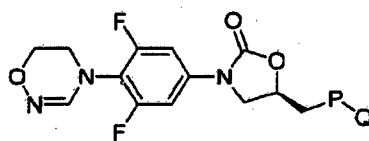


20

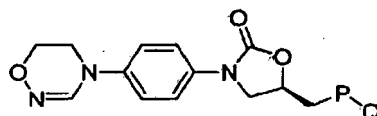
[Fórmula química 7]



[Fórmula química 8]



[Fórmula química 9]



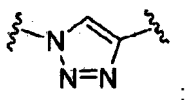
En las Fórmulas químicas 4 a 9,

5  $R_2$  representa hidrógeno, ciano, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_mOC(=O)R_{11}$ ,  $-(CH_2)_mC(=O)R_{12}$ ,  $-(CH_2)_mC(=S)R_{12}$ , o  $-SO_2R_{13}$ , en el que el alquilo de  $R_2$  puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en alquenoilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), halógeno, haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-alquinilo ( $C_2-C_6$ ), hidroxilo, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y ciano;

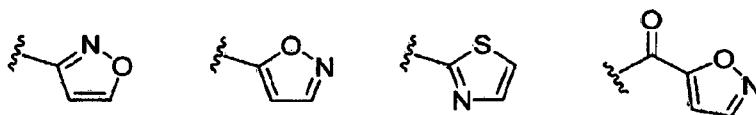
10  $R_{11}$  a  $R_{13}$  representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), amino, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), o alquil ( $C_1-C_6$ )carbonilo, en los que el alquilo, alcoxi o amino de  $R_{11}$  a  $R_{13}$  puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )carboniloxi e hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ );

$m$  representa un número entero de 0 a 2;

$P$  representa  $-O-$ ,  $-NH-$  o un heterociclo aromático de cinco miembros con la estructura siguiente



15  $Q$  representa hidrógeno,  $-C(=O)R_3$ ,  $-C(=S)R_4$ ,  $-C(=O)NR_5R_6$ ,  $-C(=S)NR_5R_6$ , o un heterociclo aromático de cinco miembros con una estructura seleccionada de las siguientes

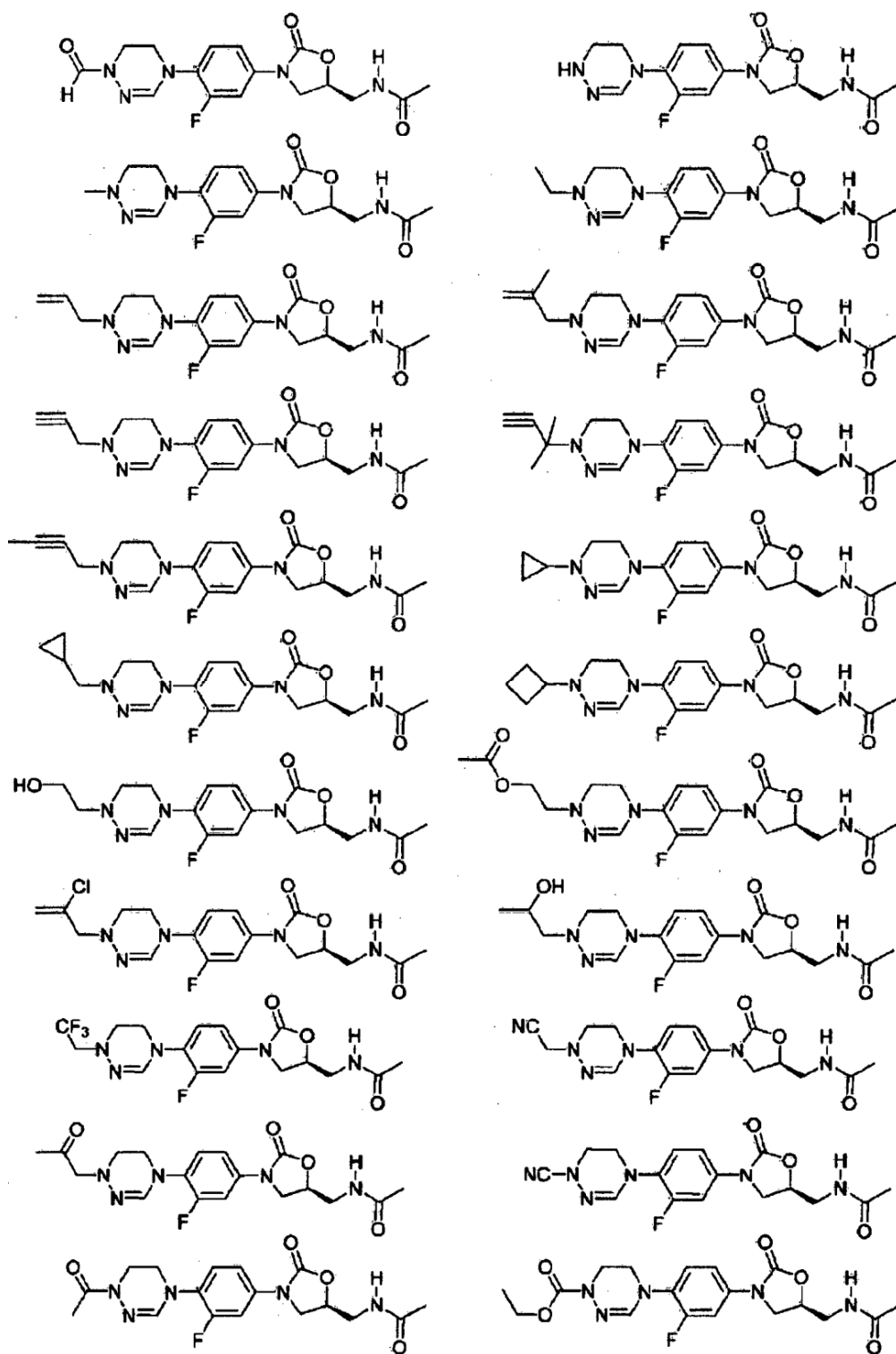


$R_3$  y  $R_4$  representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alcoxi ( $C_1-C_6$ );

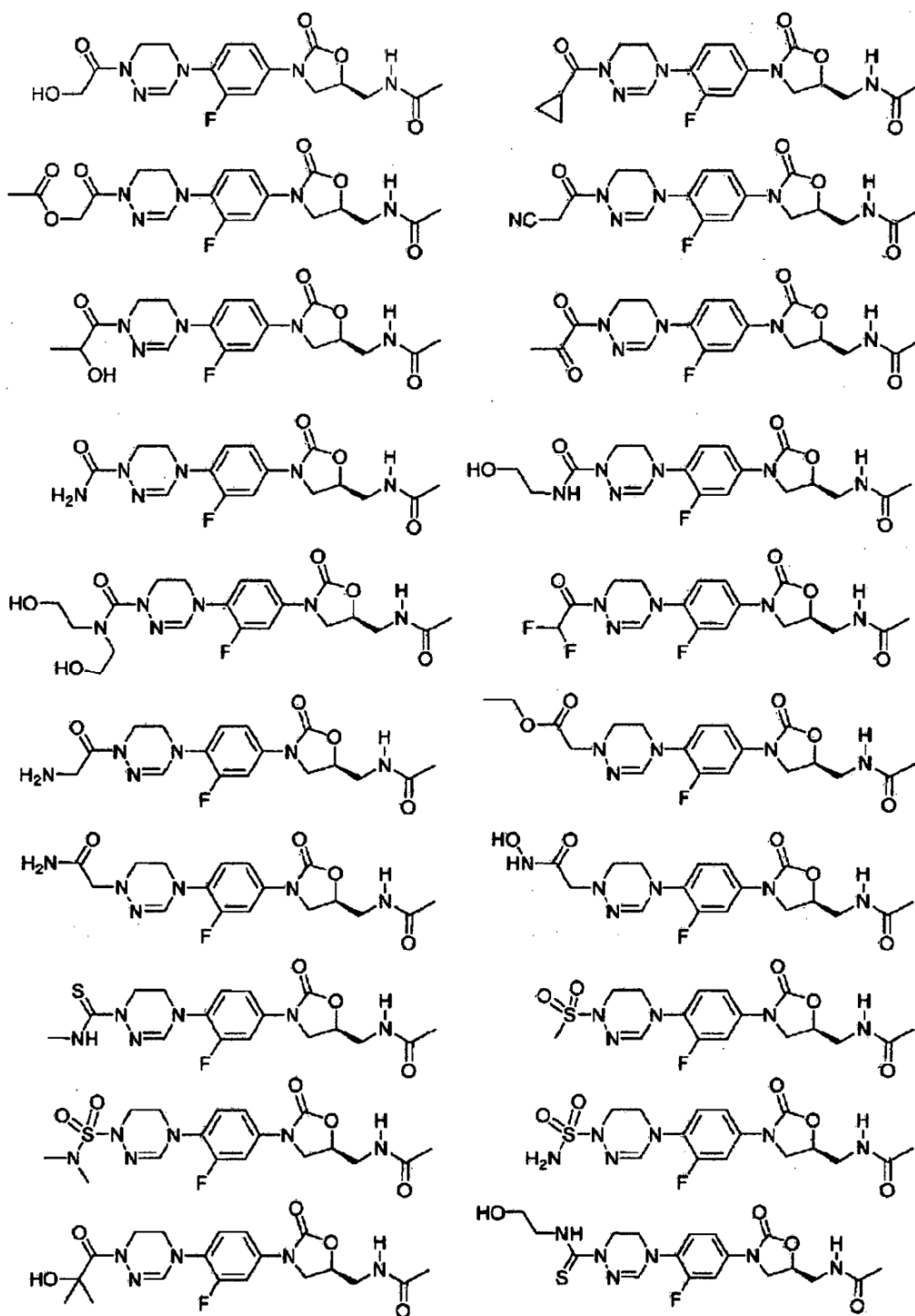
20  $R_5$  y  $R_6$  representan, de forma independiente, hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ); y

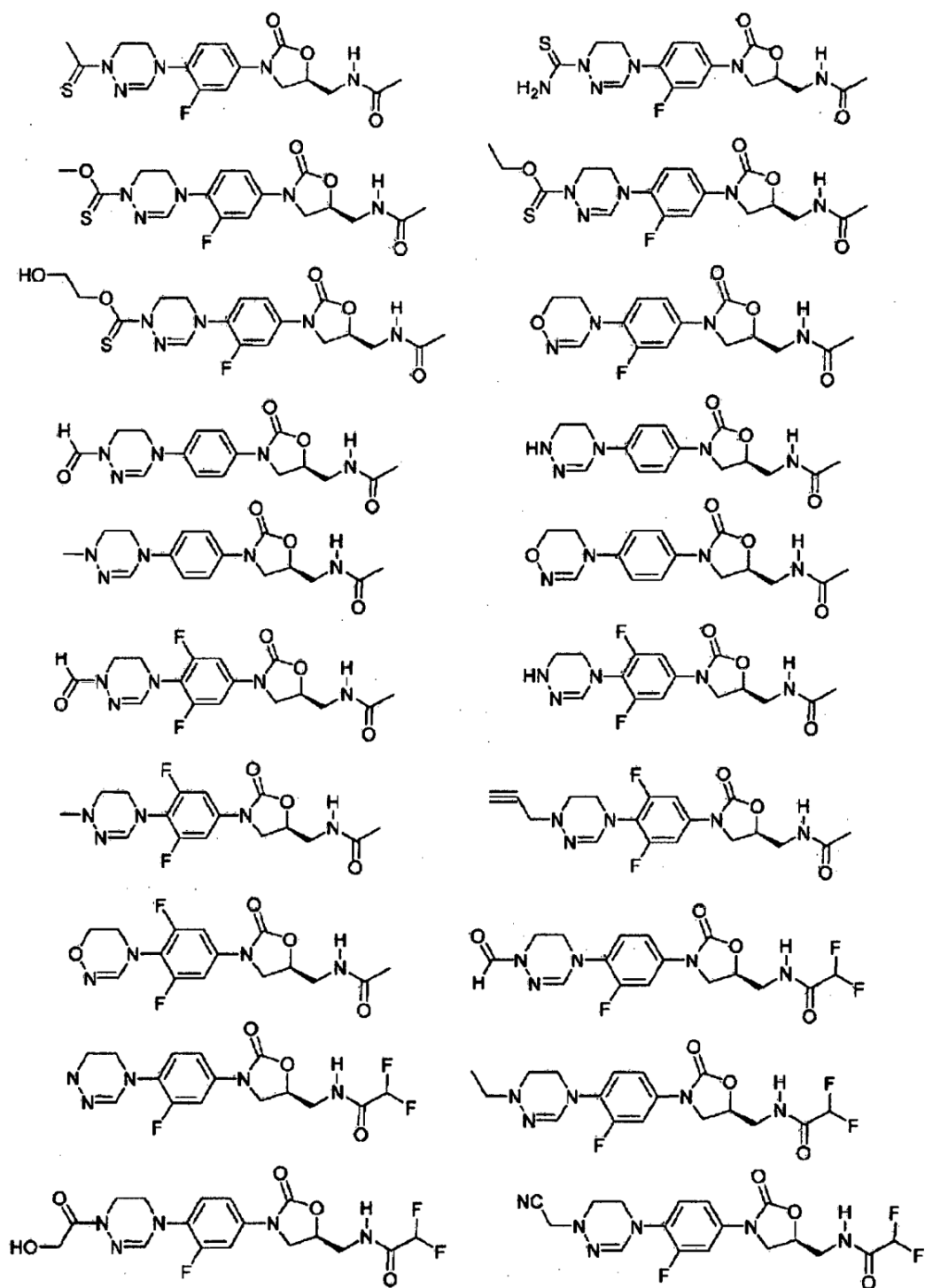
el alquilo de  $R_3$  a  $R_6$  puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, alquil ( $C_1-C_6$ )carboniloxi y amino.

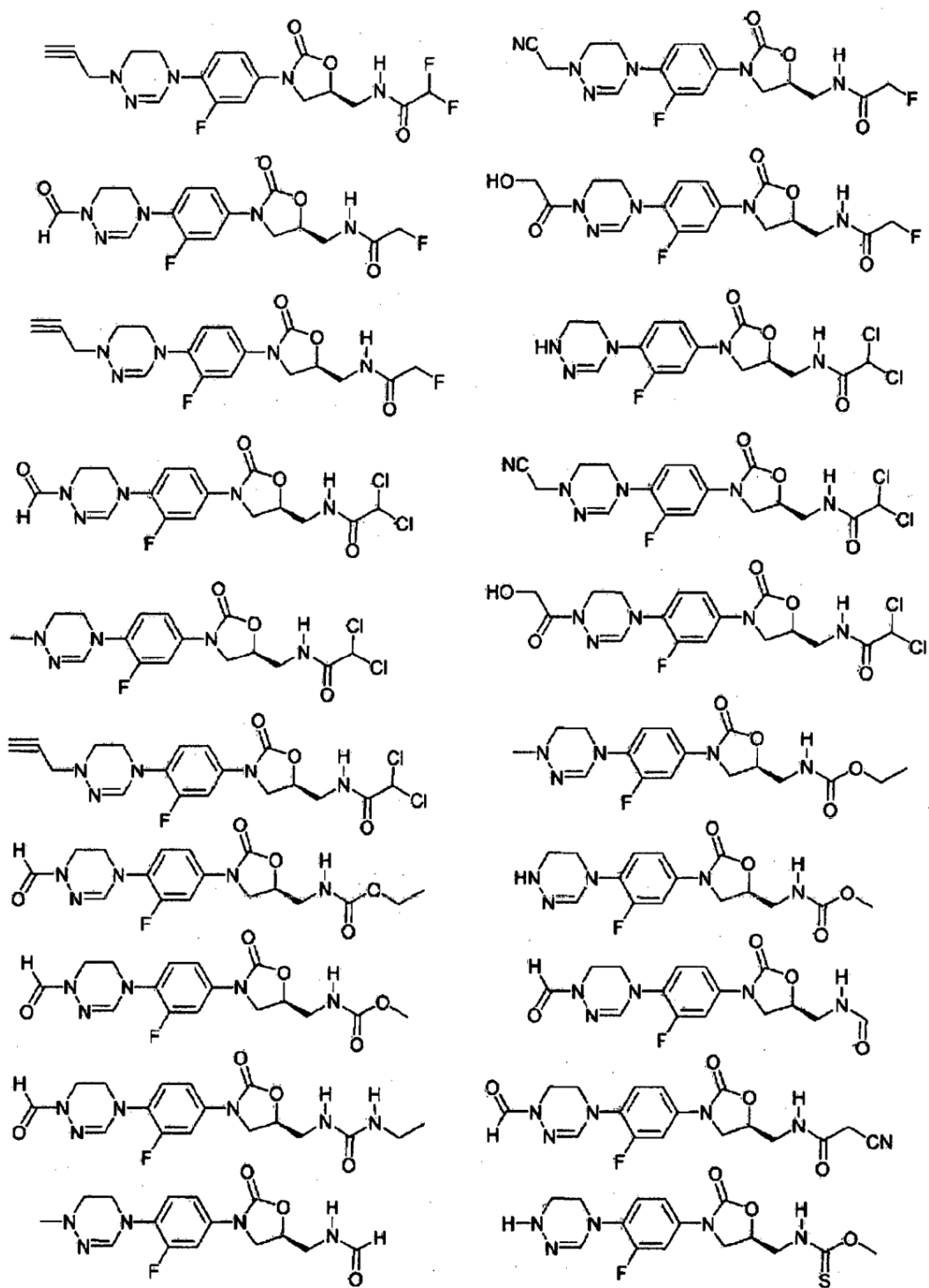
Ejemplos de los nuevos derivados de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes compuestos, aunque el ámbito de la presente invención no está limitado a los mismos:

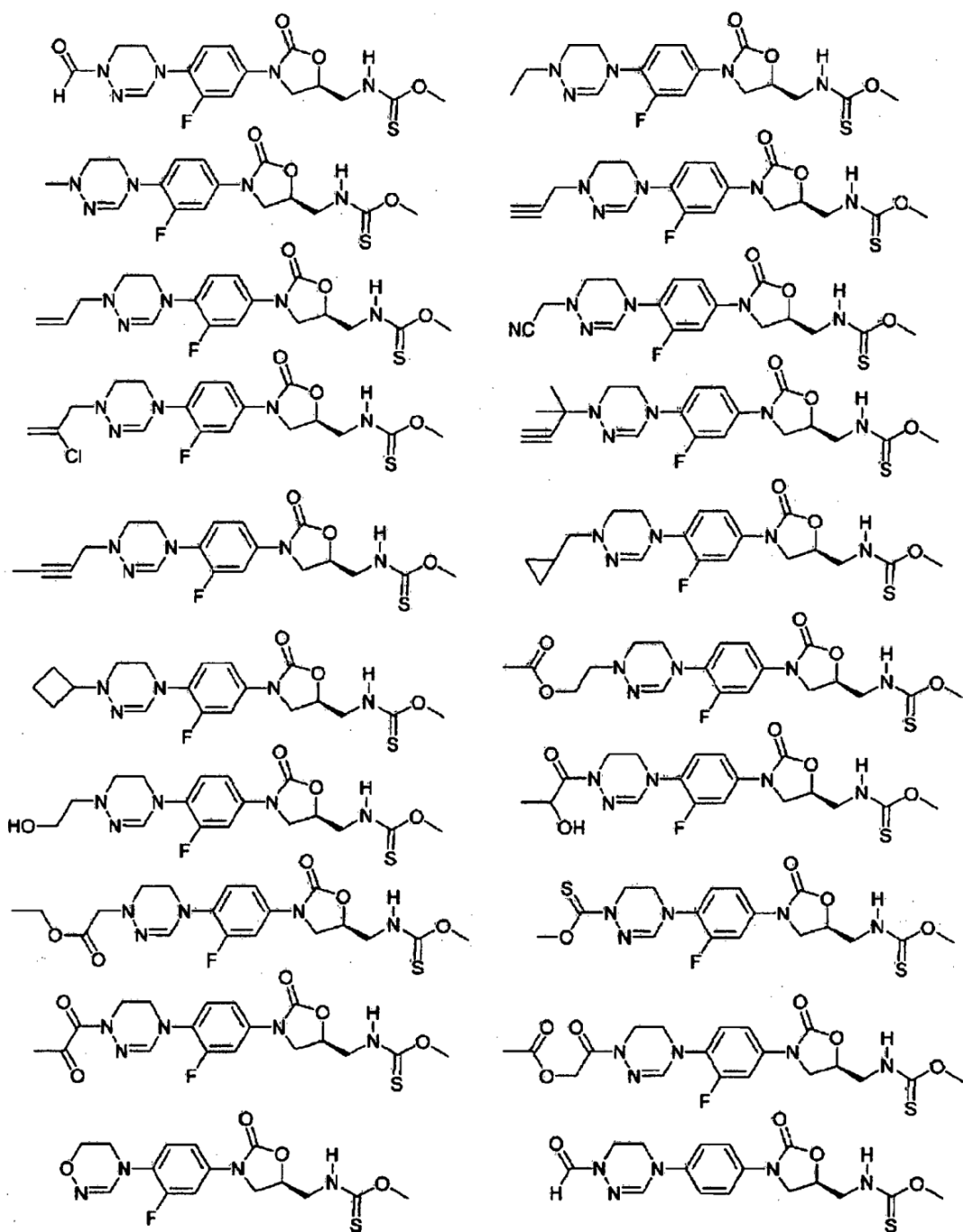


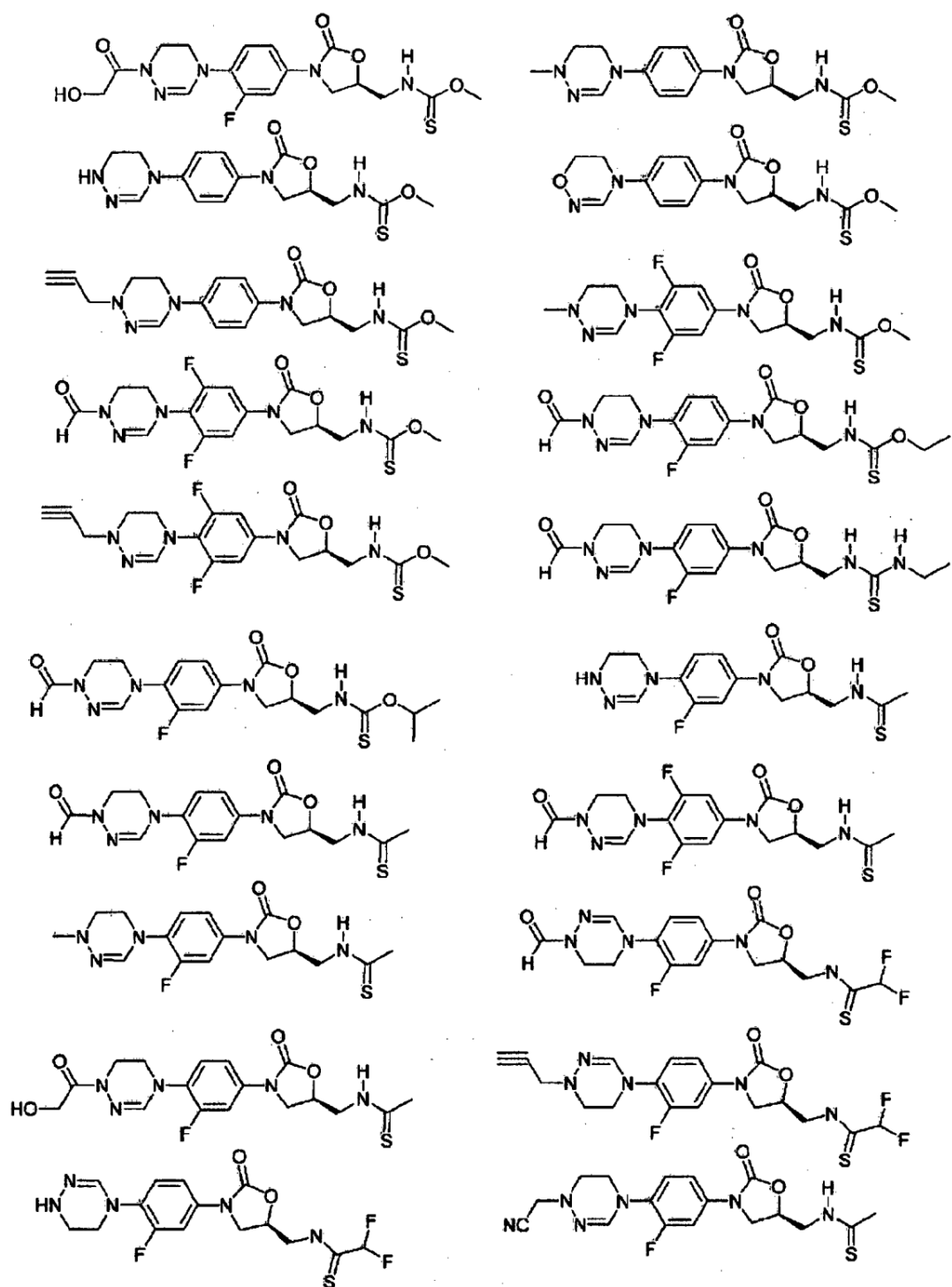


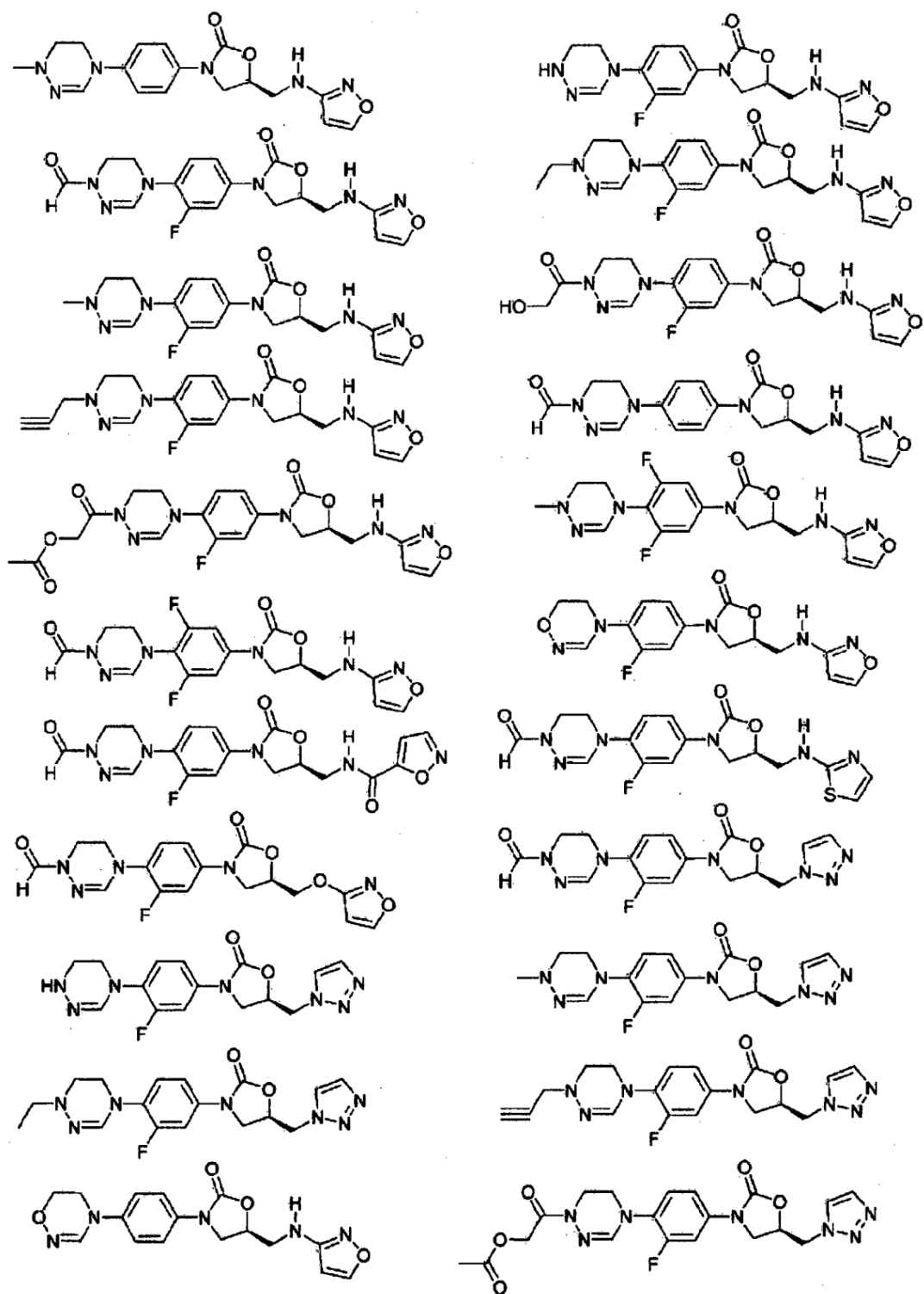


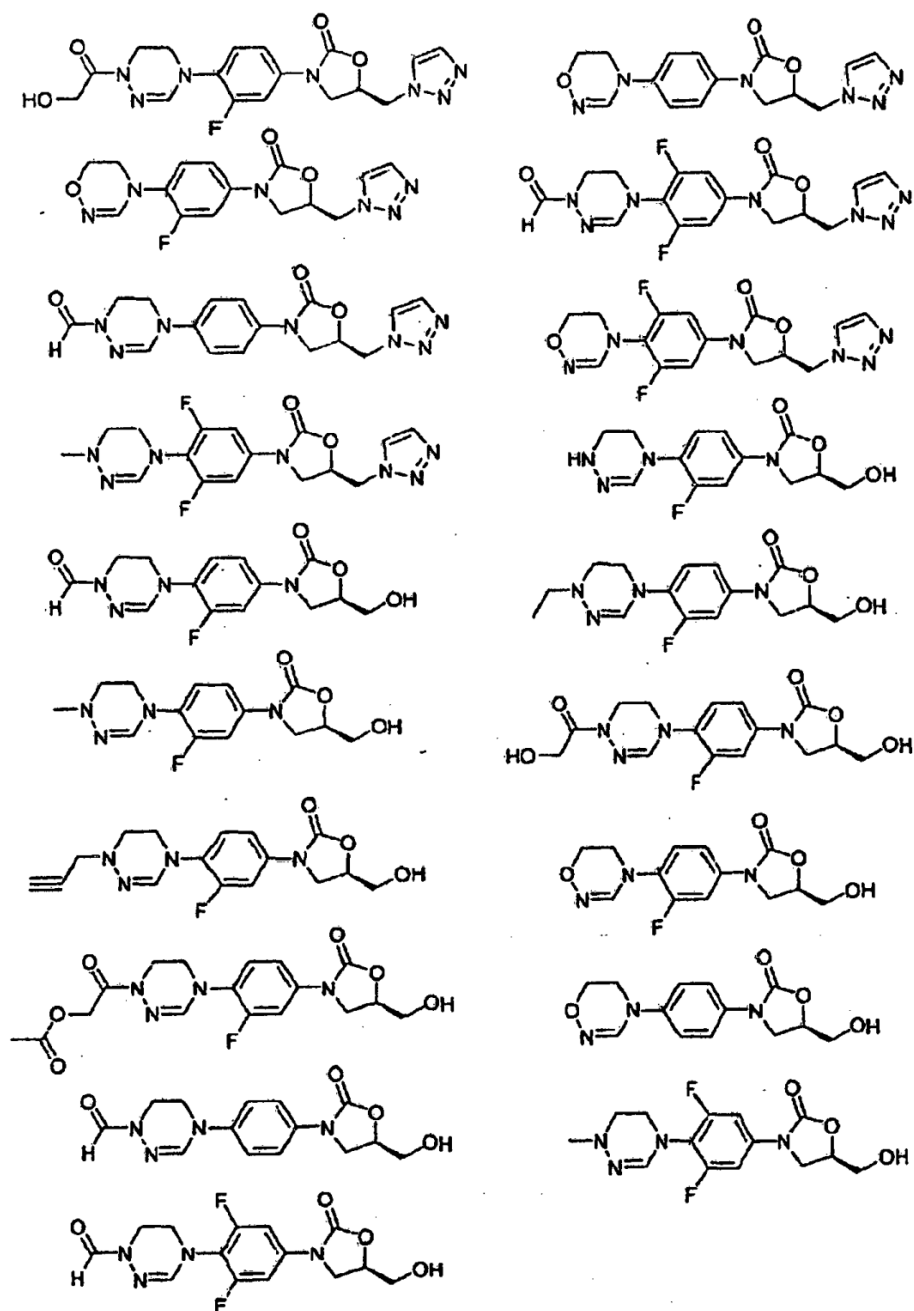












Los derivados de oxazolidinona novedosos de acuerdo con la presente invención tienen un grupo amidoxima cíclico o un grupo amidrazona cíclico y pueden prepararse en forma de ésteres hidrolizables *in vivo*, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables con el fin de mejorar la absorción en el cuerpo o potenciar la solubilidad. Por tanto, los ésteres hidrolizables *in vivo*, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

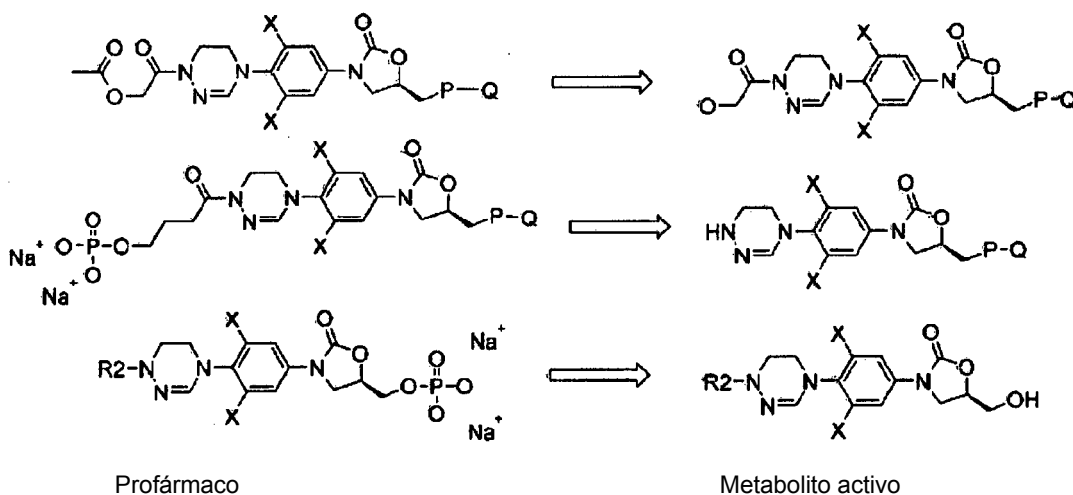
Los derivados de oxazolidinona novedosos de acuerdo con la presente invención pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos útiles para administración de los compuestos de la presente invención, e incluyen metanosulfonato, etanosulfonato, fumarato, succinato, clorhidrato, citrato, malato, tartrato y (menos preferentemente) bromhidrato, fosfato, sulfato y similares. Además, una sal básica adecuada incluye, por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio) o una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio o magnesio), una sal de amina orgánica (por ejemplo, trietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina y tris-(2-hidroxietil)amina), o un aminoácido (por ejemplo, N-metil-D-glutamina y lisina). Las sales pueden incluir uno o más cationes o aniones, dependiendo del número de grupos cargados y la valencia de los cationes o aniones correspondientes. Una sal básica farmacéuticamente aceptable preferente es una sal de sodio. Sin embargo, con el fin de facilitar la liberación de la sal durante la preparación, puede ser preferente una sal menos soluble en el

disolvente seleccionado.

El derivado de oxazolidinona de la presente invención puede estar presente en una forma solvatada, por ejemplo, como un hidrato, o en una forma no solvatada. Los solvatos de los derivados de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención incluyen todas las formas solvatadas farmacéuticamente activas.

- 5 Los derivados de oxazolidinona pueden administrarse en una forma de profármaco, que se transforma en el cuerpo de un ser humano o animal proporcionando el ingrediente activo de la presente invención. El profármaco puede formarse introduciendo un grupo o sustituyente adecuado capaz de modificar o mejorar el perfil físico y/o farmacéutico del compuesto principal. Ejemplos de los profármacos incluyen ésteres de los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que puedan hidrolizarse *in vivo*.
- 10 Se conocen en la técnica relacionada diversos tipos de formas profármaco. Por ejemplo, se hace referencia a:
- a) Design of Prodrugs, publicado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, páginas 309-396, publicado por K. Widder, y col. (Academic press, 1985);
  - b) A Textbook of Drug Design and Development, publicado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard páginas. 113-191 (1991);
  - 15 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
  - d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y
  - e) N. Kakeya, y col., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

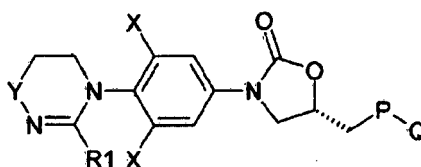
Ejemplos de los profármacos incluyen los siguientes compuestos.



- Como en los ejemplos anteriores, un grupo fosfonato o acetilo puede unirse al grupo hidroxilo, de modo que el profármaco se transforme en una forma activa después de su administración. De forma alternativa, puede unirse un aminoácido o puede prepararse una forma carbonato. La forma profármaco se usa fundamentalmente cuando la solubilidad es relativamente baja o la capacidad de absorción es baja. El uso del profármaco puede conducir a la mejora de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) y perfil farmacocinético, además de a potenciar la solubilidad y capacidad de absorción.
- 25

- El compuesto de la presente invención tiene un centro quiral crítico en la posición C-5 del anillo de oxazolidinona. Un diastereómero preferente del compuesto derivado de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención está representado por la Fórmula química 1. Al comparar con el epímero representado por la Fórmula química 1b, este presenta un mejor perfil de MAO.
- 30

[Fórmula química 1b]

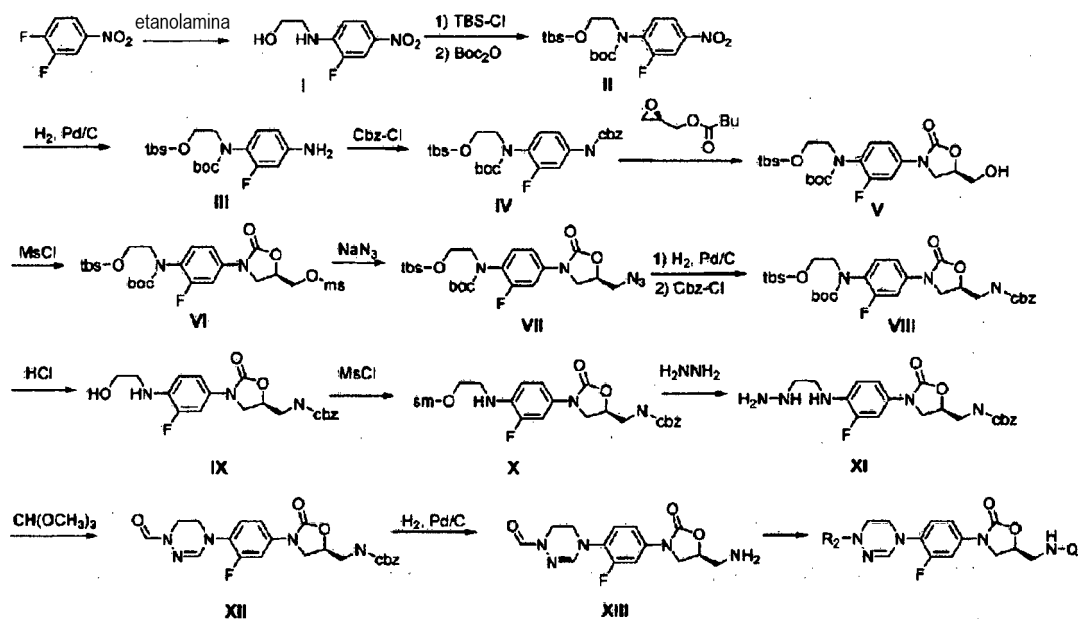




Cuando se usa una mezcla de epímeros con respecto al centro quiral de oxazolidinona, la cantidad puede controlarse considerando la proporción de los enantiómeros (o diastereómeros) con el fin de obtener un efecto farmacológico comparable al obtenido cuando se usa solo el isómero imagen especular.

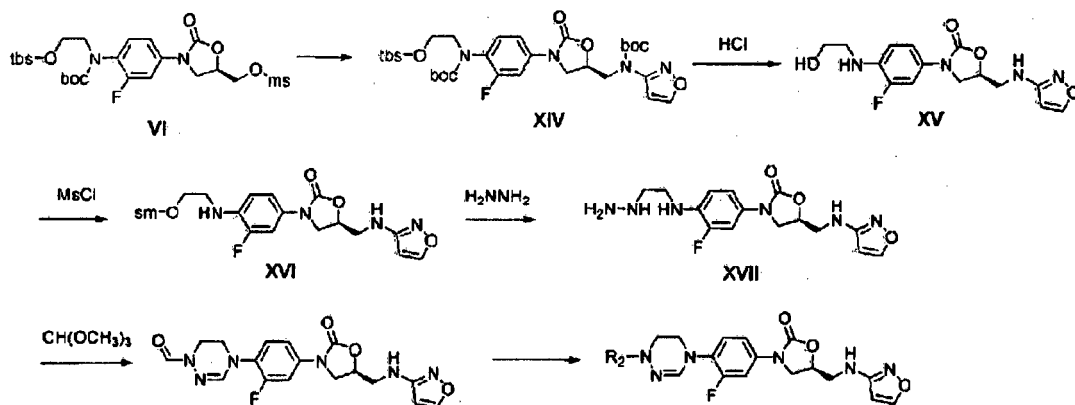
- Adicionalmente, algunos compuestos de la presente invención pueden tener un centro quiral diferente, dependiendo de sus sustituyentes. Todos los isómeros ópticos, diastereómeros y mezclas que tienen actividad antibacteriana están incluidos en el ámbito de la presente invención. El procedimiento de preparación de formas ópticamente activas (por ejemplo, recristalización, síntesis quiral, resolución enzimática, biotransformación o separación de mezclas por cromatografía) y el procedimiento de medida de la actividad antibacteriana son conocidos en la técnica relacionada.
- 5 Puesto que los compuestos representados por la Fórmula química 1 o las sales de los mismos pueden tautomerizarse, aunque en las fórmulas químicas o esquemas de reacción en la descripción solo se describe uno de los posibles tautómeros, la presente invención abarca todos los tautómeros que tengan actividad antibacteriana, y no queda limitada a la forma tautomérica descrita en las fórmulas químicas o esquemas de reacción.
- Adicionalmente, el compuesto de la presente invención puede presentar polimorfismo. Así, en la presente invención están incluidos todos los compuestos polimórficos que tengan actividad antibacteriana.
- 15 Los derivados de oxazolidinona novedosos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por procedimientos alternativos dependiendo de sus sustituyentes. Por ejemplo, estos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos ejemplificados por los Esquemas 1 a 6. Los procedimientos de preparación descritos en los Esquemas 1 a 6 son únicamente a título de ejemplo y pueden modificarse fácilmente por los expertos en la técnica dependiendo de los sustituyentes particulares. Por consiguiente, los procedimientos ejemplificados en los Esquemas 1 a 6 no limitan el procedimiento de preparación de los compuestos de oxazolidinona de la presente invención. A no ser que se indique de otro modo, las definiciones para los sustituyentes en los esquemas de reacción son las mismas que en la Fórmula química 1.
- 20 Los derivados de oxazolidinona de la Fórmula química 1 de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse por diferentes rutas, dependiendo de  $X_1$ ,  $X_2$ , Y, P y Q. Procedimientos de síntesis representativos en los casos en los que  $X_1$  es átomo de flúor (F) y  $X_2$  es átomo de hidrógeno (H) se ejemplifican en los Esquemas 1 a 5. Y, el caso en el que ambos  $X_1$  y  $X_2$  sean H o F se ejemplifica en el Esquema 6.
- 25 Para preparaciones de compuestos de amidrazona cíclica, siendo Y átomo de nitrógeno ( $N-R_2$ ), los procedimientos de síntesis en el caso en que P es NH se ejemplifican en los Esquemas 1 y 2, en el Esquema 3 se ejemplifica un procedimiento de síntesis en el caso en que P es un heterociclo aromático (por ejemplo, triazol) y, el caso en el que P es átomo de oxígeno (O) se ejemplifica en el Esquema 4. Además, en el Esquema 5 se ejemplifica un procedimiento de síntesis de compuestos de amidoxima cíclica, en el que Y es O.
- 30 Haciendo referencia al Esquema 1, se hace reaccionar 3,4-difluoronitrobenceno con etanolamina para dar el Compuesto I. Después de proteger el alcohol y los grupos amino con (*t*-butildimetilsililo (TBS) y *terc*-butiloxicarbonilo (boc) secuencialmente (Compuesto II), el grupo nitro se reduce a amina usando Pd/C (Compuesto III). El grupo benciloxicarbonilo (cbz) se usa usando cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) para sintetizar el Compuesto IV. El Compuesto IV se hace reaccionar con butirato de (*R*)-glicidilo y *n*-butil litio (*n*-BuLi) para sintetizar el Compuesto quiral V. El Compuesto V se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo (Ms-Cl) (Compuesto VI), y seguidamente con azida de sodio ( $NaN_3$ ) (Compuesto VII). Después de convertir el grupo azida en amina usando Pd/C bajo hidrógeno gas, se une un grupo cbz usando Cbz-Cl para sintetizar el Compuesto VIII. El Compuesto VIII se trata con ácido clorhídrico para retirar los grupos protectores (boc y tbs) para dar el Compuesto IX, que se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo (Ms-Cl) para sintetizar el Compuesto X. La reacción del Compuesto X con hidrazina seguida por la reacción con ortoformiato de trimetilo da un Compuesto XII de amidrazona cíclica. Después de retirar el grupo cbz del Compuesto XII (Compuesto XIII), pueden introducirse una diversidad de grupos Q en el mismo. Además, después de retirar el grupo formilo, pueden introducirse una diversidad de grupos  $R_2$ . Ejemplos
- 45 específicos se describen en los compuestos de preparación.

[Esquema 1]



Haciendo referencia al Esquema 2, el caso en el que Q es un heterociclo aromático sin grupo carbonilo, los grupos P y Q se introducen primero en el Compuesto VI. En el Esquema 2 se ejemplifica una reacción con aminoisoxazol. El Compuesto VI se hace reaccionar con aminoisoxazol con el grupo amino protegido con boc para sintetizar el Compuesto XIV. La retirada de los grupos boc y tbs usando ácido clorhídrico da el Compuesto XV, por mesilación seguida por reacción con Compuesto XVII generado con hidrazina, que se hace reaccionar con ortoformiato de trimetilo para sintetizar el compuesto de amidrazona cíclica. Después de retirar el grupo formilo, se introducen una diversidad de grupos R<sub>2</sub>. Ejemplos específicos se describen en los compuestos de preparación.

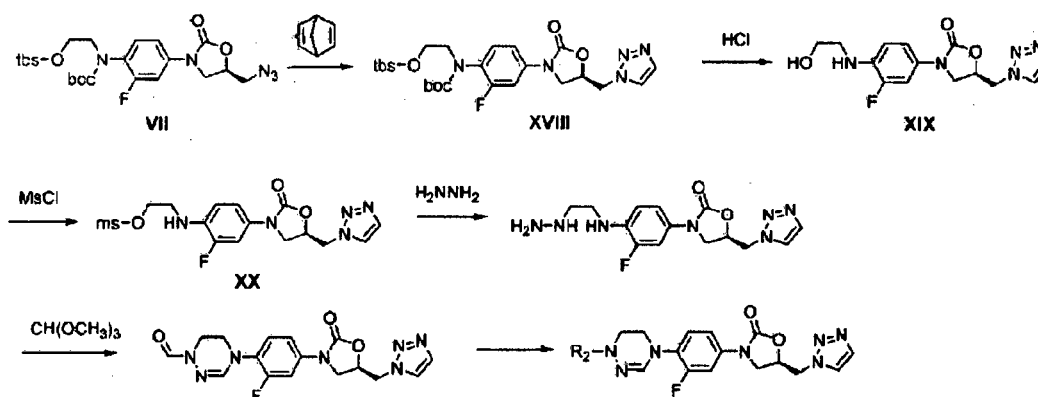
[Esquema 2]



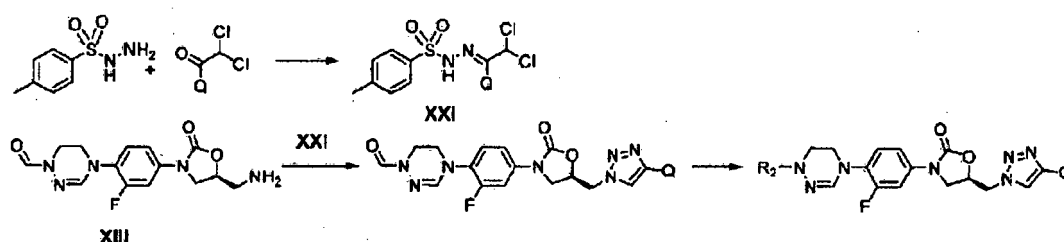
Haciendo referencia al Esquema 3, el caso en el que P es un heterociclo aromático se subdivide en 1) cuando Q es H y 2) cuando Q es un sustituyente distinto de H. En primer lugar, para un compuesto en el que Q es H, se hace reaccionar un compuesto de azido (Compuesto VII) con 2,5-norbornadieno para sintetizar un compuesto de triazol (Compuesto XVIII). La retirada de los grupos boc y tbs usando ácido clorhídrico da el Compuesto XIX. El tratamiento de mesilación (Compuesto XX) con hidrazina seguido por ortoformiato de trimetilo da un compuesto de amidrazona cíclica. Los compuestos en los que Q es un sustituyente distinto de H pueden prepararse como sigue; se prepara un Compuesto XXI de diclorotil hidrazona haciendo reaccionar tosilhidrazida y cloruro de ácido como se muestra. La reacción de la amina XIII y tosilhidrazona XXI da un intermedio de amidrazona cíclica que, después de retirar el grupo formilo, se derivatiza con una diversidad de grupos R<sub>2</sub>. Ejemplos específicos se describen en los compuestos de preparación.

[Esquema 3]

1) Q = H

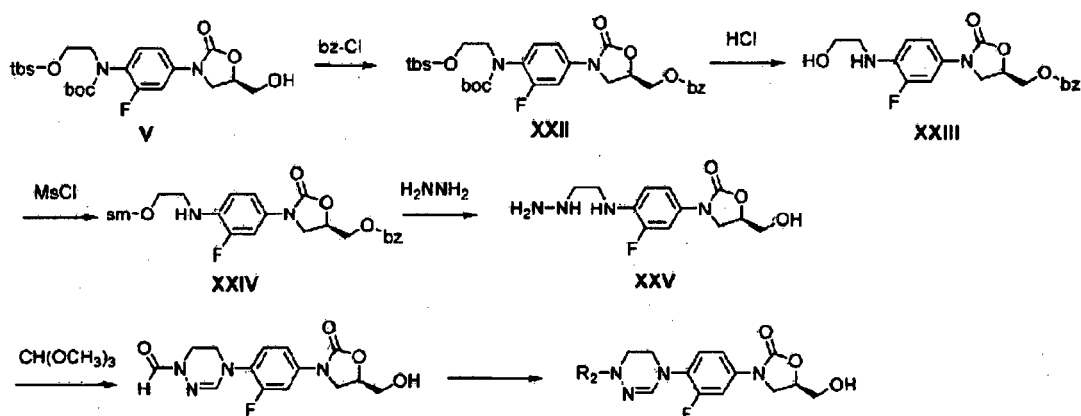


2) Q= alquilo



El caso en el que P es átomo de oxígeno (O) y Q es H se ejemplifica en el Esquema 4. Se puede sintetizar de acuerdo con el Esquema 2 un compuesto en el que P es O y Q es un heterociclo aromático. Para un compuesto en el que Q es H, la protección del grupo alcohol del Compuesto V con benzoilo da el Compuesto XXII. La retirada de los grupos protectores boc y tbs usando ácido clorhídrico (Compuesto XXIII) y la mesilación da el Compuesto XXIV, que se hace reaccionar con hidrazina para dar el Compuesto XXV. Durante la reacción con hidrazina, se encuentra que el grupo benzoilo se ha retirado. El compuesto de hidrazina se hace reaccionar con ortoformiato de trimetilo para sintetizar un compuesto de amidoxima cíclica. Después de retirar el grupo formilo, se introducen una diversidad de grupos R<sub>2</sub>. Ejemplos específicos se describen en los compuestos de preparación.

[Esquema 4]



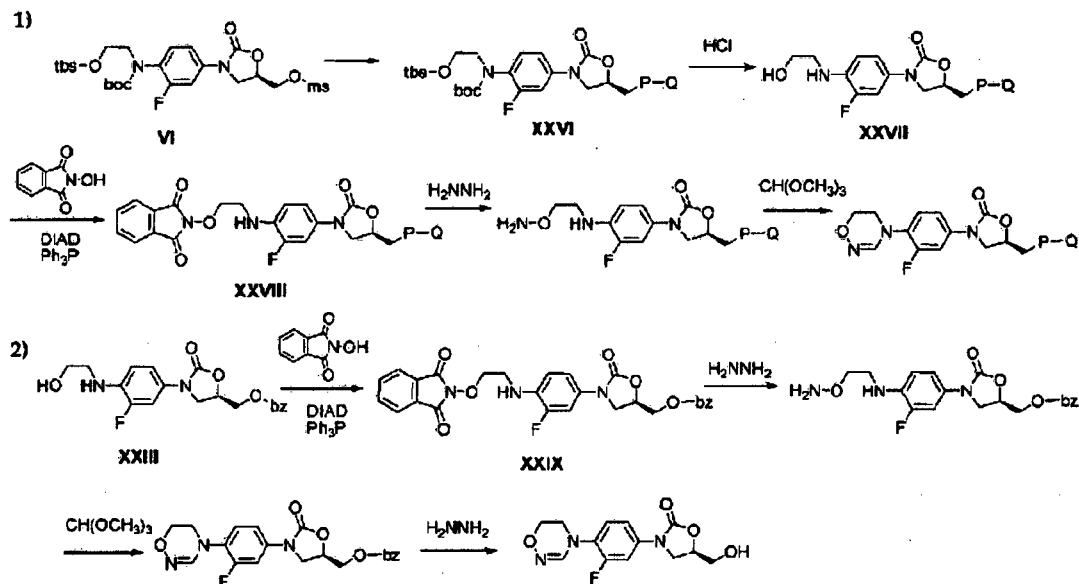
En el Esquema 5 se ejemplifica un procedimiento de síntesis de un compuesto de amidoxima cíclica en el que Y es O. Dependiendo de si P-Q es OH o no, los casos se subdividen en 1) y 2).

1) A no ser que P-Q sea OH, se introducen grupos P y Q en el Compuesto VI de acuerdo con los Esquemas 1 a 4 para sintetizar el Compuesto XXVI, que se trata con ácido clorhídrico para retirar los grupos boc y tbs proporcionando el Compuesto XXVII. El Compuesto XXVII se somete a condiciones de Mitsunobu con hidroxifalimida obteniendo el **Compuesto** XXVIII. La retirada de la falimida usando hidrazina seguido por la reacción con ortoformiato de trimetilo da un compuesto de amidoxima cíclica.

2) Cuando P-Q es OH, el grupo alcohol de la parte de oxazolidinona debe protegerse con un grupo benzoilo (Compuesto XXIII). La reacción de Mitsunobu con hidroxifalimida da el Compuesto XXIX. La retirada de la falimida usando hidrazina seguido de reacción con ortoformiato de trimetilo da un compuesto de amidoxima

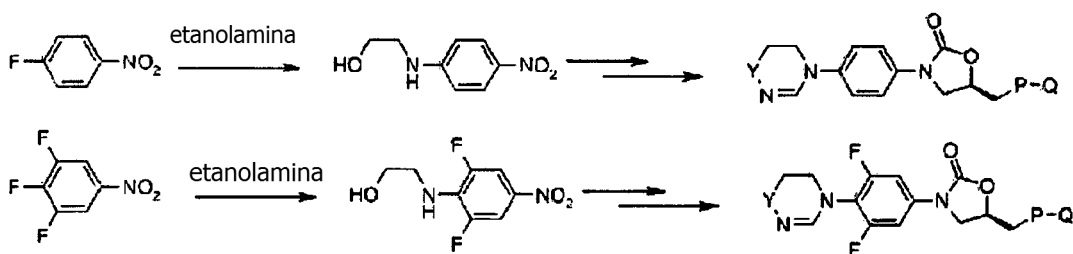
cíclica. De nuevo, el grupo benzoilo se retira durante la reacción de hidrazina. También puede obtenerse un compuesto de amidoxima cíclica por reacción con ortoformiato de trimetilo.

[Esquema 5]



- 5 Los casos en los que  $X_1$  es F y  $X_2$  es H se describieron en los Esquemas 1 a 5. Haciendo referencia al Esquema 6, puede sintetizarse un compuesto en el que ambos  $X_1$  y  $X_2$  son H o F del mismo modo que en los Esquemas 1 a 5, la única diferencia es que como material de partida se usa 4-fluoronitrobenzénico o 3,4,5-trifluoronitrobenzénico.

[Esquema 6]



- 10 Las composiciones de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para administración oral (por ejemplo, comprimido, pastilla, cápsula dura o blanda, suspensión acuosa u oleosa, emulsión, polvo o gránulos dispersables, jarabe o elixir), en una forma adecuada para administración tópica (por ejemplo, crema, pomada, gel, solución acuosa u oleosa o suspensión), en una forma adecuada para administración ocular, en una forma adecuada para administración por inhalación (por ejemplo, polvo finamente dividido o aerosol líquido), en una forma adecuada para insuflar (por ejemplo, polvo finamente dividido), o en una forma adecuada para administración parenteral (por ejemplo, solución acuosa u oleosa estéril para inyección intravenosa, subcutánea, sublingual o intramuscular, o supositorio rectal).

Además de los compuestos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender adicionalmente (es decir, formulados junto con ellas) uno o más fármacos conocidos seleccionados de agentes antibacterianos clínicamente útiles (por ejemplo,  $\beta$ -lactamas, macrólidos, quinolonas o aminoglucósidos) y agentes antiinflamatorios (por ejemplo, antifúngicos triazol o anfotericina), o pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos conocidos. Las composiciones pueden comprender además carbapenem, por ejemplo, meropenem o imipenem, para potenciar el efecto terapéutico. Además, los compuestos de la presente invención pueden formularse junto con, o administrarse en combinación con un producto bactericida/proteína que aumente la permeabilidad o un inhibidor de la bomba de salida, con el fin de aumentar la actividad frente a bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes a antibióticos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse junto con, o administrarse en combinación con vitaminas, por ejemplo, vitamina B, tal como vitamina B2, vitamina B6 o vitamina B12, y ácido fólico. Además, los compuestos de la presente invención pueden formularse junto con, o administrarse en combinación con un inhibidor

de ciclooxigenasa (COX), en particular, un inhibidor de COX-2. Además, los compuestos de la presente invención pueden formularse junto con, o administrarse en combinación con un agente antibacteriano activo contra bacterias Gram-positivas o bacterias Gram-negativas.

5 Las composiciones de la presente invención pueden prepararse usando un excipiente farmacéutico conocido usado habitualmente. En consecuencia, una composición destinada para administración oral pueden comprender, por ejemplo, uno o más colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o antisépticos. De preferencia, una composición farmacéutica para administración intravenosa puede comprender (por ejemplo, con el fin de potenciar la estabilidad), bactericidas, antioxidantes, agentes reductores o secuestrantes adecuados.

10 Una composición para administración oral puede estar en forma de cápsula de gelatina dura preparada mezclando el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsula de gelatina blanda mezclando el ingrediente activo con agua o aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

15 Una suspensión acuosa comprende en general uno o más agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma arábica, o agentes de dispersión o humectantes, por ejemplo, lecitina, producto de condensación de óxido de alquileno con ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), producto de condensación de óxido de etileno con alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, producto de condensación de óxido de etileno con carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, éster parcial derivado de ácido graso y hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol, 20 producto de condensación de óxido de etileno con éster parcial derivado de ácido graso y anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán, además del ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido. La suspensión acuosa puede comprender además uno o más antisépticos (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes, aromatizantes y/o edulcorantes (por ejemplo, sacarosa, sacarina o aspartamo).

25 Puede prepararse una suspensión oleosa suspendiendo el ingrediente activo en aceite vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o aceite mineral (por ejemplo, parafina líquida). La suspensión oleosa puede comprender además un espesante, por ejemplo, cera de abejas, cera de parafina o alcohol cetílico. Además, el edulcorante o aromatizante antes citados pueden añadirse para proporcionar una composición para administración oral sabrosa. La composición puede conservarse mediante la adición de un 30 antioxidante tal como ácido ascórbico.

Un polvo o granulado dispersable adecuado para preparar una suspensión acuosa añadiendo agua al mismo comprende, además del ingrediente activo, un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más antisépticos. Ejemplos de agentes de dispersión o humectantes adecuados se han descrito en lo que antecede. También puede comprender un excipiente adicional tal como un edulcorante, un aromatizante y un colorante.

35 Información adicional acerca de formulaciones puede encontrarse en el Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990.

40 La cantidad del ingrediente activo mezclada con uno o más excipientes para preparar una formulación monodosis puede variar, naturalmente, dependiendo del sujeto que la necesita y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación para administración oral a un ser humano puede comprender, en general, 50 mg a 5 g del compuesto ingrediente activo junto con una cantidad adecuada de excipiente (El contenido puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 % tomando como base el peso total de la composición). En general, una formulación monodosis comprenderá de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2 g del ingrediente activo. Información adicional acerca de la vía de administración y la pauta de administración puede encontrarse en el 45 Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990.

Una composición farmacéutica adecuada de la presente invención es una formulación monodosis adecuada para administración oral, por ejemplo, un comprimido o cápsula que comprenda 0,1 mg a 1 g, preferentemente 100 mg a 1 g, del compuesto de la presente invención. En especial, es preferible un comprimido o cápsula que comprende 50 mg a 800 mg del compuesto de la presente invención.

50 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser una formulación adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, por ejemplo, una inyección que comprende 0,1 % p/v a 50 % p/v (1 mg/ml a 500 mg/ml) del compuesto de la presente invención.

55 A cada paciente, el compuesto de la presente invención puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular, por ejemplo, en una dosis de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg por día. La composición correspondiente se administra de una a cuatro veces al día. En otra realización, el compuesto de la presente invención se administra en una dosis de 1 mg/kg a 20 mg/kg por día. Una dosis para administración intravenosa, subcutánea o intramuscular puede ser proporcionada por una inyección intramuscular rápida. De forma alternativa, una dosis para administración intravenosa puede ser una inyección continua durante un período de tiempo. Además, puede

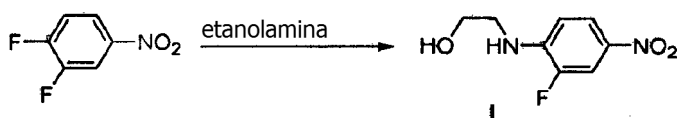
administrarse a cada paciente una dosis diaria única para administración oral, que sea aproximadamente equivalente a una dosis diaria única para administración parenteral. La composición correspondiente se administra de una a cuatro veces al día.

- 5 Cuando se compara con linezolid comercializado en la actualidad por Pfizer, los derivados de oxazolidinona de la presente invención presentan actividad antibacteriana contra varias bacterias resistentes a antibióticos ya existentes, incluyendo bacterias Gram-positivas tales como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, etc. y bacterias Gram-negativas tales como *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, etc., en particular, actividad antibacteriana excelente contra *Enterococcus faecalis* resistente a linezolid, en concentraciones mucho menores.

#### Modo de llevar a cabo la invención

- 10 Los ejemplos y experimentos se describirán ahora. Sin embargo, los siguientes ejemplos y experimentos tienen únicamente fines ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

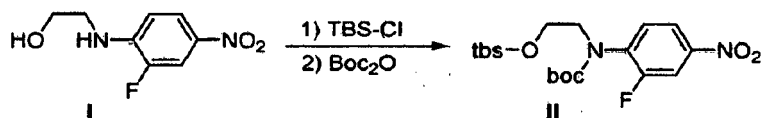
#### [Ejemplo de preparación 1] Preparación del compuesto I



- 15 Después de disolver 3,4-difluoronitrobenceno (158 g, 0,99 mol) en acetonitrilo (800 ml) y añadir etanolamina (117 g, 1,9 mol), la mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se trituró con éter dietílico y se filtró obteniendo el **Compuesto I** (199 g, 0,99 mol, 100 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,97 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 7,87 (dd, 1H,  $J_1 = 11,6$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 6,65 (t, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 5,10-4,87 (s ancho, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H).

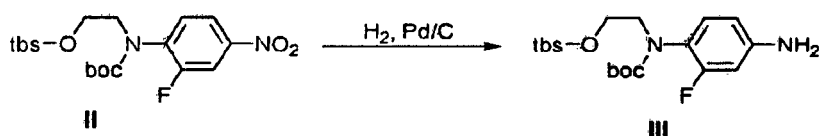
- 20 [Ejemplo de preparación 2] Preparación del compuesto II



- 25 El **Compuesto I** (100 g, 0,5 mol), cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBS-Cl, 97 g, 0,65 mol) e imidazol (51 g, 0,75 mol) se disolvieron en diclorometano (700 ml) a 0 °C y se agitó durante una noche después de calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5 N, se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo de forma cuantitativa un compuesto con un grupo tbs unido al alcohol. Este compuesto se disolvió en THF (500 ml) y se añadieron 1,2 equivalentes de  $\text{Boc}_2\text{O}$  y 0,1 equivalente de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadió amoníaco acuoso (30 ml). Después de agitar durante 20 minutos, la solución se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió de nuevo en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con HCl 0,5 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto II**.

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  8,06-7,98 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H,  $J_1 = 10,2$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,57 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 3,80 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 3,73 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 1,42 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

#### [Ejemplo de preparación 3] Preparación del compuesto III

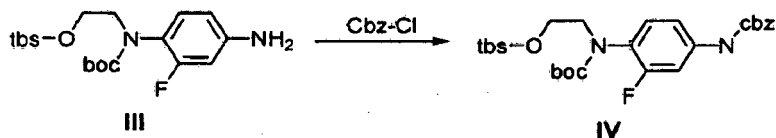


El **Compuesto II** (92 g, 0,22 mol) se disolvió en metanol (600 ml) y se agitó durante 4 horas bajo un globo de hidrógeno después de añadir Pd/C (6 g). La mezcla de reacción se filtró usando celite y se concentró a presión

reducida obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto III** (86 g) como un aceite incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  6,99 (t, 1H,  $J = 12,0$  Hz), 6,44-6,30 (m, 2H), 3,81-3,63 (m, 4H), 3,63-3,52 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

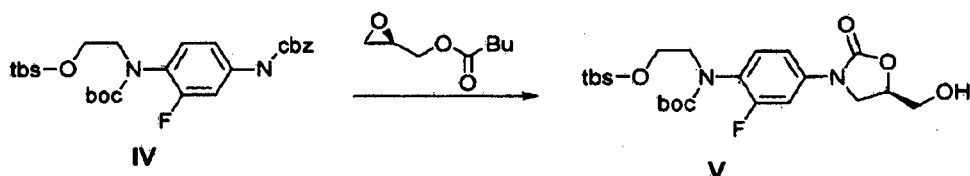
#### [Ejemplo de preparación 4] Preparación del compuesto IV



El **Compuesto III** (86 g, 0,22 mol) se disolvió en diclorometano (300 ml). Después de añadir solución acuosa 1 N de NaOH acuoso (300 ml), se añadió lentamente, gota a gota, mientras se agitaba cloruro de bencilo (Cbz-Cl, 38 ml, 0,27 mol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto IV** (116 g) como un aceite amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,44-7,32 (m, 6H), 7,18 (t, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,96 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,84-6,66 (s ancho, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,82-3,63 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

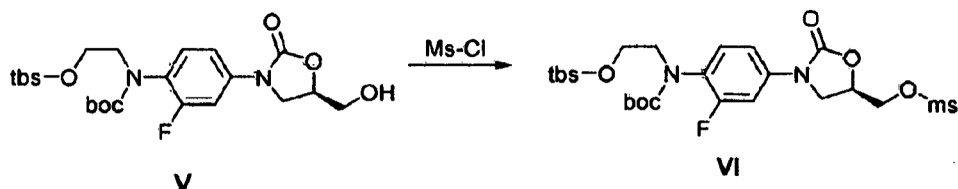
#### [Ejemplo de preparación 5] Preparación del compuesto V



El **Compuesto IV** (116 g, 0,22 mol) se disolvió en THF (400 ml) y se agitó durante 20 minutos después de añadir lentamente *n*-butil litio (solución 2,5 M en *n*-hexano, 90 ml, 0,23 mol) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de añadir butirato de (*R*)-glicidilo (31,5 ml, 0,23 mol), seguido por agitación durante 3 horas mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente, la solución se ajustó a pH ~6 con solución acuosa de cloruro de amonio y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en solución de acetato de etilo al 80 %/hexano, se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se separó por cromatografía en columna usando solución de acetato de etilo al 40 %/hexano obteniendo el **Compuesto V** (45 g, 0,093 mol, 42 %) como un aceite incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,48 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,36 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

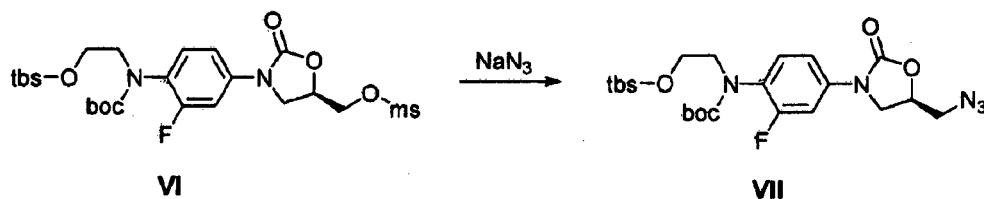
#### [Ejemplo de preparación 6] Preparación del compuesto VI



El **Compuesto V** (45 g, 0,093 mol) se disolvió en diclorometano (300 ml) y se agitó durante 20 minutos después de añadir secuencialmente trietilamina (26 ml, 0,186 mol) y cloruro de metanosulfonilo (MsCl, 10,9 ml, 0,14 mol) gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ . Después de calentar hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora, la solución se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con HCl 0,5 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo el **Compuesto VI** (50 g, 0,089 mol, 96 %) como un aceite amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (dd, 1H,  $J_1 = 11,6$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

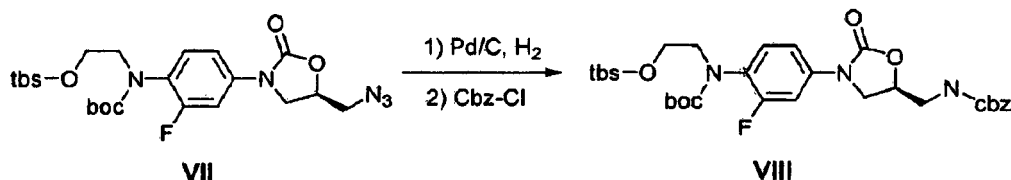
## [Ejemplo de preparación 7] Preparación del compuesto VII



El **Compuesto VI** (50 g, 0,089 mol) se disolvió en DMF (200 ml) y se agitó durante 3 horas a 80 °C después de añadir NaN<sub>3</sub> (7,16 g, 0,11 mol). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto VII** (47 g, 0,089 mol) como un sólido oleoso incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,4 Hz) 7,30 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,36 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

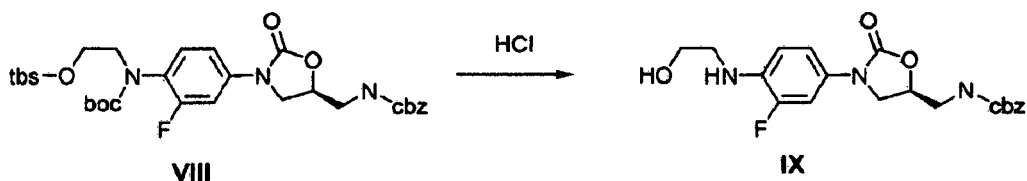
## [Ejemplo de preparación 8] Preparación del compuesto VIII



El **Compuesto VII** (47 g, 0,089 mol) se disolvió en metanol (400 ml) y se agitó durante 4 horas bajo un globo de hidrógeno después de añadir Pd/C (3,5 g). La solución se filtró con celite y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en diclorometano (130 ml) y, después de añadir solución acuosa 1 N de NaOH acuoso (130 ml), se añadió lentamente, gota a gota, mientras se agitaba Cbz-Cl (15,5 ml, 0,11 mol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna usando solución de acetato de etilo al 20 %/hexano obteniendo el **Compuesto VIII** (50,5 g, 0,082 mol, 92 %) como un aceite amarillo claro.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,43 (m, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,31 (s, 6H), 7,11 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,01 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 3,76-3,50 (en, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

## [Ejemplo de preparación 9] Preparación del compuesto IX

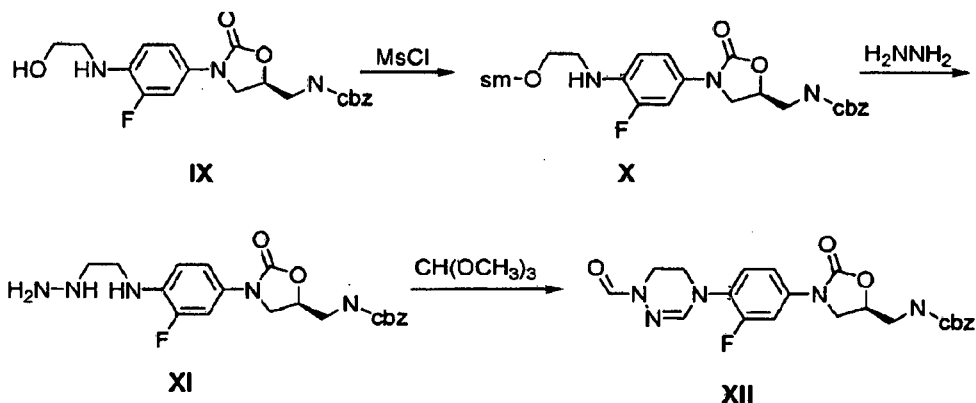


El **Compuesto VIII** (50,5 g, 0,082 mol) se disolvió en diclorometano (100 ml), se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente después de añadir solución 4 N de HCl en dioxano (130 ml) y se concentró a presión reducida obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto IX** (36 g, 0,082 mol) como un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,69 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32 (s, 6H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,88 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz), 5,03 (s, 2H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H).

## [Ejemplo de preparación 10] Preparación del compuesto XII





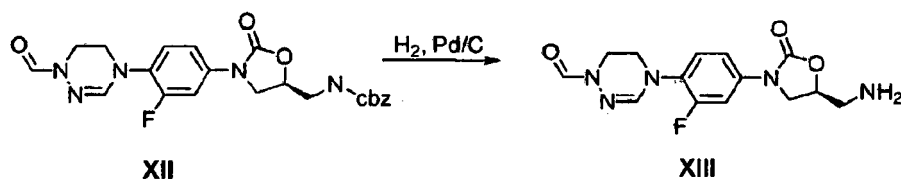
El **Compuesto IX** (36 g, 0,082 mol) se disolvió en diclorometano (300 ml) y se agitó durante 10 minutos después de añadir lentamente trietilamina (34,5 m, 0,245 mol) y cloruro de metanosulfonilo (MsCl, 9,5 ml, 0,123 mol) secuencialmente a 0 °C gota a gota. La solución se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con dietil éter como disolvente y se filtró obteniendo el **Compuesto X** (30,5 g, 0,063 mol, 77 %) como un sólido blanco.

El **Compuesto X** (20 g, 0,042 mol) se añadió a etanol (100 ml) y se agitó durante 2 horas a 60 °C después de añadir hidrazina monohidrato ( $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 50 ml). La solución se concentró a presión reducida obteniendo el **Compuesto XI** (17,4 g, 0,042 mol) como un aceite.

El **Compuesto XI** (17,4 g, 0,042 mol) se añadió a ácido acético (200 ml) y se llevó a reflujo durante 8 horas después de añadir ortoformiato de trimetilo (100 ml). La solución se destiló a presión reducida, se disolvió en diclorometano, se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se separó por cromatografía en columna usando solución de metanol al 5 % /diclorometano obteniendo el **Compuesto XII** (5,8 g, 0,013 mol, 31 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,52 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 6H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,27 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,97 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,70 (t,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H).

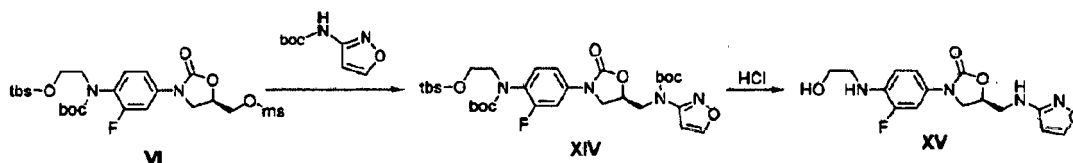
#### [Ejemplo de preparación 11] Preparación del compuesto XIII



El **Compuesto XII** (5 g, 0,011 mol) se disolvió en metanol (100 ml) y se agitó durante 4 horas bajo un globo de hidrógeno después de añadir Pd/C (0,5 g). La solución se filtró con celite y se concentró a presión reducida obteniendo el **Compuesto XIII** (3,2 g, 0,010 mol, 91 %) como un sólido oleoso.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 8,43 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,85 (t,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 3,70 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H).

#### [Ejemplo de preparación 12] Preparación del compuesto XV

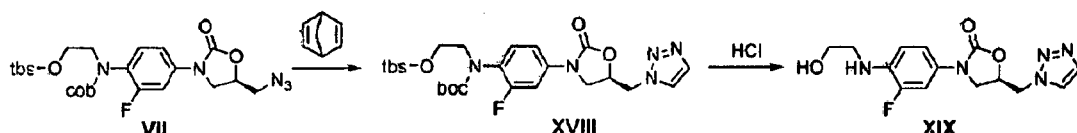


Se disolvió boc-3-aminoisoxazol (1,22g, 6,6 mmol) en DMF (40 ml) y se agitó durante 30 minutos después de añadir NaH al 50 % (0,32 g, 6,6 mmol). Después de añadir lentamente el **Compuesto VI** (3,6 g, 6,6 mmol) disuelto en DMF (10 ml) gota a gota, la solución se agitó a 80 °C durante 4 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo el **Compuesto XIV** (4,16 g, 6,4 mmol).

El **Compuesto XIV** (4,16 g, 6,4 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de añadir solución de HCl 4 N en dioxano (20 ml), se concentró a presión reducida, y se trituró con dietil éter como disolvente obteniendo el **Compuesto XV** (2,2 g, 6,2 mmol, 94 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,39 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J_1$  = 8,4 Hz,  $J_2$  = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (t,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 6,00 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,11 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,80-3,19 (m, 7H).

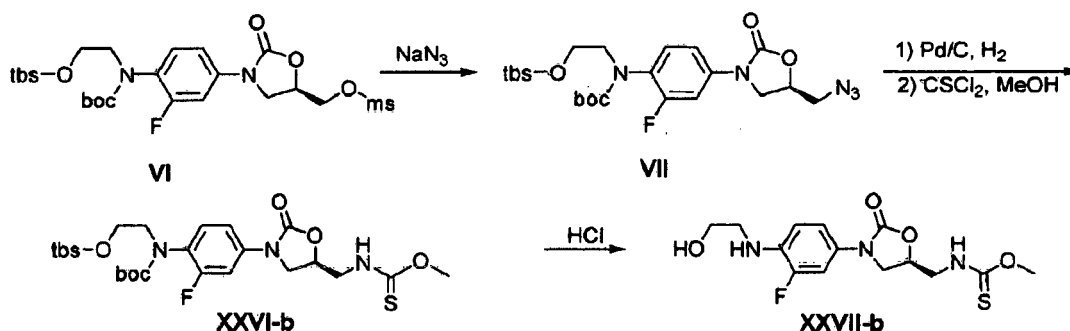
#### [Ejemplo de preparación 13] Preparación del compuesto XIX



El **Compuesto VII** (0,613 g, 1,2 mmol) se disolvió en dioxano (10 ml), se agitó durante 4 horas a reflujo después de añadir 2,5-norbornadieno (0,6 ml, 6 mmol), y se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, y se secó con sulfato de sodio obteniendo el **Compuesto XVIII** (triazol, 98 %), que se trató con ácido clorhídrico como en el Ejemplo de preparación 9 obteniendo el **Compuesto XIX** (0,35 g, 1,1 mmol, 92 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,82 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 4,18 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,59 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H).

#### [Ejemplo de preparación 14] Preparación del compuesto XXVII-b

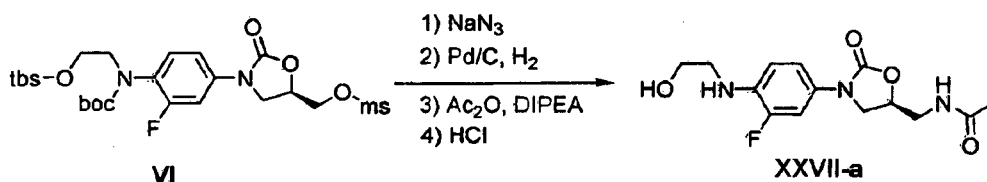


El **Compuesto VI** (12 g, 21 mmol) se disolvió en DMF (100 ml) y se agitó a 80 °C durante 3 horas después de añadir  $\text{NaN}_3$  (1,65 g, 26 mmol). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo/hexano (150 ml/30 ml), se lavó 3 veces con agua destilada (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna usando solución de acetato de etilo al 30 % / hexano obteniendo el **Compuesto VII** (9,6 g, 19 mmol, 89 %). El **Compuesto VII** (9,6 g, 19 mmol) se disolvió en metanol (120 ml), se agitó durante 4 horas bajo un globo de hidrógeno después de añadir Pd/C (1 g), y se filtró con celite obteniendo un compuesto de amina (8,6 g, 95 %). El compuesto de amina (8,6 g) se disolvió en diclorometano (120 ml) y, después de añadir solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (40 ml) y añadir luego tiofosgeno (1,6 ml, 21 mmol) a 0 °C, se agitó durante 2 horas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se destiló a presión reducida, se

disolvió en metanol (150 ml), se agitó durante una noche a reflujo, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto XXVI-b** (2,6 g, 7,6 mmol), que se trató con ácido clorhídrico como en el Ejemplo de preparación 9 obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto XXVII-b**.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,35 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 2H), 6,70 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,10-3,91 (m, 6H), 3,88-3,78 (m, 3H), 3,32 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 2H).

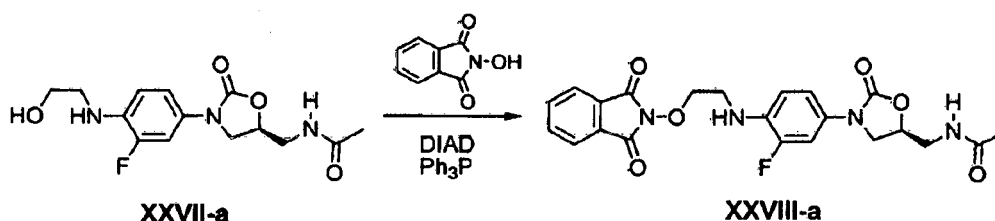
#### [Ejemplo de preparación 15] Preparación del compuesto XXVII-a



Se obtuvo un clorhidrato del **Compuesto XXVII-a** (3,4 g, 9,8 mmol, 85 %) a partir del **Compuesto VI** como en el Ejemplo de preparación 14, usando  $\text{Ac}_2\text{O}$  en lugar de tiofogeno.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,69 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 7,46 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,41-7,26 (m, 5H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,00 (t, 1H,  $J$  = 9,6 Hz), 6,21-5,73 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,07 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,60 (t, 2H,  $J$  = 5,7 Hz), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,19 (t, 2H,  $J$  = 5,7 Hz).

#### [Ejemplo de preparación 16] Preparación del compuesto XXVIII-a

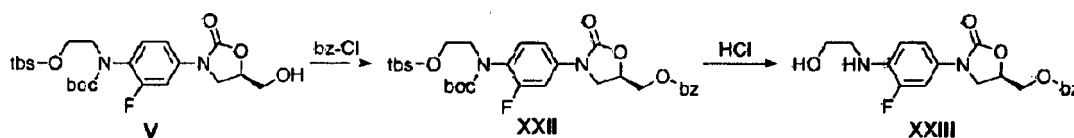


Se añadieron a THF (20 ml) un clorhidrato del **Compuesto XXV-a** (1,69 g, 4,86 mmol), hidroxifitalimida (0,83 g, 5,11 mmol), trifetilfosfina (1,34 g, 5,11 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 4,87 mmol). Después de añadir lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 1,15 ml, 5,84 mmol) gota a gota mientras se agitaba, la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto XXVIII-a** (1,49 g, 3,26 mmol, 88 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,86 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J$  = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J$  = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,69 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 6,13 (t,  $J$  = 4,0 Hz), 4,92 (s ancho, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,42 (t,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 4,00 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (s ancho, 2H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 457 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_6$ .

#### [Ejemplo de preparación 17] Preparación del compuesto XXIII

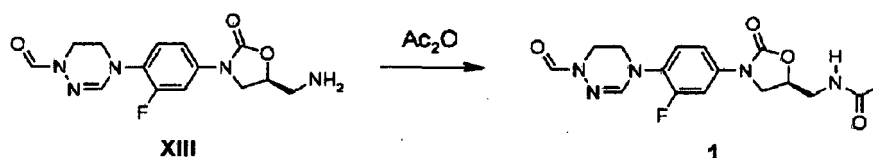


El **Compuesto V** (26 g, 0,053 mol) se disolvió en diclorometano (180 ml) y se agitó durante 10 minutos después de añadir lentamente diisopropiletilamina (DIPEA, 13 ml, 0,079 mol) y cloruro de benzoilo (Bz-Cl, 7,4 ml, 0,064 mol) secuencialmente gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ . Después de calentar hasta temperatura ambiente, seguido por la adición de una pequeña cantidad de DMAP, la solución se agitó durante 2 horas. La solución se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto XXII** (31 g, 0,053 mol), que se trató con ácido clorhídrico como en el Ejemplo de preparación 9 obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto XXIII**.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,63 (t, 1H,  $J$  = 7,2 Hz), 7,46 (t, 2H,  $J$  = 7,2 Hz), 7,41 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,11 (d, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 6,88 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 5,02 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,16 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 3,88 (m, 1H), 3,54 (t, 2H,  $J$  = 6,0 Hz), 3,13 (t, 2H,  $J$  = 6,0 Hz).

Los siguientes ejemplos ejemplifican procedimientos de síntesis de compuestos diana a partir de los intermedios preparados en los Ejemplos de preparación 1 a 17.

#### [Ejemplo 1] Preparación del compuesto 1

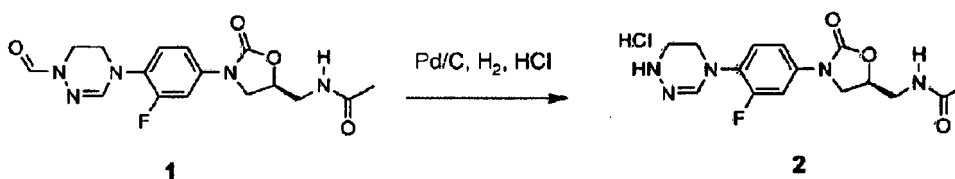


El **Compuesto XIII** (0,1 g, 0,31 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 11 se disolvió en diclorometano (3 ml), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente después de añadir secuencialmente DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,06 ml, 0,6 mmol) gota a gota, se concentró a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 1** (0,098 g, 0,27 mmol, 87 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d_4$ )  $\delta$  = 8,54 (s, 1H), 7,59 (dd,  $J$  = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J$  = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,19 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,05 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 3,99 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,80 (dd,  $J$  = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,73 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 364 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_4$ .

#### [Ejemplo 2] Preparación del compuesto 2

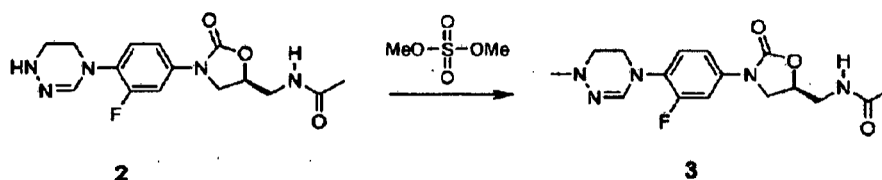


El **Compuesto 1** (0,7 g, 1,93 mmol), ácido clorhídrico 4 N disuelto en 1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) y Pd/C (70 mg) se añadieron a THF (20 ml), y se agitó durante 2 horas bajo hidrógeno gas. La solución se filtró con celite y se concentró a presión reducida obteniendo el **Compuesto 2** (0,72 g, 1,93 mmol, 100 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,34-8,31 (m, 2H), 7,68 (dd,  $J$  = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J$  = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,15 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 336 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3$ .

#### [Ejemplo 3] Preparación del compuesto 3

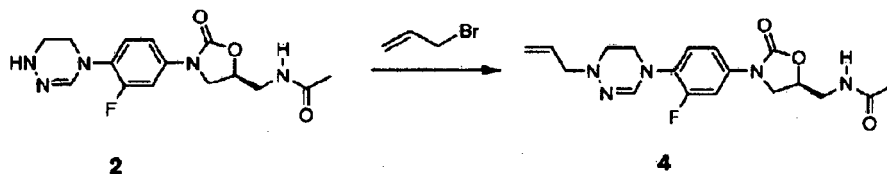


El **Compuesto 2** (0,11 g, 0,34 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente después de añadir DIPEA (0,17 ml, 1 mmol) y sulfato de dimetilo (52 mg, 0,41 mmol), y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 3** (29 mg, 0,083 mmol, 24 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,52 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,18-7,62 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, 8,4 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,70 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,04 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 3,85 (t, 2H,  $J$  = 4,8 Hz), 3,82 (t, 1H, 4,8 Hz), 3,74-3,60 (m, 2H), 2,99 (t, 2H,  $J$  = 4,8 Hz), 2,79 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

CLEM: 350 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{20}F-N_5O_3$ .

**[Ejemplo 4] Preparación del compuesto 4**

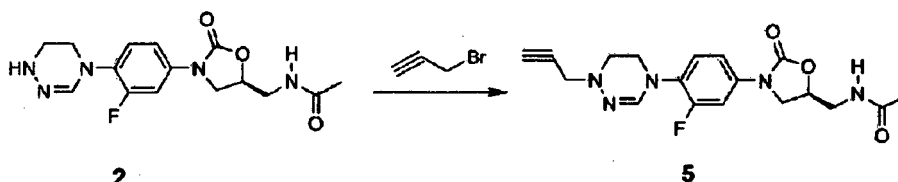


- 5 El **Compuesto 2** (0,21 g, 0,63 mmol) se disolvió en DMF (3 ml), se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente después de añadir DIPEA (0,17 ml, 1 mmol) y bromuro de alilo (0,1 g, 0,8 mmol), y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 4** (80 mg, 0,21 mmol, 33 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,51 (dd,  $J_1$  = 1,3 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,18 (t ancho, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,30-5,22 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,05 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,82 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,58 (m, 6H), 3,00 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

- 10 CLEM: 376 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{22}F-N_5O_3$ .

**[Ejemplo 5] Preparación del compuesto 5**

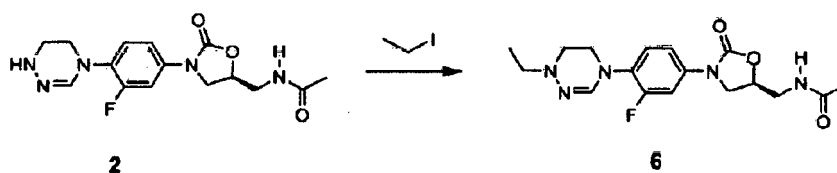


El **Compuesto 5** (34 mg, 0,091 mmol, 43 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 4, usando bromuro de propargilo.

- 15 RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,51 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,00 (t ancho, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,85 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,82 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 2H), 3,79-3,62 (m, 3H), 3,13 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,31 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 374 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{20}F-N_5O_3$ .

**[Ejemplo 6] Preparación del compuesto 6**



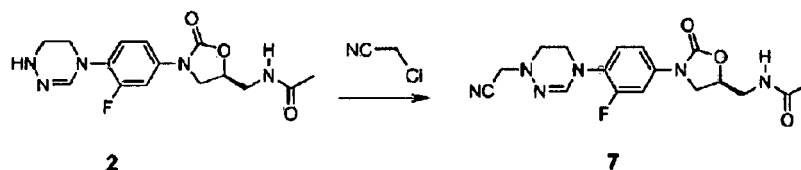
- 20 El **Compuesto 2** (30 mg, 0,08 mmol), DIPEA (66  $\mu$ l, 0,40 mmol) y yoduro de etilo (20  $\mu$ l, 0,24 mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 8 horas a reflujo. La solución se concentró a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 6** (5 mg, 0,01 mmol, 13 %) como una espuma amarilla.

- 25 RMN de  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d_4$ )  $\delta$  = 7,57 (dd,  $J$  = 15 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,31 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,07 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 3,90 (t,  $J$  = 4,2 Hz, 2H), 3,83 (dd,  $J$  = 8,0, 7,2 Hz, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,12 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 3H), 3,05 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,31 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 3H).

CLEM: 364 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{22}FN_5O_3$ .

**[Ejemplo 7] Preparación del compuesto 7**

[276]

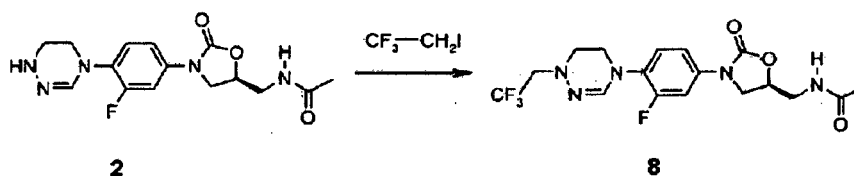


El **Compuesto 2** (0,1 g, 0,3 mmol) se disolvió en DMF (3 ml), se calentó durante 6 horas a 80 °C después de añadir 1 equivalente de  $K_2CO_3$ , 2 equivalentes de cloroacetronitrilo y una cantidad catalítica de KI, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 7** (107 mg, 0,287 mmol, 96 %) como un sólido blanco.

- 5 RMN de  $^1H$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,40 (dd, 1H,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,01 (dd, 1H,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 1,2$  Hz), 6,69 (t, 1H,  $J = 9,3$  Hz), 6,14 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 4,78-4,72 (m 1H), 4,40 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 4,00 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,61 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 3,55 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 3,03 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 374 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{19}FN_6O_3$ .

#### [Ejemplo 8] Preparación del compuesto 8



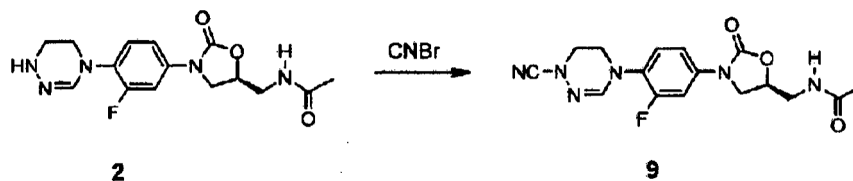
10

El **Compuesto 2** (0,1 g, 0,3 mmol) se disolvió en DMF (3 ml), durante 6 horas a 200 °C después de añadir 1 equivalente de  $K_2CO_3$  y 2 equivalentes de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 8** (11 mg, 0,026 mmol, 9 %) como un sólido blanco.

- 15 RMN de  $^1H$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,52 (dd, 1H,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,18-7,07 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,32-6,24 (m, 1H), 4,90-4,76 (m, 1H), 4,04 (t,  $J = 8,7$  Hz), 3,84 (t, 2H,  $J = 4,5$  Hz), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,24 (t, 4,5 Hz), 2,02 (s, 3H).

CLEM: 418 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{19}F_4N_5O_3$ .

#### [Ejemplo 9] Preparación del compuesto 9

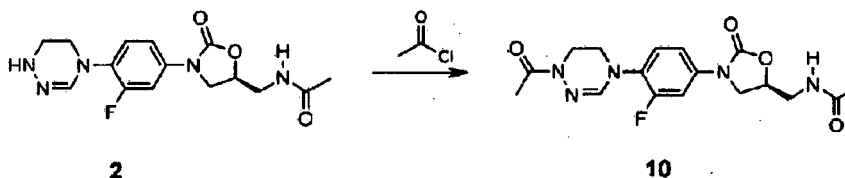


- 20 El **Compuesto 2** (150 mg, 0,40 mmol), DIPEA (200  $\mu$ l, 1,20 mmol) y bromuro de cianógeno (63 mg, 0,60 mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 0,5 hora. La solución se concentró a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 9** (25 mg, 0,07 mmol, 17 %) como un sólido blanco.

- 25 RMN de  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d_4$ )  $\delta$  = 7,60 (dd,  $J = 13,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 13,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,13 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,05 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 3,85-3,61 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 361 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{17}FN_6O_3$ .

#### [Ejemplo 10] Preparación del compuesto 10

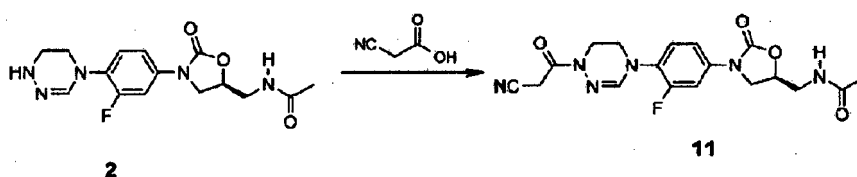


El **Compuesto 2** (5 mg, 0,013 mmol), DIPEA (4  $\mu$ l, 0,026 mmol) y cloruro de acetilo (1,5  $\mu$ l, 0,02 mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 1,5 horas. Después de añadir diclorometano (30 ml), la solución se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml), se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 10** (2 mg, 0,004 mmol, 30 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_4$ )  $\delta$  = 7,57 (dd,  $J$  = 13,2,2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J$  = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (t,  $J$  = 9,6, Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,03 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,79 (dd,  $J$  = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,62 (m, 1H) 2,03 (s, 3H).

CLEM: 378 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{20}FN_5O_4$ .

#### [Ejemplo 11] Preparación del compuesto 11

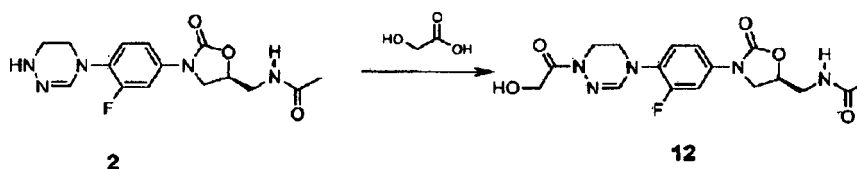


El **Compuesto 2** (30 mg, 0,08 mmol), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP, 105 mg, 0,20 mmol), ácido cianoacético (14 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (40  $\mu$ l, 0,24 mmol) se añadieron secuencialmente a DMF (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de añadir diclorometano (30 ml), la solución se lavó 3 veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 11** (5 mg, 0,01 mmol, 13 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d_4$ )  $\delta$  = 7,61 (dd,  $J$  = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J$  = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (t,  $J$  = 8,8, Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,19 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,75 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 403 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{19}FN_6O_4$ .

#### [Ejemplo 12] Preparación del compuesto 12

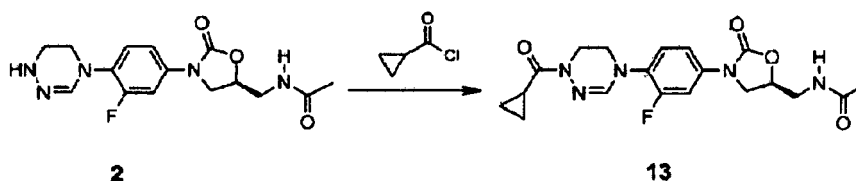


El **Compuesto 2** (200 mg, 0,54 mmol), PyBOP (700 mg, 1,34 mmol), ácido glucólico (82 mg, 1,07 mmol) y DIPEA (266  $\mu$ l, 1,61 mmol) se añadieron secuencialmente a DMF (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadir diclorometano (100 ml), la solución se lavó 3 veces con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 12** (83 mg, 0,21 mmol, 39 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,25 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J$  = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (t,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,53 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,32 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H), 4,12 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 2H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 394 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{20}FN_5O_5$ .

#### [Ejemplo 13] Preparación del compuesto 13



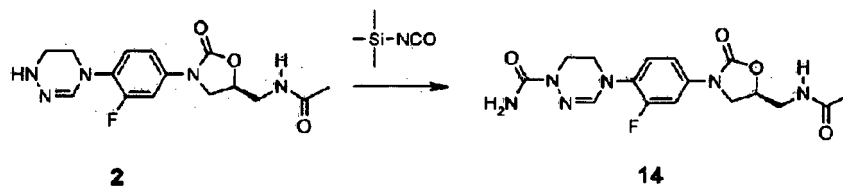
El **Compuesto 2** (35 mg, 0,09 mmol), DIPEA (45  $\mu$ l, 0,28 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (13  $\mu$ l, 0,14 mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 1,5 horas. Después de añadir diclorometano (30 ml), la solución se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml), se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 13** (10 mg, 0,008 mmol, 9 %) como un sólido blanco.

mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 13** (13 mg, 0,03 mmol, 33 %) como un sólido blanco.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,25 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 7,6 (d,  $J$  = 13,8 Hz, 1H), 7,39 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 13,8 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,12 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,74 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,42 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 2,69 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 0,85 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H).

CLEM: 404 ( $M + H^+$ ) para  $C_{19}H_{22}FN_5O_4$ .

#### [Ejemplo 14] Preparación del compuesto 14

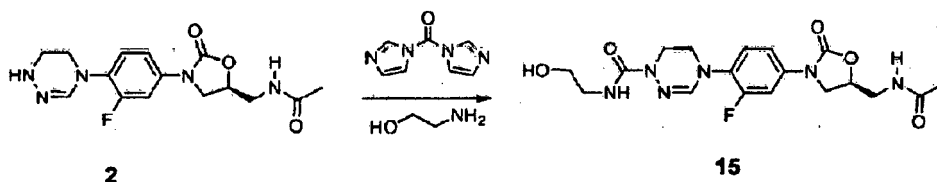


- 10 El **Compuesto 2** (30 mg, 0,08 mmol), trietilamina (23  $\mu$ l, 0,16 mmol) e isocianato de trimetilsililo (63  $\mu$ l, 0,40 mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadir diclorometano (30 ml), la solución se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 14** (8 mg, 0,02 mmol, 26 %) como un sólido blanco.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,26 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J$  = 15,0,2,4 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,96 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,12 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,40-3,28 (m, 3H), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 379 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{19}FN_6O_4$ .

#### [Ejemplo 15] Preparación del compuesto 15

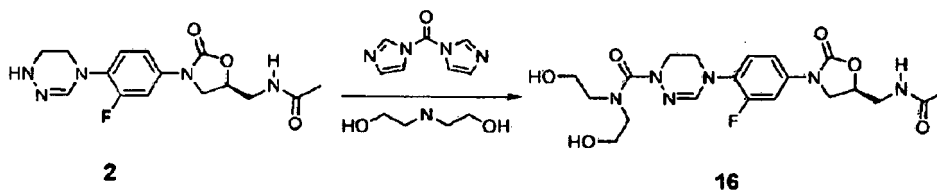


- 20 El **Compuesto 15** (25 mg, 0,059 mmol, 42 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 6, usando carbonildiimidazol (437 mg, 2,7 mmol) y etanolamina.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,2 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,16 (dd, 1H,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 1,8 Hz), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,87 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,72 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 4,83-7,49 (m, 1H), 4,04 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 3,95 (t, 2H,  $J$  = 4,8 Hz), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,76 (t, 2H,  $J$  = 5,4 Hz), 3,72 (t, 2H,  $J$  = 4,8 Hz), 3,67 (dd, 2H,  $J_1$  = 6,0 Hz,  $J_2$  = 4,8 Hz), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 423 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{23}FN_6O_5$ .

#### [Ejemplo 16] Preparación del compuesto 16



- 30 El **Compuesto 16** (15 mg, 0,032 mmol, 25 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 15, usando carbonildiimidazol y dietanolamina.

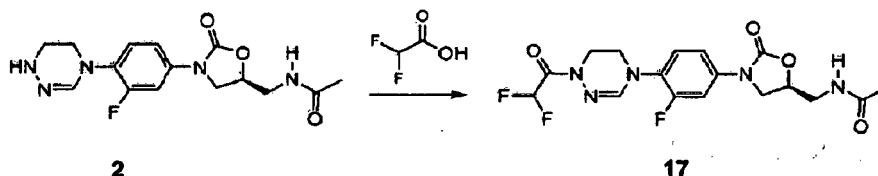
RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,70-7,62 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,14 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 4H), 3,55 (d, 2H,  $J$  = 4,8 Hz), 3,48-3,42 (m, 1H),



3,42-3,38 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,29 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz).

CLEM: 467 ( $M + H^+$ ) para  $C_{20}B_{27}FN_6O_6$ .

#### [Ejemplo 17] Preparación del compuesto 17

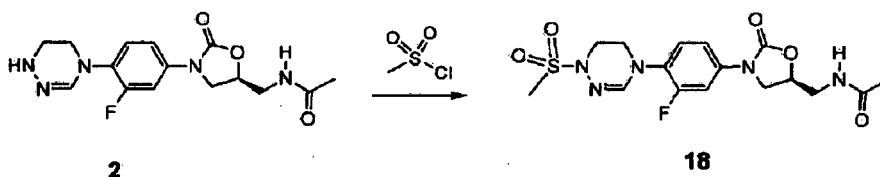


- 5 El **Compuesto 17** (31 mg, 0,075 mmol, 88 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 11, usando ácido difluoroacético.

RMN de  $^1H$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,61 (dd, 1H,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz), 7,22 (dd, 1H,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,14 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 6,90 (s, 1H), 6,77 (t, 1H,  $J = 53,4$  Hz), 6,04 (t, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,08 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 4,05 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,78 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 414 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{18}F_3N_5O_4$ .

#### [Ejemplo 18] Preparación del compuesto 18

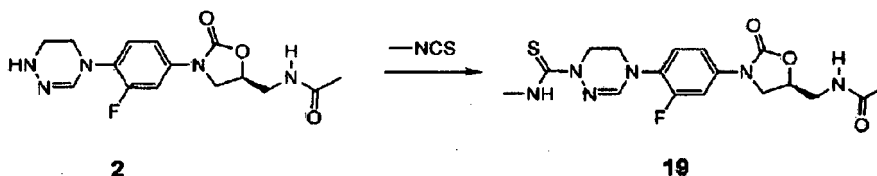


- 15 El **Compuesto 2** (35 mg, 0,09 mmol), DIPEA (45  $\mu$ l, 0,28 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (11  $\mu$ l, 0,14 mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 18** (13 mg, 0,03 mmol, 33 %) como un sólido blanco.

20 RMN de  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,26 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,13 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,74 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 414 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{20}FN_5O_5S$ .

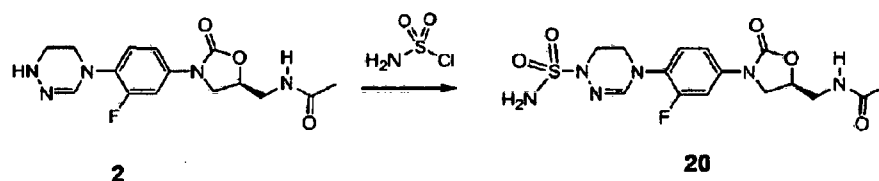
#### [Ejemplo 19] Preparación del compuesto 19



- 25 El **Compuesto 2** (30 mg, 0,08 mmol), DIPEA (66  $\mu$ l, 0,40 mmol) e isotiocianato de metilo (6  $\mu$ l, 0,24 mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (2 ml) a 0 °C y se agitó durante 12 horas. La solución se concentró a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 19** (17 mg, 0,03 mmol, 38 %) como un sólido blanco.

30 RMN de  $^1H$  (600 MHz, cloroformo- $d_4$ )  $\delta$  = 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J = 13,2$ , 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J = 13,2$ , 2,4 Hz, 1H), 7,13 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,96 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,59 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 4,05 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,20 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 2,03 (s, 3H).

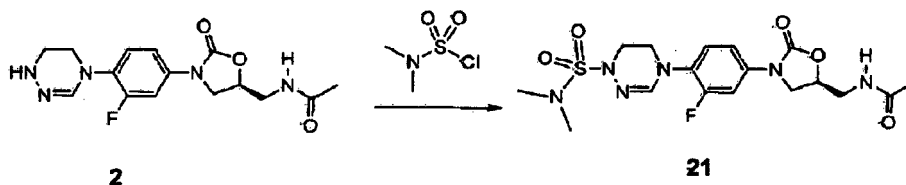
CLEM: 409 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{21}FN_6O_3S$ .

**[Ejemplo 20] Preparación del compuesto 20**

El **Compuesto 2** (50 mg, 0,13 mmol), trietilamina (55 ul, 0,39 mmol) y cloruro de amido-sulfonilo (145 ul, 0,26 mmol) se añadieron secuencialmente a diclorometano (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de añadir diclorometano (30 ml), la solución se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 20** (5 mg, 0,01 mmol, 10 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,26 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J$  = 13,2,2,4 Hz, 1H), 7,42 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 13,2,2,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,12 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 3,81 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 3,73 (dd,  $J$  = 9,2, 6,4 Hz, 1H), 3,50-3,38 (m, 4H), 1,83 (s, 3H).

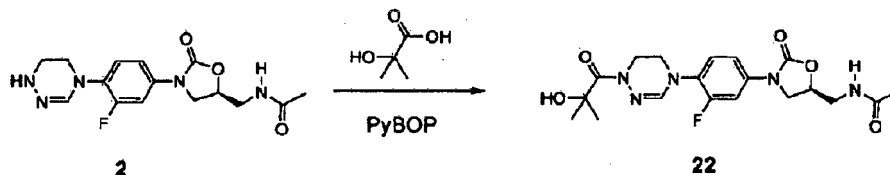
CLEM: 414 ( $M + H^+$ ) para  $C_{15}H_{19}FN_6O_5S$ .

**[Ejemplo 21] Preparación del compuesto 21**

El **Compuesto 2** (50 mg, 0,13 mmol), trietilamina (36 ul, 0,26 mmol) y cloruro de dimetilaminosulfonilo (16 ul, 0,15 mmol) se añadieron secuencialmente a DMF (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de añadir diclorometano (30 ml), la solución se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 21** (6 mg, 0,01 mmol, 10 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7,62 (dd,  $J$  = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J$  = 13,2,2,0 Hz, 1H), 7,12 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,00 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,05 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (t,  $J$  = 4,4 Hz, 2H), 3,79 (dd,  $J$  = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 443 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{23}FN_6O_5$ .

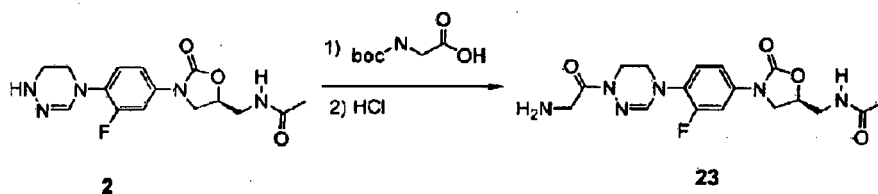
**[Ejemplo 22] Preparación del compuesto 22**

El **Compuesto 22** (36 mg, 0,085 mmol, 78 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 11.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,26 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 13,8 Hz, 1H), 7,37 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

CLEM: 422 ( $M + H^+$ ) para  $C_{19}H_{24}FN_6O_5$ .

**[Ejemplo 23] Preparación del compuesto 23**

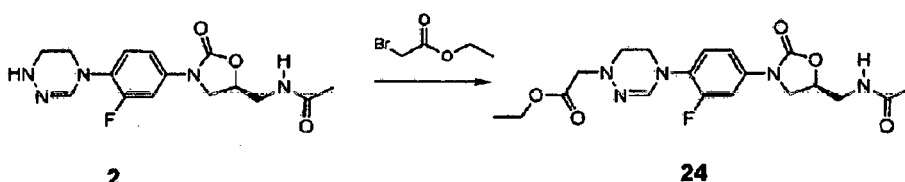


El **Compuesto 2** (30 mg, 0,08 mmol), PyBOP (105 mg, 0,20 mmol), Boc-Gly-OH (28 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (40  $\mu$ l, 0,24 mmol) se añadieron secuencialmente a DMF (2 ml) 0 °C y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de añadir diclorometano (30 ml), la solución se lavó 3 veces con agua destilada (10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, se separó por cromatografía en columna, y se agitó durante 0,5 hora después de añadir ácido clorhídrico 4 N disuelto en 1,4-dioxano (3 ml). El producto se concentró a presión reducida obteniendo el **Compuesto 23** (10 mg, 0,02 mmol, 29 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,29 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,62 (dd,  $J$  = 15,0, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J$  = 15,0, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,13 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,99-3,94 (m, 3H), 3,74 (t,  $J$  = 4,0 Hz, 2H), 3,42 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 393 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{21}FN_6O_4$ .

#### [Ejemplo 24] Preparación del compuesto 24

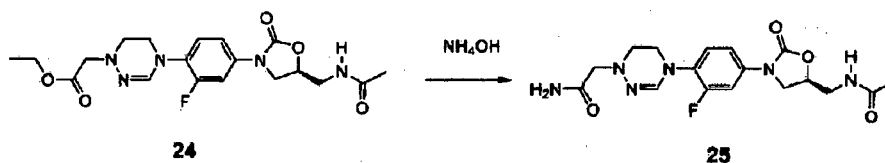


El **Compuesto 24** (200 mg, 0,48 mmol, 34 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 7, usando bromoacetato de etilo.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,50 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,13 (dd, 1H,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,10 (t, 1H,  $J$  = 8,4 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,70 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,04 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 3,84 (t, 2H,  $J$  = 4,2 Hz), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,66 (t, 2H,  $J$  = 4,2 Hz), 3,24 (t, 2H,  $J$  = 4,2 Hz), 2,02 (s, 3H).

CLEM: 422 ( $M + H^+$ ) para  $C_{19}H_{24}FN_5O_5$ .

#### [Ejemplo 25] Preparación del compuesto 25

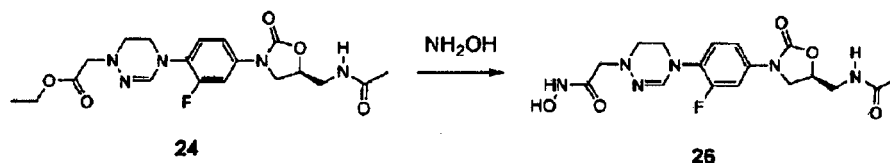


El **Compuesto 24** (100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en metanol (2 ml), se agitó durante una noche a 100 °C en un tubo sellado después de añadir amoníaco acuoso (0,5 ml), se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 25** (20 mg, 0,051 mmol, 21 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (t, 1H,  $J$  = 5,6 Hz), 7,56 (d, 1H, 14,0 Hz), 7,83-7,26 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,11 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 3,82-3,69 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,03 (t, 2H,  $J$  = 4,4 Hz), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 393 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{21}FN_6O_4$ .

#### [Ejemplo 26] Preparación del compuesto 26

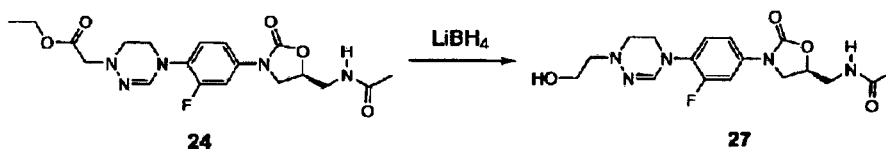


El **Compuesto 24** (100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de añadir solución de hidroxilamina (obtenida añadiendo 2,4 g de KOH a 2,4 g de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  y luego filtrando) disuelto en metanol (20 ml), se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 26** (22 mg, 0,054 mmol, 23 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,30-8,20 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,71-7,64 (m, 1H), 4,11 (t, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 4,04 (t, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 3,17 (s, 2H), 2,91 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 1,83 (s, 1H).

CLEM: 409 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_5$ .

#### [Ejemplo 27] Preparación del compuesto 27

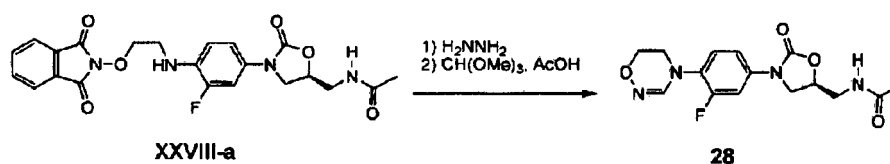


El **Compuesto 24** (110 mg, 0,26 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente después de añadir solución 2M de  $\text{LiBH}_4$  (0,2 ml, 0,4 mmol). Después de añadir una pequeña cantidad de agua, la solución se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 27** (24 mg, 0,063 mmol, 29 %) como un sólido amarillo claro.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{cloroformo-d}_1$ )  $\delta$  7,54 (dd, 1H,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,16 (dd, 1H,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,12 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,90 (s, 1H), 5,98 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 4,87 (m, 1H), 4,05 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 3,97 (m, 2H), 3,85 (t, 2H,  $J = 4,2$  Hz), 3,82-3,6 (m, 3H), 3,07 (t, 2H,  $J = 4,2$  Hz), 3,00 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

CLEM: 380 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4$ .

#### [Ejemplo 28] Preparación del compuesto 28

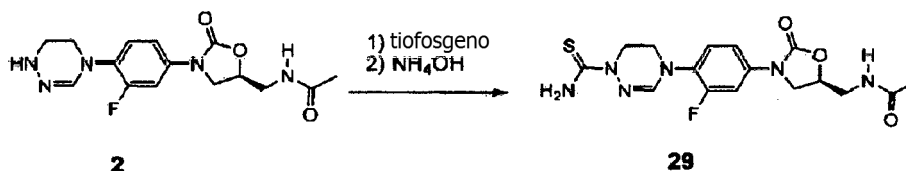


El **Compuesto XXVIII-a** (0,22 g, 0,49 mmol) e hidrazina (monohidrato, 1 ml) se disolvieron en metanol (10 ml), se agitó durante 2 horas a reflujo, se concentró a presión reducida, y se agitó durante 4 horas a reflujo después de añadir ortoformiato de trimetilo (5 ml) y ácido acético (5 ml). La solución se concentró a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 28** (32 mg, 0,10 mmol, 20 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 8,25 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 14,0$ , 2,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 9,2$ , 2,0 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,12 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,04 (t,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 3,75-3,67 (m, 3H), 3,41 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 337 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_4$ .

#### [Ejemplo 29] Preparación del compuesto 29

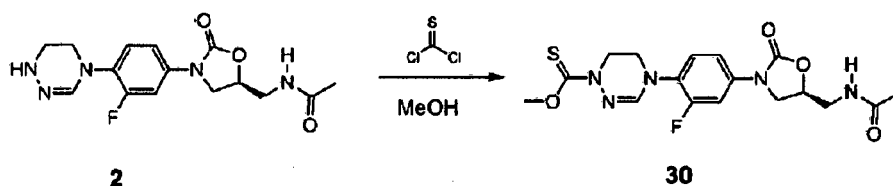


El **Compuesto 2** (100 mg, 0,27 mmol) se disolvió en cloroformo (3 ml) y se agitó durante 30 minutos después de añadir solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 ml) y luego añadir tiofosgeno (0,021 ml) a 0 °C. La fase orgánica se separó y se añadió amoníaco acuoso (1 ml). La solución se diluyó con THF (10 ml) y se destiló a presión reducida para eliminar la mitad de la cantidad de disolvente. Después de añadir más amoníaco acuoso (2 ml), la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se destiló a presión reducida y se trituró con etil éter obteniendo el **Compuesto 29** (80 mg, 0,20 mmol, 74 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,27 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 7,98 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,59-7,46 (m, 1H), 7,42 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,34 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,16 (s, 1H), 7,51-6,89 (s ancho, 2H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,37 (t, 2H,  $J = 4,2$  Hz), 4,13 (t, 1H,  $J = 9,6$  Hz), 3,79-3,70 (m, 3H), 3,42 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 3,38-3,29 (m, 1H), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 395 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ .

#### [Ejemplo 30] Preparación del compuesto 30

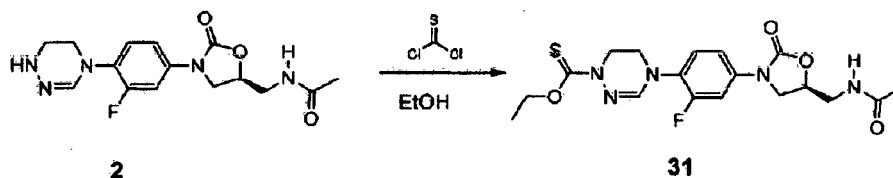


El **Compuesto 2** (100 mg, 0,27 mmol) se disolvió en cloroformo (3 ml), se agitó durante 30 minutos después de añadir solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 ml) y luego añadir tiofosgeno (0,021 ml) a 0 °C. La fase orgánica se separó, se destiló a presión reducida, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de añadir metanol (5 ml). La solución se destiló a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 30** (31 mg, 0,20 mmol, 74 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,60 (dd, 1H,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 1,2$  Hz), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,16 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,96 (s, 1H), 6,51 (s ancho, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,06 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 3,88-3,76 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 410 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ .

#### [Ejemplo 31] Preparación del compuesto 31

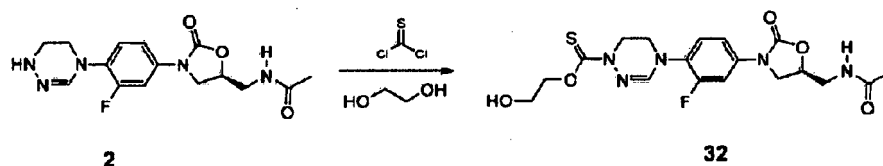


El **Compuesto 31** (26 mg, 0,061 mmol, 32 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 30, usando etanol en lugar de metanol.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 12,0$  Hz), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,15 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,97 (s, 1H), 6,32 (s ancho, 1H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,75-4,64 (m, 2H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,06 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 3,88-3,77 (m, 3H), 3,74-3,60 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,46 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz).

CLEM: 424 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ .

#### [Ejemplo 32] Preparación del compuesto 32

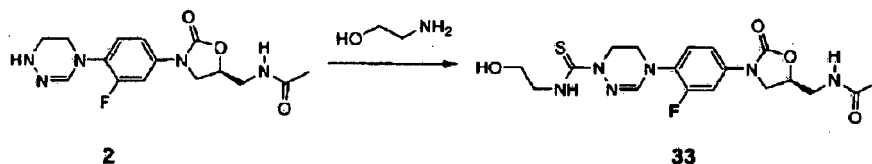


El **Compuesto 32** (23 mg, 0,052 mmol, 22 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 30, usando etilenglicol en lugar de metanol.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,62 (dd, 1H,  $J_1 = 12,6$  Hz,  $J_2 = 1,8$  Hz), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,18 (t, 1H, 9,0 Hz), 7,06 (s, 1H), 6,42 (t, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 4,96-4,86 (s ancho, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,65 (t, 2H,  $J = 3,6$  Hz), 4,59 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 4,07 (t, 1H, 9,0 Hz), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 3H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 440 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{22}FN_5O_5S$ .

#### 5 [Ejemplo 33] Preparación del compuesto 33

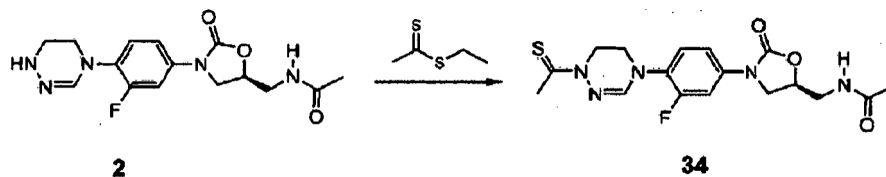


El **Compuesto 33** (16 mg, 0,036 mmol, 35 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 30, usando aminoetanol en lugar de metanol.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,43 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,08 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,39 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 4,13 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,58 (t, 2H,  $J = 4,2$  Hz), 3,53 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 3,42 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 439 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{23}FN_5O_4S$ .

#### [Ejemplo 34] Preparación del compuesto 34

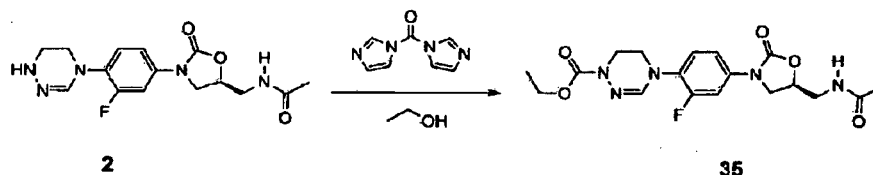


15 El **Compuesto 2** (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de añadir DIPEA (0,03 ml, 0,2 mmol), NaF (7 mg, 0,17 mmol) y ditioacetato de etilo (0,019 ml, 0,16 mmol). La solución se destiló a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 34** (10 mg, 0,025 mmol, 19 %) como un sólido blanco.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,62 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,93 (t ancho, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,73 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 4,06 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,83-3,62 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 394 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{20}FN_5O_3S$ .

#### [Ejemplo 35] Preparación del compuesto 35

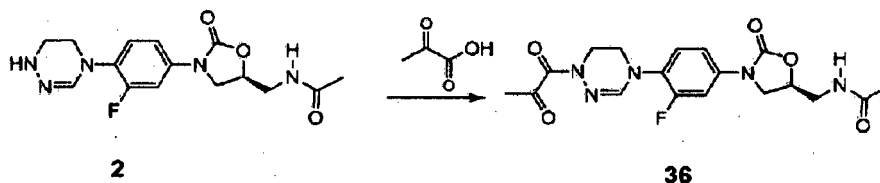


25 El **Compuesto 35** (35 mg, 0,086 mmol), 65 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 6, usando carbonildiimidazol y etanol.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,58-7,56 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,33-4,32 (m, 2H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,71-3,66 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 6,3$  Hz, 3H).

30 CLEM: 407 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{22}FN_5O_5$ .

#### [Ejemplo 36] Preparación del compuesto 36

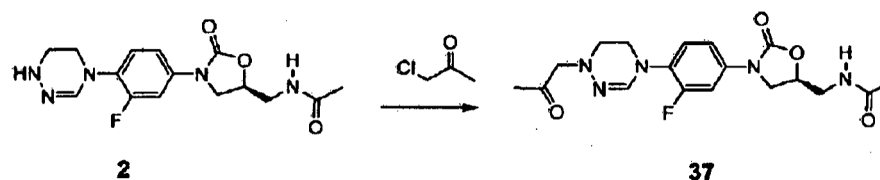


El **Compuesto 36** (14 mg, 0,034 mmol, 74 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 11, usando ácido pirúvico.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,27 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J_1$  = 13,2 Hz,  $J_2$  = 3,0 Hz, 1H), 7,40 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,13 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,90 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,77-3,72 (m, 3H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

CLEM: 406 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{20}FN_5O_5$ .

#### [Ejemplo 37] Preparación del compuesto 37

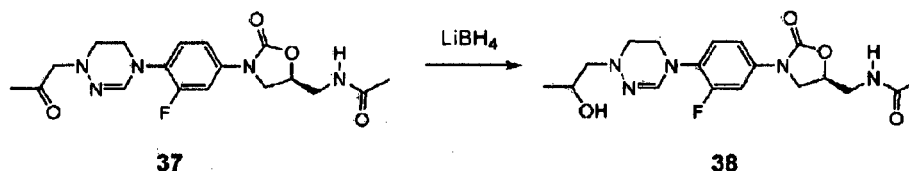


10 El **Compuesto 37** (13 mg, 0,033 mmol, 65 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 4, usando cloroacetona.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,52 (dd,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J_1$  = 8,4 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,09 (t ancho, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,85 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,62 (m, 5H), 3,12 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

15 CLEM: 392 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{22}FN_5O_4$ .

#### [Ejemplo 38] Preparación del compuesto 38

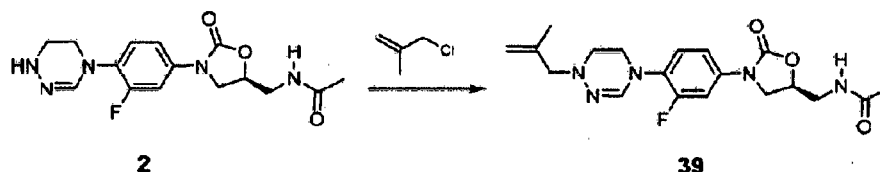


20 El **Compuesto 37** (7 mg, 0,018 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente después de añadir solución 2M de  $\text{LiBH}_4$ . Después de añadir una pequeña cantidad de agua, la solución se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 38** (3,6 mg, 0,009 mmol, 50 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,54 (dd,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J_1$  = 8,4 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,09 (t ancho, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,85 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,62 (m, 5H), 3,12 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

25 CLEM: 394 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{24}FN_5O_4$ .

#### [Ejemplo 39] Preparación del compuesto 39



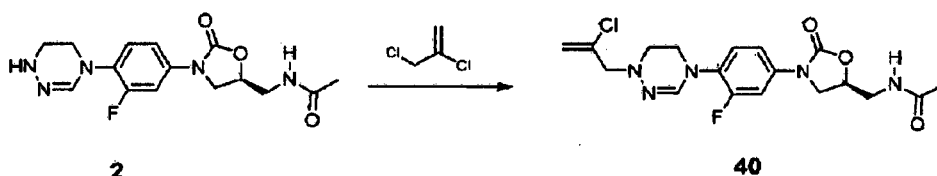
El **Compuesto 39** (15 mg, 0,039 mmol, 74 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 4, usando 3-

cloro-2-metilpropeno.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,51 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,06 (t ancho, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,81 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,78-3,61 (m, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,94 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

5 CLEM: 390 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ .

#### [Ejemplo 40] Preparación del compuesto 40

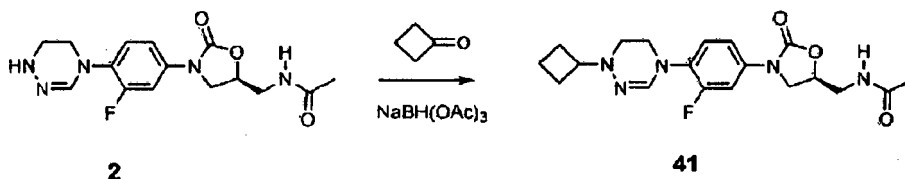


El **Compuesto 40** (11 mg, 0,027 mmol, 34 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 2** como en el Ejemplo 4, usando 2,3-dicloro-1-propeno.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,52 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,23 (t ancho, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,85 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,62 (m, 5H), 3,08 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 410 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ .

#### [Ejemplo 41] Preparación del compuesto 41

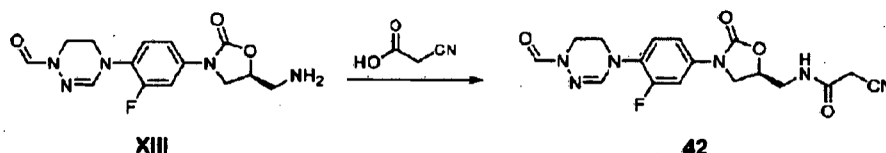


15 El **Compuesto 2** (228 mg, 0,68 mmol), ciclobutanona (0,076 ml, 1,02 mmol) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (187 mg, 0,88 mmol) se disolvieron en diclorometano (20 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente después de añadir ácido acético (1 ml). La solución se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo el **Compuesto 41** (200 mg, 0,51 mmol, 75 %) como un sólido blanco.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,51 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,09 (t ancho, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,03 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,82 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,78-3,61 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,91 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H).

25 CLEM: 390 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ .

#### [Ejemplo 42] Preparación del compuesto 42



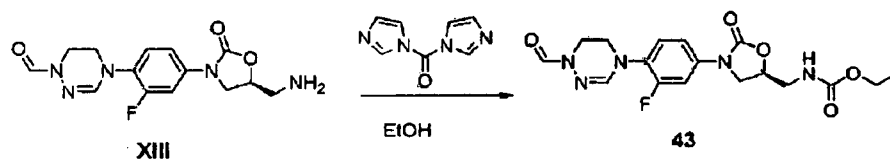
El **Compuesto 42** (15 mg, 0,039 mmol, 79 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XIII** como en el Ejemplo 11.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 8,64 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J_1$  = 8,8 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,14 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 3,84 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,75-3,47 (m, 7H).

CLEM: 389 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_4$ .

#### [Ejemplo 43] Preparación del compuesto 43



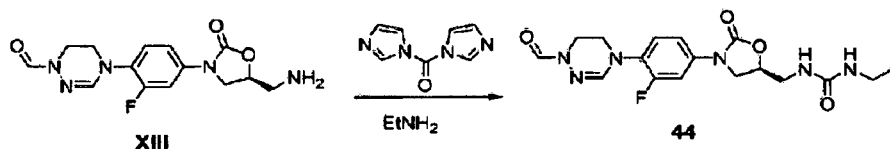


El **Compuesto XIII** (190 mg, 0,6 mmol) y carbonildiidimidazol (143 mg, 0,9 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente después de añadir trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol). Después de eliminar por destilación 1/3 de la solución a presión reducida, se disolvió en diclorometano (5 ml) y etanol (10 ml), y se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 43** (23 mg, 0,058 mmol, 29 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,38 (s, 1H), 7,56 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (t ancho, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,10 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 3,95 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 3,80-3,3 (m, 7H), 1,09 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 3H).

CLEM: 394 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{20}FN_5O_5$ .

### [Ejemplo 44] Preparación del compuesto 44

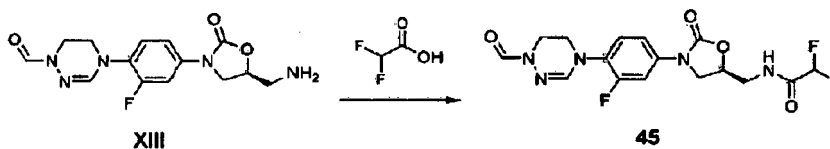


El **Compuesto XIII** (190 mg, 0,6 mmol) y carbonildiidimidazol (143 mg, 0,9 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente después de añadir trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol). Después de eliminar por destilación 1/3 de la solución a presión reducida, se disolvió en THF (5 ml) y etilamina (50 mg), se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente, y se llevó a reflujo durante 2 horas. La solución se lavó con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 44** (35 mg, 0,089 mmol, 45 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,53 (s, 1H), 7,59 (d,  $J$  = 13 Hz, 1H), 7,19 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 7,13 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 5,28 (s ancho, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,04 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 3,98-3,15 (m, 9H), 1,08 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 3H).

CLEM: 393 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{21}FN_6O_4$ .

**[Ejemplo 45] Preparación del compuesto 45**

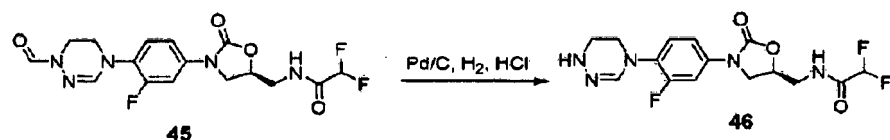


El **Compuesto 45** (840 mg, 2,1 mmol, 95 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XIII** como en el Ejemplo 11, usando ácido difluoroacético.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 9,18 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J_1$  = 8,8 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,26 (t,  $J$  = 53 Hz, 1H) 4,82 (m, 1H), 4,16 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,80-3,53 (m, 5H).

CLEM: 400 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{16}F_3N_5O_4$ .

### [Ejemplo 46] Preparación del compuesto 46

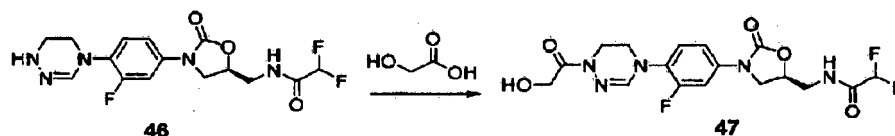


El **Compuesto 46** (750 mg, 1,8 mmol, 84 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 45** como en el Ejemplo 2.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,17-9,30 (m, 1H), 8,43-8,28 (m, 1H), 7,67 9dd, 1H,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,61 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,27 (9t, 1H,  $J = 53,4$  Hz), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,19 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H).

5 CLEM: 372 ( $M + H^+$ ) para  $C_{15}H_{16}F_3N_5O_3$ .

#### [Ejemplo 47] Preparación del compuesto 47

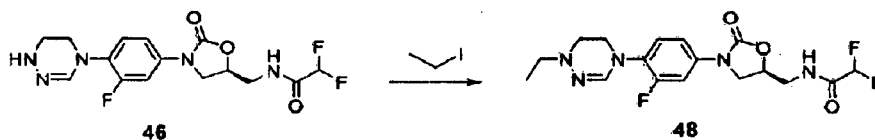


El **Compuesto 47** (16 mg, 0,037 mmol, 25 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 46** como en el Ejemplo 12.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,57 (dd, 1H,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,21 (dd, 1H,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,13 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,94 (t, 1H,  $J = 54,0$  Hz), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,12 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 4,06 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,64 (s, 2H).

CLEM: 430 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{18}F_3N_5O_5$ .

#### [Ejemplo 48] Preparación del compuesto 48

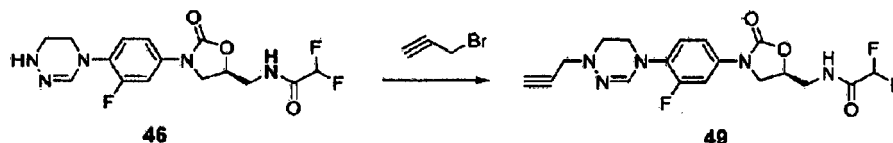


15 El **Compuesto 48** (16 mg, 0,04 mmol, 61 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 46** como en el Ejemplo 6.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,48 (dd, 1H,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,23 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,94 (t, 1H,  $J = 54,0$  Hz), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,10 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,83 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,02 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 3,00-2,94 (m, 3H), 1,23 (t, 2H, 7,2 Hz).

CLEM: 400 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{20}F_3N_5O_3$ .

#### 20 [Ejemplo 49] Preparación del compuesto 49

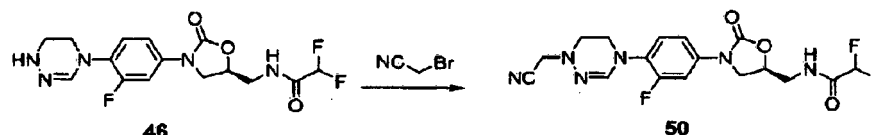


El **Compuesto 49** (15 mg, 0,037 mmol, 57 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 46** como en el Ejemplo 5.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,51 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (t ancho, 1H), 5,94 (t,  $J = 54,0$  Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,11 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,89-3,64 (m, 7H), 3,13 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 2,31 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

CLEM: 410 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{18}F_3N_5O_3$ .

#### [Ejemplo 50] Preparación del compuesto 50

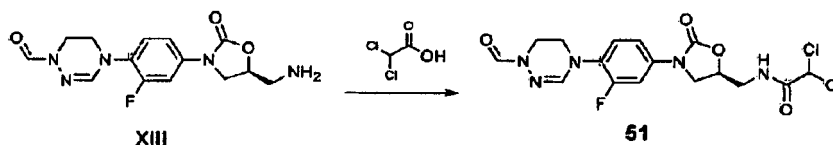


El **Compuesto 50** (15 mg, 0,037 mmol, 68 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 46** como en el Ejemplo 7.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,01 (t ancho, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,94 (t,  $J = 54,0$  Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,11 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,98 (s, 2H) 3,89-3,66 (m, 5H), 3,15 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H).

CLEM: 411 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}-\text{N}_6\text{O}_3$ .

#### 5 [Ejemplo 51] Preparación del compuesto 51

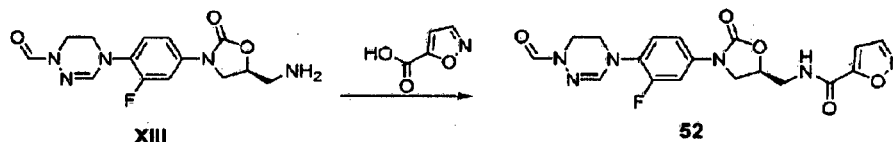


El **Compuesto 51** (155 mg, 0,36 mmol, 86 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XIII** como en el Ejemplo 11, usando ácido dicloroacético.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 8,99 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 9$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,16 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,84 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,74-3,66 (m, 3H), 3,55 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H).

CLEM: 432 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{-FN}_5\text{O}_4$ .

#### [Ejemplo 52] Preparación del compuesto 52

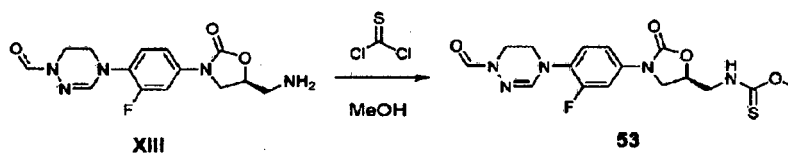


15 El **Compuesto 52** (250 mg, 0,6 mmol, 92 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XIII** como en el Ejemplo 11, usando ácido isoxazol.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 9,32 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,75 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H) 8,42 (s, 1H), 7,60 (dd,  $J_1 = 14$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,18 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 3H), 3,69 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,64 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H).

20 CLEM: 417 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{-FN}_6\text{O}_5$ .

#### [Ejemplo 53] Preparación del compuesto 53

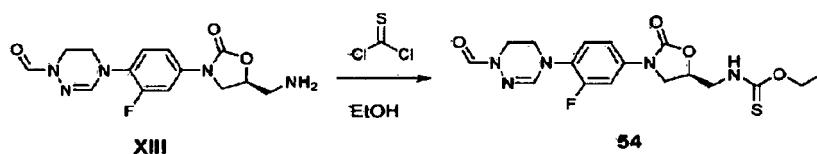


25 El **Compuesto XIII** (4,5 g, 14 mmol) se disolvió en diclorometano (75 ml) y se agitó durante 1 hora después de añadir solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (75 ml) y tio-fosgeno (1,1 ml, 14 mmol) a 0 °C. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se destiló a presión reducida, se disolvió en metanol (120 ml), se agitó durante una noche a reflujo, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 53** (3,18 g, 8,05 mmol, 58 %) como un sólido blanco.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,55 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J_1 = 13$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 2,7$  Hz, 1H), 7,13 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,71 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,74 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H).

CLEM: 396 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ .

#### [Ejemplo 54] Preparación del compuesto 54

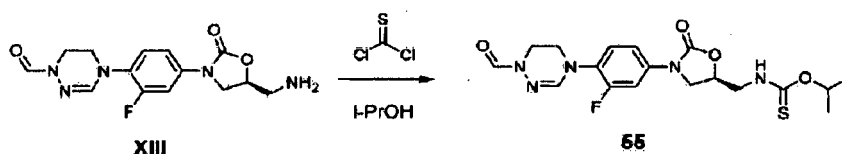


El **Compuesto 54** (210 mg, 0,51 mmol, 65 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XIII** como en el Ejemplo 53, usando etanol en lugar de metanol.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,54 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 3,8 Hz, 1H), 7,13 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,98 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,73 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 1,31 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H).

CLEM: 410 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ .

#### [Ejemplo 55] Preparación del compuesto 55

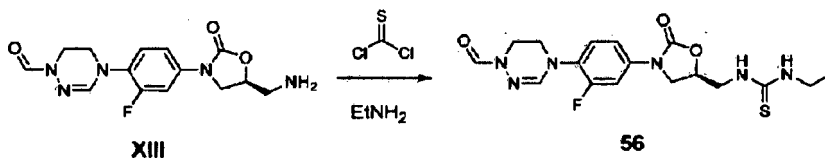


10 El **Compuesto 55** (52 mg, 0,12 mmol, 52 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XIII** como en el Ejemplo 53, usando isopropanol en lugar de metanol.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,55 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,7 Hz, 1H), 7,13 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,57 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,99 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,73 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 1,32 (d,  $J$  = 6 Hz, 3H), 1,27 (d,  $J$  = 6 Hz, 3H).

CLEM: 424 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ .

#### [Ejemplo 56] Preparación del compuesto 56

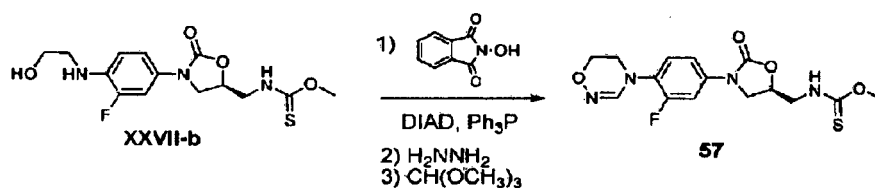


20 El **Compuesto 56** (36 mg, 0,088 mmol, 57 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XIII** como en el Ejemplo 53, usando etilamina en lugar de metanol.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,54 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,2 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,13 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 6,88 (s, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 3H), 3,99 (t, 2H,  $J$  = 4,8 Hz), 1,44-1,43 (m, 2H), 1,21 (t, 3H,  $J$  = 7,2 Hz).

CLEM: 409 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ .

#### 25 [Ejemplo 57] Preparación del compuesto 57



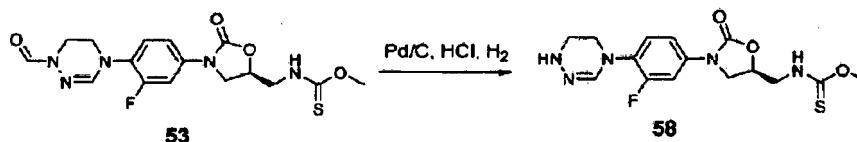
El **Compuesto XXVII-b** preparado en el Ejemplo de preparación 14 se sometió a reacción de Mitsunobu como en el Ejemplo 16. A continuación, se obtuvo el **Compuesto 57** (84 mg, 0,23 mmol, 31 %) como en el Ejemplo 28.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,25 (s, 1H), 7,62 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 7,24 (dd,

$J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 6,73 (t ancho, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,21-4,04 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,80 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H).

CLEM: 369 (M + H<sup>+</sup>) para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S.

#### [Ejemplo 58] Preparación del compuesto 58



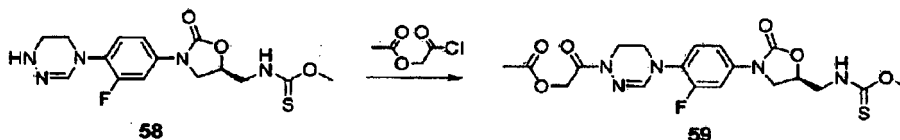
5

El **Compuesto 53** (400 mg, 1,01 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se agitó durante 2 horas bajo un globo de hidrógeno después de añadir solución de HCl 4N dioxano (2 ml) y Pd al 10 %/C (50 mg), se filtró con celite, y se destiló a presión reducida obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto 58** como un sólido blanco.

10 RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,51 (dd,  $J_1 = 14$  Hz,  $J_2 = 1,8$  Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (t ancho, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 6H), 3,88-3,81 (m, 3H), 3,32 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H).

CLEM: 368 (M + H<sup>+</sup>) para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S.

#### [Ejemplo 59] Preparación del compuesto 59

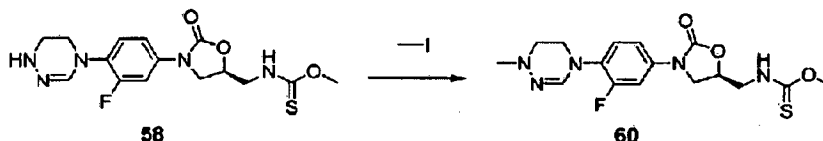


15 El **Compuesto 58** (150 mg, 0,41 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas después de añadir DIPEA (0,14 ml, 0,82 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (0,066 ml, 0,61 mmol) a 0 °C. La solución se destiló a presión reducida y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 59** (31 mg, 0,066 mmol, 16 %) como sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,58 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 9H), 3,74 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

20 CLEM: 468 (M + H<sup>+</sup>) para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S.

#### [Ejemplo 60] Preparación del compuesto 60

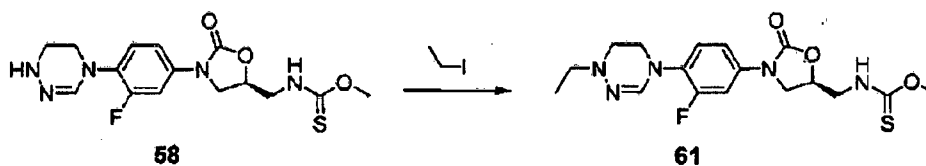


25 El **Compuesto 58** (0,013 mg, 0,035 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de añadir DIPEA (0,01 ml, 0,07 mmol) y yodometano (0,003 ml, 0,035 mmol), y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 60** (3,1 mg, 0,0081 mmol, 23 %) como un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,52 (dd,  $J_1 = 14$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 7,11 (t,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (t ancho, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,10-3,85 (m, 7H), 3,82 (t,  $J_1 = 4,8$  Hz, 2H), 2,99 (t,  $J_1 = 4,8$  Hz, 2H), 2,79 (s, 3H).

CLEM: 382 (M + H<sup>+</sup>) para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S.

#### 30 [Ejemplo 61] Preparación del compuesto 61

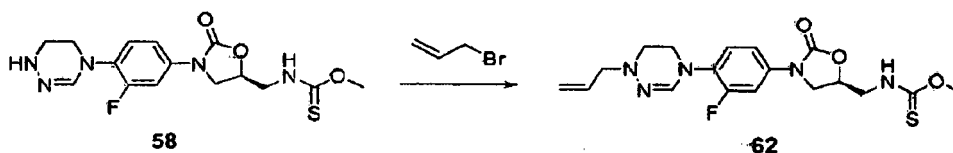


El **Compuesto 61** (15 mg, 0,038 mmol, 45 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 60, usando yodoetano en lugar de yodometano.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,51 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J_1$  = 8,4 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (t ancho, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,83 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,02 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 1,24 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

CLEM: 396 ( $M + H^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ .

#### [Ejemplo 62] Preparación del compuesto 62

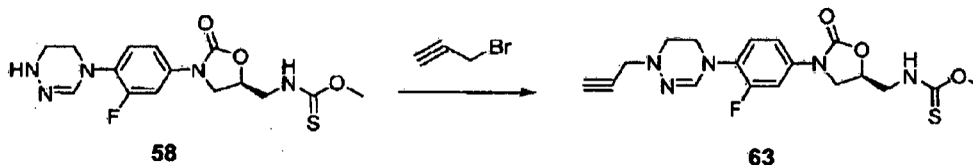


10 El **Compuesto 62** (15 mg, 0,037 mmol, 67 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 60, usando bromuro de alilo en lugar de yodometano.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,51 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,2 Hz,  $J_2$  = 1,8 Hz), 7,15 (dd, 1H,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,11 (t, 1H, 8,4 Hz), 6,92 (s, 1H), 6,68 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 6,08-5,96 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H,  $J_1$  = 10,2 Hz,  $J_2$  = 1,8 Hz), 5,24 (dd, 1H,  $J_1$  = 10,2 Hz,  $J_2$  = 1,8 Hz), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H,  $J_1$  = 9,6 Hz,  $J_2$  = 7,2 Hz), 3,82 (t, 2H,  $J$  = 4,2 Hz), 3,58 (d, 2H,  $J$  = 6,0 Hz), 3,00 (t, 2H,  $J$  = 4,8 Hz).

CLEM: 408 ( $M + H^+$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ .

#### [Ejemplo 63] Preparación del compuesto 63

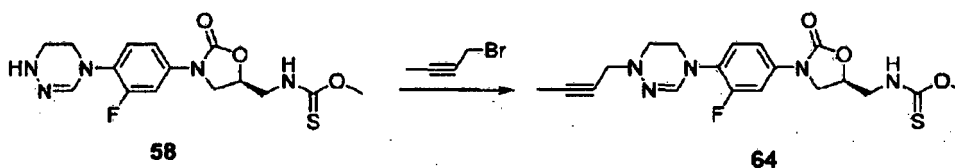


20 El **Compuesto 63** (36 mg, 0,089 mmol, 68 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 60, usando bromuro de propargilo en lugar de yodometano.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,53 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,16 (dd, 1H,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,13 (t, 1H, 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,69 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,85 (t, 2H,  $J$  = 6,6 Hz), 3,83 (d, 2H,  $J$  = 2,4 Hz), 3,13 (t, 2H,  $J$  = 5,4 Hz), 2,31 (t, 1H,  $J$  = 2,4 Hz).

CLEM: 406 ( $M + H^+$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ .

#### 25 [Ejemplo 64] Preparación del compuesto 64



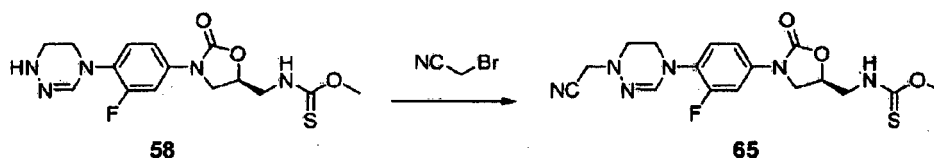
El **Compuesto 64** (16 mg, 0,038 mmol, 74 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 60, usando 1-bromo-2-butino en lugar de yodometano.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (dd,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,13-3,75 (m, 11H), 3,12 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 1,87

(t,  $J = 2,4$  Hz, 3H).

CLEM: 420 ( $M + H^+$ ) para  $C_{19}H_{22}FN_5O_3S$ .

**[Ejemplo 65] Preparación del compuesto 65**

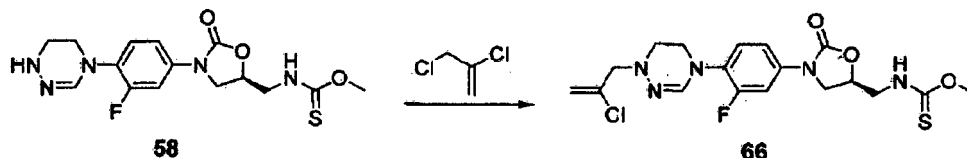


- 5 El **Compuesto 65** (22 mg, 0,054 mmol, 64 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 60, usando bromoacetoniitrilo en lugar de yodometano.

RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,56 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,14 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,68 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,12-3,86 (m, 11H), 3,15 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H).

CLEM: 407 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{19}FN_6O_3S$ ,

10 **[Ejemplo 66] Preparación del compuesto 66**

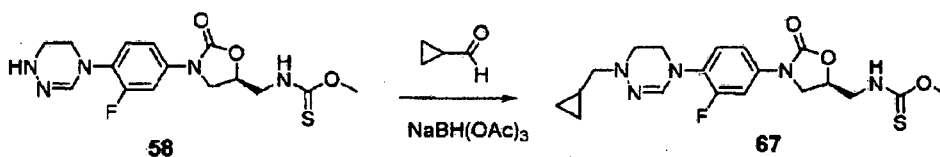


El **Compuesto 66** (15 mg, 0,034 mmol, 54 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 60, usando 2,3-dicloropropeno en lugar de yodometano.

- 15 RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,52 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,11 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,73 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,12-3,84 (m, 9H), 3,72 (s, 2H), 3,08 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H).

CLEM: 442 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{21}ClFN_5O_3S$ .

**[Ejemplo 67] Preparación del compuesto 67**

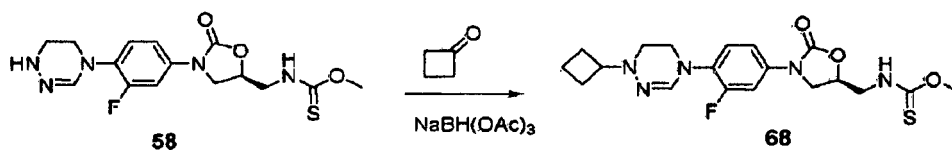


- 20 El **Compuesto 67** (18 mg, 0,043 mmol, 84 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 41, usando ciclopropanocarboxaldehído.

RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,51 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,11 (t, 8,4 Hz, 1H), 7,01 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,12-3,83 (m, 9H), 3,13 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 2,82 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,21 (m, 2H).

- 25 CLEM: 422 ( $M + H^+$ ) para  $C_{19}H_{24}FN_5O_3S$ .

**[Ejemplo 68] Preparación del compuesto 68**

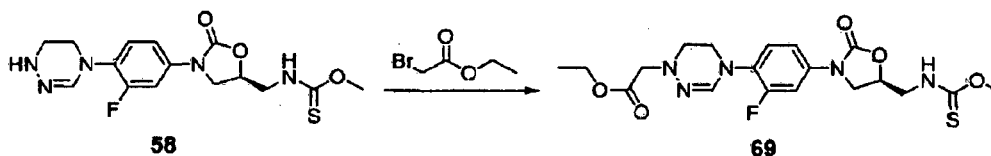


El **Compuesto 68** (19 mg, 0,045 mmol, 76 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 41, usando ciclobutanona.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,64 (t ancho, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 6H), 3,87 (m, 1H), 3,82 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,91 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 2,23-2,12 (m, 4H), 1,81-1,73 (m, 2H).

CLEM: 422 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ .

#### 5 [Ejemplo 69] Preparación del compuesto 69

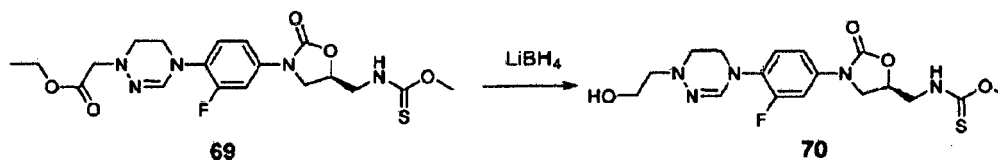


El **Compuesto 69** (24 mg, 0,053 mmol, 47 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 60, usando bromoacetato de etilo en lugar de yodometano.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,52 (dd, 1H,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 1,8$  Hz), 7,15 (dd, 1H,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,11 (t, 1H, 8,4 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,83 (t, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 2H), 4,13-3,97 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (t, 2H,  $J = 4,2$  Hz), 3,78 (s, 2H), 3,24 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 1,03 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz).

CLEM: 454 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ .

#### [Ejemplo 70] Preparación del compuesto 70

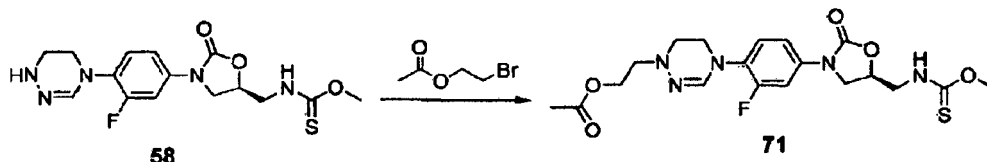


15 El **Compuesto 69** (17 mg, 0,037 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de añadir solución 2M de  $\text{LiBH}_4$  (1 ml). Después de añadir una pequeña cantidad de agua, la solución se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 70** (6,5 mg, 0,016 mmol, 43 %) como un sólido blanco.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, cloroformo- $d_1$ )  $\delta$  7,53 (dd, 1H,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 1,8$  Hz), 7,17 (dd, 1H,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz), 7,12 (t, 1H, 9,0 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,73 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 3,87 (dd, 1H,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz), 3,84 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 3,07 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 3,00 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz).

CLEM: 412 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ .

#### [Ejemplo 71] Preparación del compuesto 71



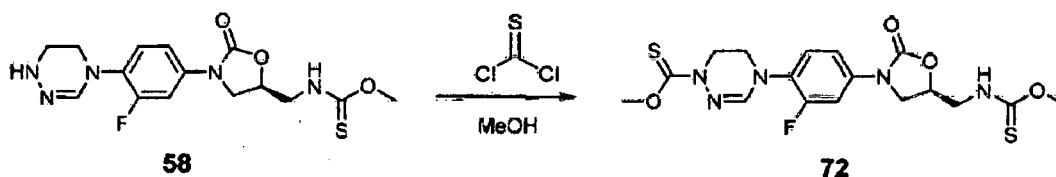
25 El **Compuesto 71** (84 mg, 0,19 mmol, 76 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 60, usando acetato de bromoetilo en lugar de yodometano.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (dd,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 4,13-3,86 (m, 7H), 3,83 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,15 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,09 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 2,10 (s, 3H).

CLEM: 454 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ .

#### [Ejemplo 72] Preparación del compuesto 72



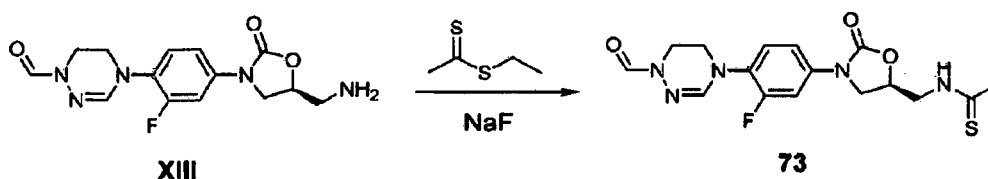


El **Compuesto 72** (54 mg, 0,12 mmol, 61 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 58** como en el Ejemplo 53.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 9,56 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J_1$  = 9 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,41 (t ancho, 2H), 4,17 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,76 (m, 5H).

CLEM: 442 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{20}FN_5O_4S_2$ .

#### [Ejemplo 73] Preparación del compuesto 73

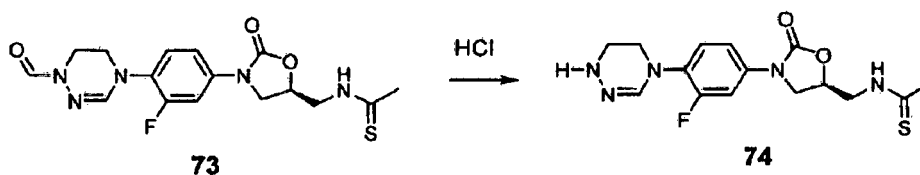


El **Compuesto XIII** (223 mg, 0,69 mmol) y NaF (38 mg, 1,3 equivalentes) se disolvieron en etanol (10 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de añadir ditioacetato de etilo (0,1 ml, 1,2 equivalentes). Después de destilar a presión reducida, la mezcla se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 73** (220 mg, 0,58 mmol, 84 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,52 (s, 1H), 7,91 (t ancho, 1H), 7,56 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,97 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,71 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).

CLEM: 380 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{18}FN_5O_3S$ .

#### [Ejemplo 74] Preparación del compuesto 74

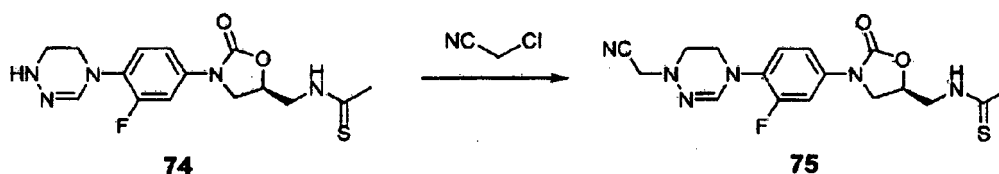


El **Compuesto 73** (220 mg, 0,58 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de añadir solución de HCl 4 M dioxano (1 ml) y se concentró a presión reducida obteniendo de forma cuantitativa el **Compuesto 74** (240 mg) como la forma de sal clorhidrato.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 10,5 (t ancho, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 14 Hz, 1H), 7,61 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,94-3,78 (m, 5H), 3,62 (t ancho, 2H), 2,45 (s, 3H).

CLEM: 352 ( $M + H^+$ ) para  $C_{15}H_{18}FN_5O_2S$ .

#### [Ejemplo 75] Preparación del compuesto 75

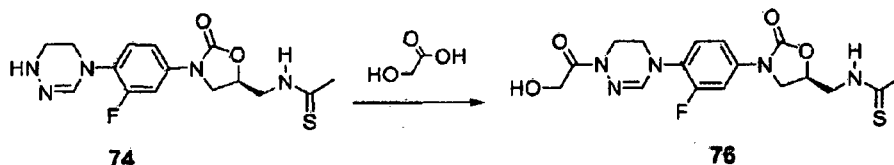


El **Compuesto 75** (35 mg, 0,090 mmol, 42 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 74** como en el Ejemplo 7.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 7,74 (t ancho, 1H), 7,55 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 3H), 3,15 (t,  $J$  = 4, Hz, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 1,24 (t,  $J$  = 4,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

CLEM: 391 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ .

#### 5 [Ejemplo 76] Preparación del compuesto 76

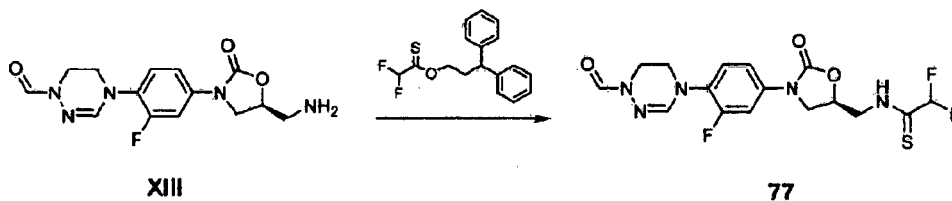


El **Compuesto 76** (35 mg, 0,086 mmol, 36 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 74** como en el Ejemplo 12.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 7,80 (m, 1H), 7,56 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,48 (d,  $J$  = 4,2 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 2H), 4,05 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,74 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,27 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

CLEM: 410 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ .

#### [Ejemplo 77] Preparación del compuesto 77

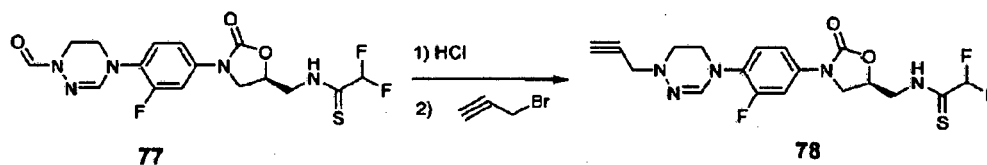


15 El **Compuesto 77** (350 mg, 0,84 mmol, 79 %) se obtuvo haciendo reaccionar el **Compuesto XIII** con  $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OC(S)CHF}_2$  durante una noche a temperatura ambiente como en Bioorg. Med. Chem. Lett, 2006, 16, 3475-3478.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,55 (s, 1H), 8,48 (t ancho, 1H), 7,56 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J_1$  = 8,8 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,22 (t,  $J$  = 56 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,16 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,99 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,82-3,73 (m, 3H).

20 \*CLEM: 416 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ .

#### [Ejemplo 78] Preparación del compuesto 78

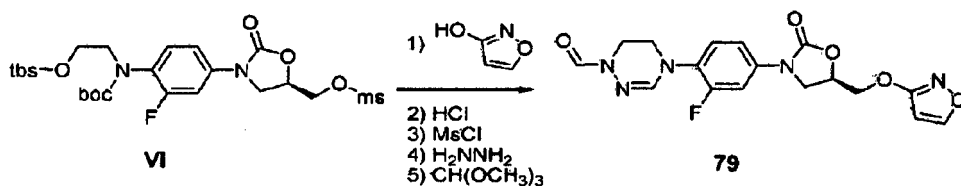


El **Compuesto 77** se hizo reaccionar como en el Ejemplo 74. A continuación, se obtuvo el **Compuesto 78** (26 mg, 0,061 mmol, 35 %) como en el Ejemplo 5.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,65 (t ancho, 1H), 7,49 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,22 (t,  $J$  = 56 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,15 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 5H), 3,14 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,31 (t,  $J$  = 1,8 Hz, 1H).

CLEM: 426 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ .

#### [Ejemplo 79] Preparación del compuesto 79

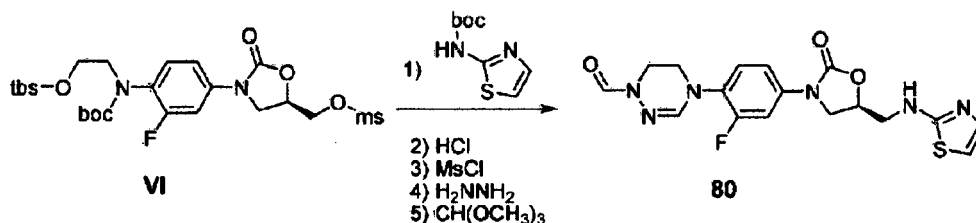


El **Compuesto VI** preparado en el Ejemplo de preparación 6 se hizo reaccionar como en el Ejemplo de preparación 12, usando hidroxiisoxazol en lugar de boc-aminoisoxazol. A continuación, se obtuvo el **Compuesto 79** (53 mg, 0,14 mmol, 28 %) como en el Ejemplo de preparación 10.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ = 8,71 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,39 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,21 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,84 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

CLEM: 390 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{16}\text{-FN}_5\text{O}_5$ .

#### [Ejemplo 80] Preparación del compuesto 80

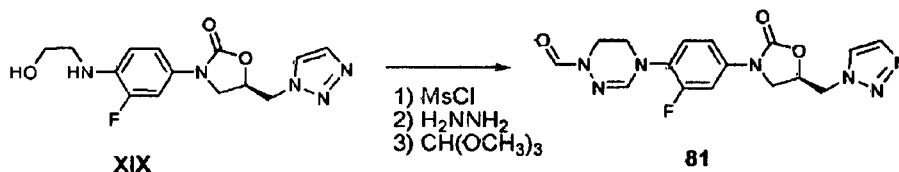


- 10 El **Compuesto VI** se hizo reaccionar como en el Ejemplo de preparación 12, usando boc-aminotiazol en lugar de boc-aminoisoxazol. A continuación, se obtuvo el **Compuesto 80** (26 mg, 0,064 mmol, 16 %) como en el Ejemplo de preparación 10.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,55 (s, 1H), 7,57 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,7 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,55 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,10 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,99 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 3,92-3,79 (m, 3H), 3,73 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 2H).

CLEM: 405 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{17}\text{-FN}_6\text{O}_3\text{S}$ .

#### [Ejemplo 81] Preparación del compuesto 81

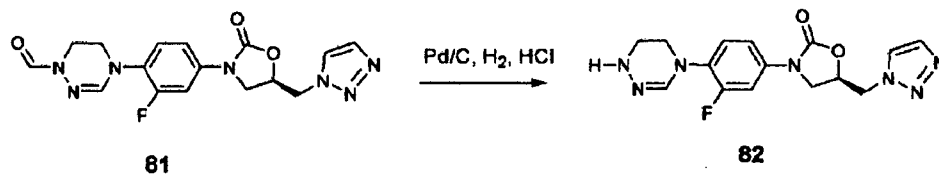


- 20 El **Compuesto 81** (35 mg, 0,094 mmol, 25 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XIX** como en el Ejemplo de preparación 10.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,49 (s, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,84 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,78 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H), 4,14 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,94-3,64 (m, 7H).

- 25 CLEM: 374 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{16}\text{-FN}_7\text{O}_3$ .

#### [Ejemplo 82] Preparación del compuesto 82

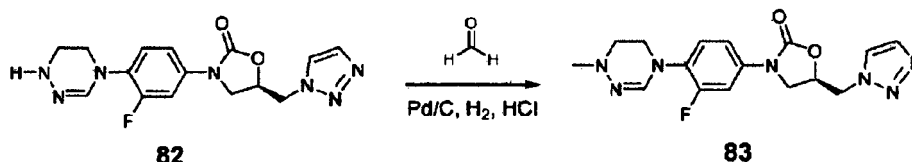


El **Compuesto 82** (84 mg, 0,24 mmol, 73 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 81** como en el Ejemplo 2.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,35 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,85 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,27 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,78 (t ancho, 2H), 3,35 (t ancho, 2H).

5 CLEM: 346 ( $M + H^+$ ) para  $C_{15}H_{16}\text{-FN}_7\text{O}_2$ .

#### [Ejemplo 83] Preparación del compuesto 83

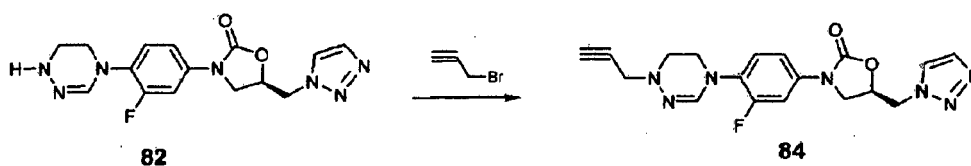


El **Compuesto 82** (62 mg, 0,16 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se hizo reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno después de añadir solución de HCl 4 M dioxano (0,1 ml), formalina (0,2 ml) y Pd/C (6 mg). La solución se filtró con celite, se disolvió en agua destilada (10 ml), se neutralizó, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida obteniendo el **Compuesto 83** (34 mg, 0,086 mmol, 54 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39-7,00 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,80 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 2H), 4,15 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 2H), 2,98 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H).

15 CLEM: 360 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{18}\text{-FN}_7\text{O}_2$ .

#### [Ejemplo 84] Preparación del compuesto 84

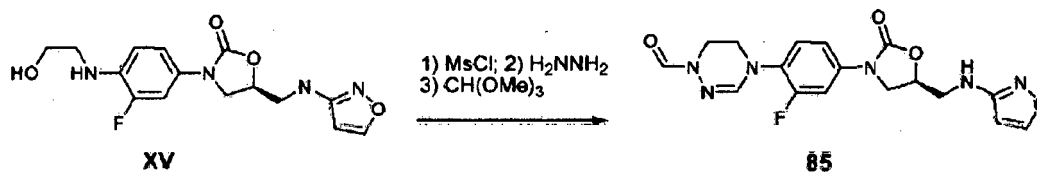


El **Compuesto 84** (26 mg, 0,068 mmol, 74 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 82** como en el Ejemplo 5.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39-7,03 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,80 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 2H), 4,15 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 4H), 3,12 (t ancho, 2H), 2,34 (s, 1H).

CLEM: 384 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{18}\text{-FN}_7\text{O}_2$ .

#### [Ejemplo 85] Preparación del compuesto 85

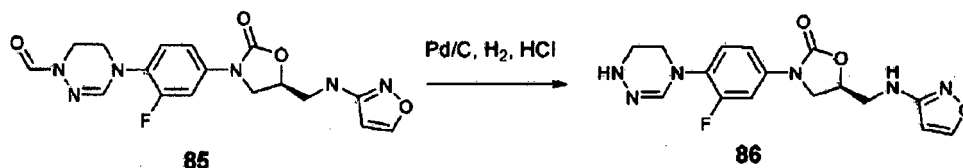


El **Compuesto 85** (81 mg, 0,21 mmol, 31 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XV** como en el Ejemplo de preparación 10.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,49 (s, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,7 Hz, 1H), 7,08 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,86 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,06 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H), 3,87-3,57 (m, 5H).

CLEM: 389 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{17}\text{-FN}_6\text{O}_4$ .

#### [Ejemplo 86] Preparación del compuesto 86

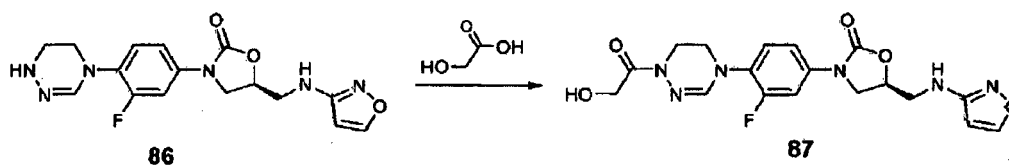


El **Compuesto 86** (35 mg, 0,097 mmol, 71 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 85** como en el Ejemplo 2.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 13 Hz, 1H), 7,60 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,86 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,20 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 3,89-3,36 (m, 7H).

5 CLEM: 361 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{17}\text{-FN}_6\text{O}_3$ .

#### [Ejemplo 87] Preparación del compuesto 87

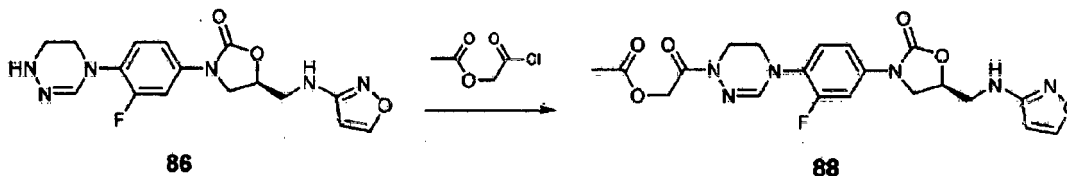


El **Compuesto 87** (15 mg, 0,036 mmol, 35 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 86** como en el Ejemplo 12.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,39 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J_1$  = 14 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,56 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 6,00 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,32 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,89 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,70 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H).

CLEM: 419 ( $M + H^+$ ) para  $C_{18}H_{19}\text{-FN}_6\text{O}_5$ .

#### [Ejemplo 88] Preparación del compuesto 88

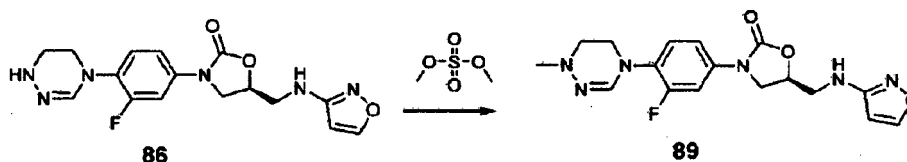


15 El **Compuesto 88** (210 mg, 0,46 mmol, 42 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 86** como en el Ejemplo 59.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,07 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz), 7,58 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,2 Hz,  $J_2$  = 3,0 Hz), 7,21 (dd, 1H,  $J_1$  = 8,4 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,11 (t, 1H,  $J$  = 8,4 Hz), 6,82 (s, 1H), 5,88 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz), 5,08 (s, 2H), 4,96-5,00 (m, 1H), 4,40 (t, 1H,  $J$  = 6,6 Hz), 4,09 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 4,02 (t, 2H,  $J$  = 4,8 Hz), 3,77-3,78 (m, 1H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H).

20 CLEM: 461 ( $M + H^+$ ) para  $C_{20}H_{21}\text{-FN}_6\text{O}_6$ .

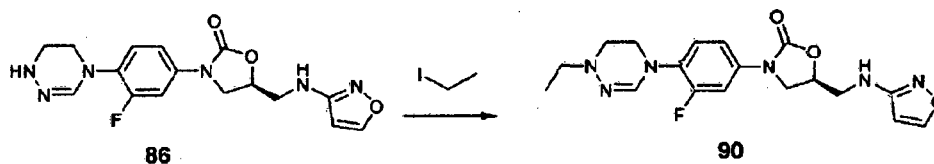
#### [Ejemplo 89] Preparación del compuesto 89



El **Compuesto 89** (36 mg, 0,096 mmol, 68 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 86** como en el Ejemplo 3.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,07 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,87 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,42 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 4,08 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,60 (m, 5H), 2,98 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H).

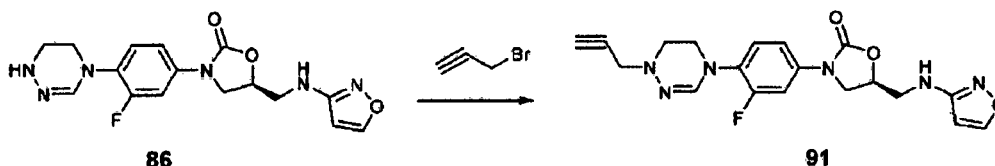
CLEM: 375 ( $M + H^+$ ) para  $C_{17}H_{19}\text{-FN}_6\text{O}_3$ .

**[Ejemplo 90] Preparación del compuesto 90**

El **Compuesto 90** (15 mg, 0,039 mmol, 45 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 86** como en el Ejemplo 6.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,07 (d, 1H,  $J$  = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1H,  $J_1$  = 13,6 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,15 (dd, 1H,  $J_1$  = 9,2 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz), 7,09 (t, 1H,  $J$  = 8,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 5,87 (dd, 1H,  $J$  = 1,6 Hz), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,40 (t, 1H,  $J$  = 6,4 Hz), 4,07 (t, 1H,  $J$  = 9,0 Hz), 3,86-3,81 (m, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,64 (t, 1H,  $J$  = 3,2 Hz), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,01 (t, 2H,  $J$  = 4,8 Hz), 2,95 (t, 2H,  $J$  = 7,07 Hz), 1,23 (t, 3H,  $J$  = 7,0 Hz).

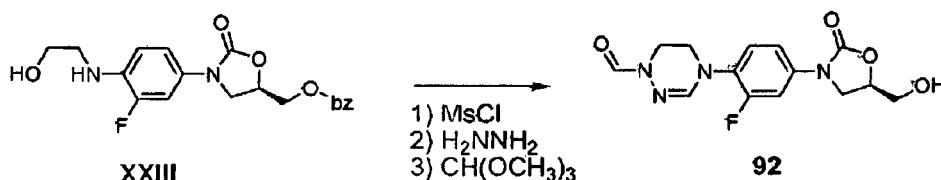
CLEM: 389 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{-FN}_6\text{O}_3$

**[Ejemplo 91] Preparación del compuesto 91**

El **Compuesto 91** (25 mg, 0,063 mmol, 64 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 86** como en el Ejemplo 5.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,07 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,87 (d,  $J$  = 1,8 Hz 1H), 4,96 (m, 1H), 4,35 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 4,08 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,87-3,60 (m, 7H), 3,13 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,31 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 1H).

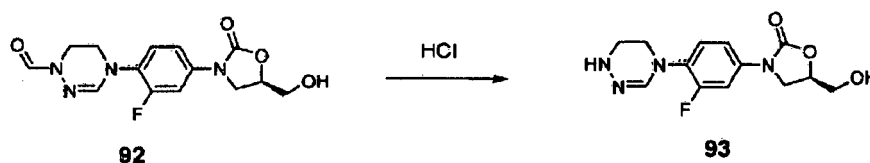
15 CLEM: 399 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{-FN}_6\text{O}_3$ .

**[Ejemplo 92] Preparación del compuesto 92**

El **Compuesto 92** (240 mg, 0,75 mmol, 32 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XXIII** como en el Ejemplo de preparación 10.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,55 (s, 1H), 7,61 (dd,  $J_1$  = 13 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,7 Hz, 1H), 7,14 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 5H), 3,79-3,73 (m, 3H), 2,58 (s ancho, 1H).

CLEM: 323 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{-FN}_4\text{O}_4$ .

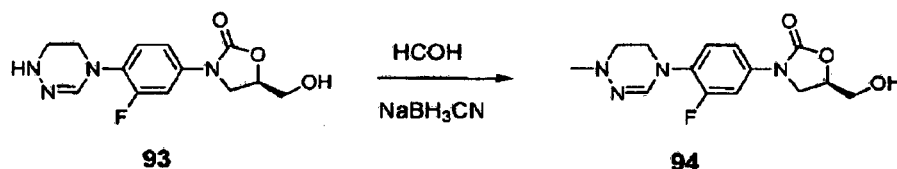
**[Ejemplo 93] Preparación del compuesto 93**

25 El **Compuesto 93** (190 mg, 0,65 mmol, 74 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 92** como en el Ejemplo 2.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 7,73 (dd,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J_1$  = 9,0 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,11 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,36 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

CLEM: 295 ( $M + H^+$ ) para  $C_{13}H_{15}-FN_4O_3$ .

### [Ejemplo 94] Preparación del compuesto 94

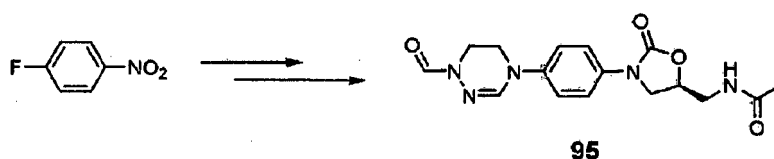


El **Compuesto 94** (150 mg, 0,51 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), formaldehído (solución acuosa al 37 %, 0,21 ml, 2,55 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente después de añadir ácido acético (0,03 ml, 0,51 mmol) y NaBH<sub>3</sub>CN (48 mg, 0,77 mmol). La solución se destiló a presión reducida, se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó secuencialmente con solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida, y se separó por cromatografía en columna obteniendo el **Compuesto 94** (71 mg, 0,23 mmol, 45 %).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7,59 (dd,  $J_1$  = 13,8 Hz,  $J_2$  = 2,4 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,23 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,07 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,71 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,69-3,54 (m, 2H), 2,87 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

CLEM: 309 ( $M + H^+$ ) para  $C_{14}H_{17}FN_4O_3$ .

### [Ejemplo 95] Preparación del compuesto 95

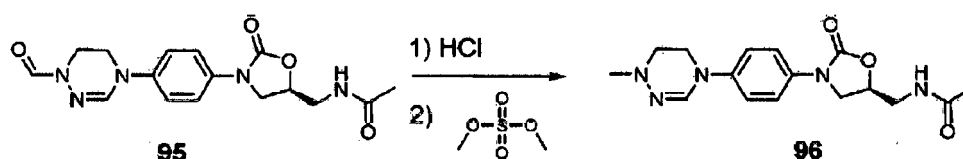


El **Compuesto 95** (300 mg, 0,86 mmol) se obtuvo a partir de 4-fluoronitrobenceno de acuerdo con el Esquema 6, como en la síntesis del **Compuesto 1**.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,56 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,00 (t ancho, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,07 (t,  $J$  = 9,6 Hz, 1H), 4,02 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,76 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 346 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{19}N_5O_4$ .

**[Ejemplo 96] Preparación del compuesto 96**

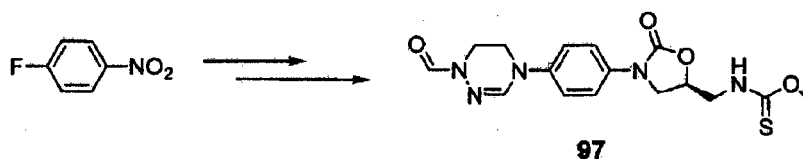


El **Compuesto 96** (42 mg, 0,13 mmol, 48 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 95** como en el Ejemplo 3.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,48 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 5,93 (t ancho, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,05 (t,  $J$  = 9,6 Hz, 1H), 3,81 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,58 (m, 3H), 3,01 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

CLEM: 332 ( $M + H^+$ ) para  $C_{16}H_{21}N_5O_3$ .

**[Ejemplo 97] Preparación del compuesto 97**

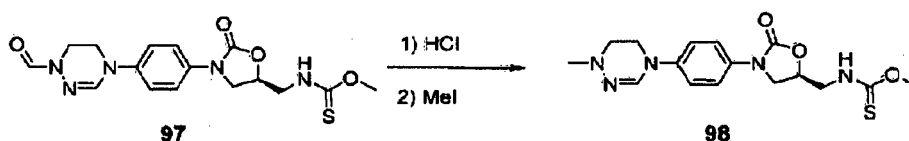


El **Compuesto 97** (540 mg, 1,4 mmol) se obtuvo a partir de 4-fluoronitrobenzono de acuerdo con el Esquema 6, como en la síntesis del **Compuesto 53**.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,56 (s, 1H), 7,55 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 6,69 (t ancho, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 5H), 3,90 (m, 1H), 3,76 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

CLEM: 378 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ .

#### [Ejemplo 98] Preparación del compuesto 98

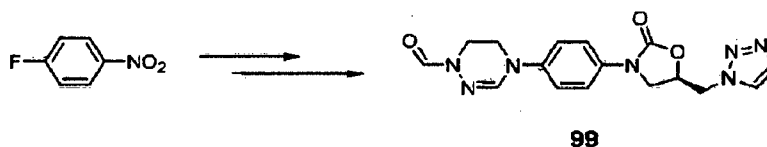


El **Compuesto 98** (160 mg, 0,44 mmol, 62 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 97** como en el Ejemplo 60.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 7,48 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 6,69 (t ancho, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,81 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H).

CLEM: 364 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ .

#### [Ejemplo 99] Preparación del compuesto 99

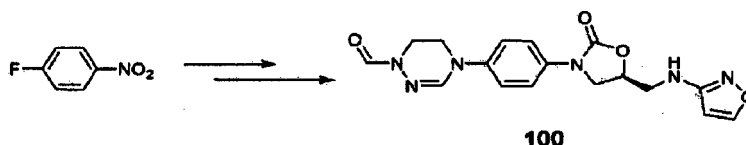


15 El **Compuesto 99** (340 mg, 0,96 mmol) se obtuvo a partir de 4-fluoronitrobenzono de acuerdo con el Esquema 6, como en la síntesis del **Compuesto 81**.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,55 (s, 1H), 7,80 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H), 7,40 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,81 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H), 4,17 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 4,00-3,97 (m, 4H), 3,73 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

CLEM: 356 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$ .

#### [Ejemplo 100] Preparación del compuesto 100

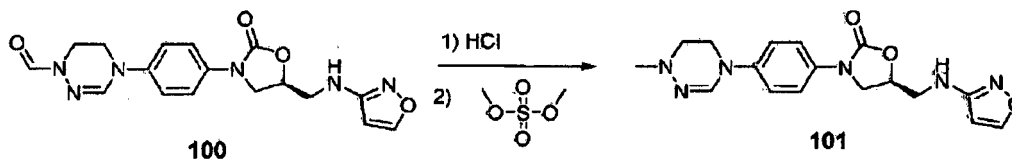


25 El **Compuesto 100** (280 mg, 0,76 mmol) se obtuvo a partir de 4-fluoronitrobenzono de acuerdo con el Esquema 6, como en la síntesis del **Compuesto 85**.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,55 (s, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 5,89 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,10 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,99 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 3H), 3,62 (m, 1H).

CLEM: 371 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$ .

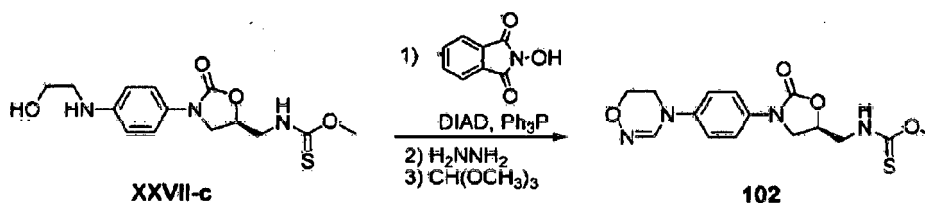


**[Ejemplo 101] Preparación del compuesto 101**

El **Compuesto 101** (37 mg, 0,10 mmol, 68 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 100** como en el Ejemplo 89.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,07 (s, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,01 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (t ancho,  $J$  = 6 Hz, 1H), 4,09 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,85 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,76-3,59 (m, 2H), 3,00 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H).

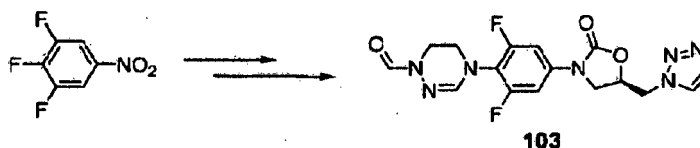
CLEM: 357 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{-N}_6\text{O}_3$ .

**[Ejemplo 102] Preparación del compuesto 102**

10 El **Compuesto 102** (24 mg, 0,069 mmol, 37 %) se obtuvo a partir del **Compuesto XXVII-c**, que se preparó a partir de 4-fluoronitrobenzo de acuerdo con el Esquema 6 como en el Ejemplo de preparación 14, como en el Ejemplo 57.

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 7,56 (s, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 7,06 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 6,67 (t ancho, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,21 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 4,13-4,07 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,77 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

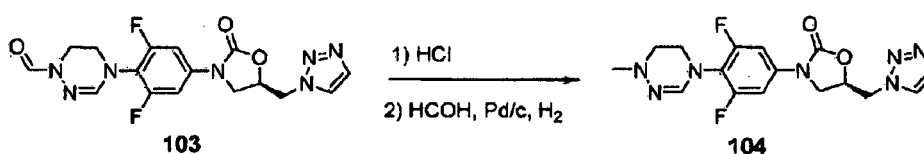
15 CLEM: 351 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{-N}_4\text{O}_4\text{S}$ .

**[Ejemplo 103] Preparación del compuesto 103**

El **Compuesto 103** (350 mg, 0,90 mmol) se obtuvo a partir de 3,4,5-trifluoronitrobenzo de acuerdo con el Esquema 6, como en la síntesis del **Compuesto 81**.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,54 (s, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,81 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H), 4,15 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 3H), 3,65 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

CLEM: 392 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{-F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ .

**[Ejemplo 104] Preparación del compuesto 104**

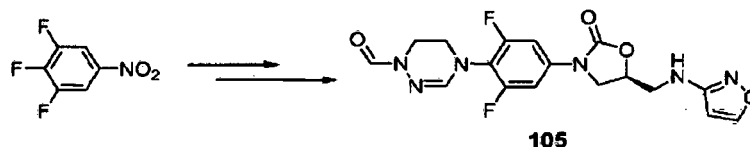
25

El **Compuesto 104** (23 mg, 0,061 mmol, 62 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 103** como en el Ejemplo 83.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,81 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H), 4,16 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,73 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,99 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

CLEM: 378 ( $M + H^+$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ .

#### [Ejemplo 105] Preparación del compuesto 105



5

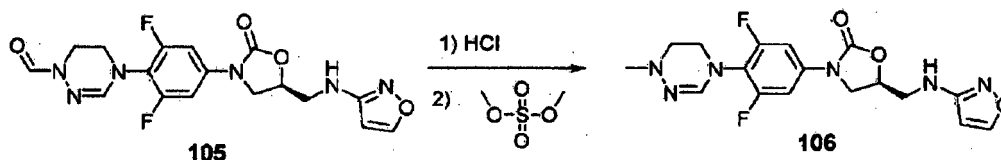
El **Compuesto 105** (640 mg, 1,6 mmol) se obtuvo a partir de 3,4,5-trifluoronitrobenzene de acuerdo con el Esquema 6, como en la síntesis del **Compuesto 85**.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,54 (s, 1H), 8,08 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,89 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,54 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 4,08 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H), 4,00 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,90-3,73 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 3H).

10

CLEM: 407 ( $M + H^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$ .

#### [Ejemplo 106] Preparación del compuesto 106



El **Compuesto 106** (24 mg, 0,061 mmol, 74 %) se obtuvo a partir del **Compuesto 105** como en el Ejemplo 89.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8,06 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,90 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,92 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 3,89-3,61 (m, 5H), 3,00 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H).

15

CLEM: 393 ( $M + H^+$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ .

#### [Ejemplo de prueba 1] Medida de la actividad antibacteriana *in vitro*

Con el fin de probar la actividad antibacteriana de los derivados de oxazolidinona sintetizados en los Ejemplos 1 a 106, se llevó a cabo una prueba de actividad *in vitro* como sigue.

20

Se evaluó la actividad antibacteriana *in vitro* de los derivados de oxazolidinona de los Ejemplos 1 a 106 mediante el procedimiento de microdilución del medio, comparado con el crecimiento bacteriano en el grupo control no tratado. Se midió la concentración inhibidora mínima de un antibiótico a la cual puede inhibirse hasta un 90 % el crecimiento de bacterias ( $\text{CIM}_{90}$ ,  $\mu\text{g/ml}$ ). La medida de la  $\text{MIC}_{90}$  se realizó de acuerdo con el procedimiento de dilución del medio basándose en el documento CLSI [Clinical and Laboratory Standards Institute Document. (2000) Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically - Quinta edición: M7-A5. CLSI, Villanova, PA].

25

1) Se midió la actividad antibacteriana frente a bacterias de prueba frente a 14 especies de bacterias que incluyen *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE), *Enterococcus faecalis* resistente a linezolid y vancomicina (LVRE), *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (*S. aureus*, *S. aureus*<sup>MR</sup>, *S. epidermidis*, *S. epidermidis*<sup>MR</sup>, *E. faecalis*, *E. faecalis*<sup>VanA</sup>, *E. faecalis*<sup>VanALR</sup>, *E. faecium*<sup>VanA</sup>, *E. faecium*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*). El resultado de la  $\text{MIC}_{90}$  frente a las dos bacterias más importantes, MRSA y LVRE se presenta en la Tabla 1.

30

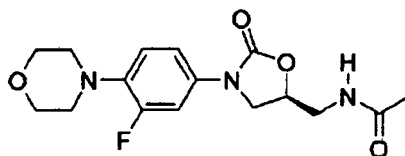
#### 2) Preparación de compuestos de prueba

Los compuestos de prueba (Compuestos 1 a 106, es decir, los derivados de oxazolidinona sintetizados en los Ejemplos 1 a 106) se disolvieron en DMSO a la concentración de 10240  $\mu\text{g/ml}$  y se sometieron a dilución en serie a la mitad con DMSO. Se diluyeron adicionalmente los compuestos de prueba en solución de DMSO 20 veces con agua destilada estéril. La concentración final de compuestos de prueba en incubaciones antibacterianas varió de 0,0625 a 128  $\mu\text{g/ml}$ . La concentración final de DMSO, que se usó como excipiente, fue 2,5 % (v/v). Se usó linezolid (Fórmula química B) como compuesto para comparación. El resultado de la actividad antibacteriana de los compuestos de prueba se resume en la Tabla 1.

35

40

[Fórmula química B]

[Tabla 1] Actividad antibacteriana (CIM<sub>90</sub>, ug/ml) de compuestos representados por la Fórmula química 1

Compuesto	MRSA <sup>1</sup>	LVRE <sup>2</sup>	Compuesto	MRSA	LVRE	Compuesto	MRSA	LVRE
Linezolid	2	32	<b>36</b>	2	8	<b>72</b>	0,5	2
<b>1</b>	1	8	<b>37</b>	2	8	<b>73</b>	0,0625	2
<b>2</b>	2	16	<b>38</b>	4	8	<b>74</b>	0,25	2
<b>3</b>	2	8	<b>39</b>	2	8	<b>75</b>	0,25	2
<b>4</b>	1	8	<b>40</b>	2	8	<b>76</b>	0,5	2
<b>5</b>	1	8	<b>41</b>	2	4	<b>77</b>	0,5	4
<b>6</b>	2	8	<b>42</b>	8	32	<b>78</b>	0,5	4
<b>7</b>	1	8	<b>43</b>	2	32	<b>79</b>	8	> 64
<b>8</b>	4	16	<b>44</b>	8	64	<b>80</b>	2	16
<b>9</b>	0,5	8	<b>45</b>	1	4	<b>81</b>	1	16
<b>10</b>	4	32	<b>46</b>	2	16	<b>82</b>	2	32
<b>11</b>	1	8	<b>47</b>	2	8	<b>83</b>	1	16
<b>12</b>	2	8	<b>48</b>	4	16	<b>84</b>	0,5	16
<b>13</b>	4	16	<b>49</b>	1	8	<b>85</b>	0,5	16
<b>14</b>	2	8	<b>50</b>	2	16	<b>86</b>	0,5	8
<b>15</b>	4	8	<b>51</b>	1	4	<b>87</b>	0,5	8
<b>16</b>	128	> 128	<b>52</b>	2	16	<b>88</b>	0,5	8
<b>17</b>	1	8	<b>53</b>	0,5	8	<b>89</b>	0,5	8
<b>18</b>	4	16	<b>54</b>	0,5	4	<b>90</b>	2	8
<b>19</b>	0,5	4	<b>55</b>	2	8	<b>91</b>	0,5	8
<b>20</b>	16	64	<b>56</b>	4	8	<b>92</b>	1	64
<b>21</b>	2	4	<b>57</b>	0,25	2	<b>93</b>	1	32
<b>22</b>	16	128	<b>58</b>	0,25	4	<b>94</b>	1	64
<b>23</b>	32	64	<b>59</b>	0,5	2	<b>95</b>	1	16
<b>24</b>	2	16	<b>60</b>	0,25	2	<b>96</b>	2	16
<b>25</b>	4	32	<b>61</b>	0,5	4	<b>97</b>	0,5	8

<b>26</b>	16	64	<b>62</b>	0,0625	2	<b>98</b>	1	16
<b>27</b>	4	64	<b>63</b>	0,5	4	<b>99</b>	2	32
<b>28</b>	2	16	<b>64</b>	2	8	<b>100</b>	0,5	32
<b>29</b>	0,5	4	<b>65</b>	0,5	4	<b>101</b>	1	32
<b>30</b>	1	4	<b>66</b>	0,5	4	<b>102</b>	0,25	4
<b>31</b>	1	8	<b>67</b>	0,5	4	<b>103</b>	0,25	16
<b>32</b>	8	32	<b>68</b>	0,25	2	<b>104</b>	2	32
<b>33</b>	2	8	<b>69</b>	2	8	<b>105</b>	0,5	16
<b>34</b>	0,5	4	<b>70</b>	1	4	<b>106</b>	0,5	16
<b>35</b>	2	8	71	0,5	4			
1. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina 2. <i>Enterococcus faecalis</i> resistente a linezolid y vancomicina								

Como se puede apreciar en la Tabla 1, los derivados de oxazolidinona de la presente invención mostraron una potente actividad antibacteriana contra algunas bacterias Gram-positivas resistentes a antibióticos existentes, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, en concentraciones mucho menores cuando se comparan con el compuesto de comparación linezolid. Aunque no se muestra en la Tabla 1, estos también fueron eficaces contra bacterias Gram-positivas, y algunos de ellos fueron eficaces contra bacterias Gram-negativas, tales como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. En especial, puesto que estos muestran una excelente actividad antibacteriana contra *Enterococcus faecalis* resistente a linezolid, pueden usarse de forma útil contra bacterias resistentes a linezolid, que en la actualidad están proliferando.

Por consiguiente, se aprecia que los derivados de oxazolidinona de la presente invención pueden usarse como antibióticos con un amplio espectro contra bacterias Gram-positivas.

#### [Ejemplo de prueba 2] Medida de la solubilidad en agua

Se midieron las solubilidades en agua de metanosulfonatos (MSA) de compuestos representativos entre los derivados de oxazolidinona de Fórmula química 1. Se usó linezolid de Fórmula química B como material de referencia. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

La medida de la solubilidad se realizó por RMN de  $^1\text{H}$  de acuerdo con el siguiente procedimiento. En primer lugar, se añadió un metanosulfonato (100 mg) del compuesto a  $\text{D}_2\text{O}$  (0,5 ml). Después de preparar una solución saturada por agitación vigorosa durante 30 minutos, la solución se filtró y se tomaron de la misma 0,3 ml. Se añadió a esta una solución de compuesto de referencia (En este ejemplo de prueba, se usó DMSO diluido con  $\text{D}_2\text{O}$ ) con una concentración conocida con exactitud. A partir del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la solución, se calculó la razón integral del pico de muestra al pico de referencia (DMSO). Puesto que la concentración de la solución de referencia es conocida, se pueden calcular los moles de la muestra a partir de la razón integral. A continuación, se calculó la solubilidad de la muestra.

[Tabla 2] Solubilidad de metanosulfonato en agua

Compuesto	Linezolid	83	89	94
Solubilidad (mg/ml) (solubilidad %)	3 (0,3 %)	117 (12 %)	129 (13 %)	136 (14 %)

Como puede apreciarse en la Tabla, las solubilidades de los compuestos representados por la Fórmula química 1 en agua son mayores del 10 %, debido a que estos pueden prepararse como sales. Por el contrario, la solubilidad de linezolid en agua es solo de un 0,3 %. Es decir, las solubilidades de los compuestos de la presente invención en agua son hasta 50 veces mayores que las de linezolid. Esta ventaja permite el desarrollo de los compuestos de la presente invención en antibióticos que puedan ser administrados por vía oral o por vía intravenosa de forma rápida, lo cual no es posible para linezolid. Además, puesto que estos son eficaces contra bacterias resistentes a linezolid, así como MRSA y VRE, estos pueden desarrollarse en antibióticos excepcionales capaces de reemplazar a linezolid.

**[Ejemplo de prueba 3] Citotoxicidad e inhibición de MAO (monoamina oxidasa)****1) Medida de la citotoxicidad por ensayo MTT**

El ensayo MTT es un ensayo cualitativo, colorimétrico para la supervivencia y proliferación celular en mamíferos. Depende de la reducción de la sal tetrazolio MTT por la succinato deshidrogenasa mitocondrial de células viables para formar un producto azul, formazan. El ensayo mide la respiración celular y la cantidad de producto formazan respecto al número de células vivas presentes en cultivo. En este ensayo, se adquirieron células de ovario de hámster chino (CHO-K1) de ATCC (EEUU). Se separan células CHO subcultivadas del matraz de cultivo tratando con solución de tripsina-EDTA y se siembran en una microplaca de 96 pocillos con 5000 células por pocillo. Después de cultivar durante 24 horas en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 % a 37 °C, las células se trataron con los derivados de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención sintetizados en los ejemplos anteriores a 7 concentraciones diferentes. Después de cultivar de nuevo durante 48 horas en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 % a 37 °C, se añadieron a cada pocillo 15 µl de solución de MTT 5 µg/ml. Las células se incubaron de nuevo en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 % a 37 °C durante aproximadamente 2 horas. A continuación, se descartó el medio de cultivo y se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de DMSO. Después de agitar la microplaca durante 30 minutos, se midió la absorbancia a 550 nm usando un lector de placas Spectramax plus 190 (Molecular Devices, EEUU). La disminución de absorbancia de los grupos tratados con compuesto al comparar con el grupo control no tratado es una indicación de la disminución de las células supervivientes, lo que permite la medida de la citotoxicidad de los compuestos. El valor de CC<sub>50</sub>, es decir, la concentración a la cual la proliferación celular se reduce al 50 %, de los compuestos de acuerdo con la presente invención se calculó usando el programa de análisis estadístico GraFit (versión 5.0.12) adquirido de Erithacus Software después de calcular los porcentajes de la absorbancia a diversas concentraciones al compararlas con el grupo control.

**2) Inhibición de MAO**

Linezolid es conocido por actuar como un inhibidor reversible, no selectivo de monoamina oxidasas y puede interactuar posiblemente con fármacos adrenérgicos o serotoninérgicos. Los derivados de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención sintetizados en los ejemplos se probaron para determinar la inhibición de monoamina oxidasa A (MAO A) y monoamina oxidasa B (MAO B). Se adquirió un kit de ensayo MAO-GLO de Promega (EEUU) y las enzimas MAO A y MAO B se adquirieron de Sigma-Aldrich (EEUU). A partir del producto aldehído resultante de la acción de la enzima MAO sobre el grupo amina del sustrato, se produce éster metílico de luciferina. Se añade a continuación el reactivo de detección de luciferina para inactivar las enzimas MAO. La esterasa y la luciferasa incluidas en el reactivo oxidan la luciferina, emitiendo de este modo luz. La emisión de luz es detectada para medir la actividad de MAO. La emisión de luz se detectó usando LEADseeker (Amersham Bioscience, Suecia). La actividad de MAO se midió en presencia de los compuestos de acuerdo con la presente invención a 3,9-500 µM y se comparó con el grupo control no tratado. Se usó linezolid como compuesto de comparación. Para la medida de la actividad inhibidora de MAO de los compuestos representados por la Fórmula química 1, se puede determinar el valor de CI<sub>50</sub>, es decir, la concentración de los compuestos a la cual la actividad enzimática es inhibida en un 50 % (este valor está relacionado con la constante de inhibición K<sub>i</sub>). La concentración del inhibidor a la cual la tasa de hidrólisis del sustrato se reduce al 50 % (es decir, el valor de CI<sub>50</sub>) puede determinarse a partir de una representación log de la tasa relativa de hidrólisis (comparada con el grupo control no inhibido) frente a la concentración de los compuestos de la Fórmula química 1.

El efecto de inhibición de MAO de los compuestos de Fórmula química 1 se midió determinando la constante de inhibición K<sub>i</sub>

**Ecuación 1**

$$K_i = CI_{50} / \{1 + ([S]/K_m)\}$$

En la ecuación 1, K<sub>m</sub> es la constante de Michaelis-Menten, es decir, la concentración de sustrato a la cual la tasa de reacción enzimática es la mitad del máximo, y CI<sub>50</sub> es la concentración del inhibidor a la cual la tasa de la hidrólisis del sustrato se reduce en un 50 %. El valor de CI<sub>50</sub>, se midió representando una representación log de la tasa relativa de hidrólisis (comparada con el grupo control no inhibido) frente a la concentración de los compuestos de la Fórmula química 1. Se usó el programa de análisis estadístico GraFit (versión 5.0.12) adquirido de Erithacus Software.

Los resultados de la prueba de citotoxicidad y la prueba de inhibición de MAO para compuestos representativos entre los derivados de oxazolidinona de Fórmula química 1 se presentan en la Tabla 3.

Puesto que el compuesto de comparación linezolid presenta una significativa acción inhibidora frente a enzimas MAO y tiene la posibilidad de causar toxicidad u otros efectos secundarios, se han realizado enormes esfuerzos por encontrar un compuesto sin efecto inhibidor de MAO. En general, los compuestos a base de oxazolidinona muestran dicho efecto de inhibición de MAO potente cuando se usan como inhibidores de MAO. No obstante, aunque el inhibidor de MAO puede proporcionar un efecto terapéutico para aquellos que lo necesiten, puede dar lugar a toxicidad u otros efectos secundarios cuando se usa como antibiótico. Por consiguiente, la determinación del efecto de inhibición de MAO de antibióticos de oxazolidinona es desde luego requerida, y se ve favorecido uno con menor

de dicho efecto.

Se usaron linezolid y TR-700 de Fórmula química D, desarrollado por Trius Therapeutics, como compuestos de comparación. Puesto que TR-701 es un profármaco de TR-700, se usó TR-700.

[Tabla 3] Pruebas de citotoxicidad e inhibición de MAO

	CC <sub>50</sub> (uM)	MAO A (uM)	MAO B (uM)
Linezolid	> 130	7,9	4,3
TR-700	28	< 2,0	6,1
53	> 130	24	58
83	> 130	19	207
89	> 130	5,2	> 250
94	> 130	4	176
102	> 130	89	84

5

Como puede apreciarse en la Tabla 3, TR-700 presenta un grado sustancial de efecto citotóxico y también un potente efecto inhibidor frente a MAO A y MAO B. En contraste, la mayoría de los compuestos de la presente invención son inocuos en términos de citotoxicidad y presentan menos efecto inhibidor que TR-700 en 1/10.

Debido a que los compuestos de la presente invención presentan una alta solubilidad y buena actividad antibacteriana con menos toxicidad, probablemente son muy prometedores como antibióticos de nueva generación.

10

#### Aplicabilidad industrial

Como se ha descrito en lo que antecede, los derivados de oxazolidinona novedosos de la presente invención presentan un espectro antibacteriano contra bacterias resistentes, incluyendo *Staphylococcus* resistente a meticilina (MRSA), una baja toxicidad, y una potente actividad antibacteriana contra bacterias resistentes a los antibióticos existentes, tales como *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, en especial una excelente actividad antibacteriana contra *Enterococcus faecalis* resistente a linezolid. Por tanto, estos pueden usarse de forma útil como antibióticos de oxazolidinona de 2ª generación. Además, los derivados de oxazolidinona con un grupo amidoxima cíclico o amidrazona cíclico de acuerdo con la presente invención pueden prepararse fácilmente en una formulación para administración oral o para inyección debido a que tienen mayor solubilidad en agua que otros compuestos de oxazolidinona existentes.

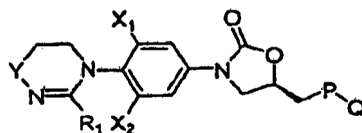
15

20

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de oxazolidinona novedoso representado por la Fórmula química 1, un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable:

[Fórmula química 1]



En la Fórmula química 1,

R, representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

Y representa -O- o -N(R<sub>2</sub>)-;

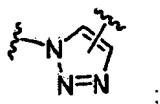
R<sub>2</sub> representa hidrógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> OC(=O)R<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)R<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=S)R<sub>12</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, en el que el alquilo de R<sub>2</sub> puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y ciano;

R<sub>11</sub> a R<sub>13</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, en los que el alquilo, alcoxi o amino de R<sub>11</sub> a R<sub>13</sub> puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo e hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

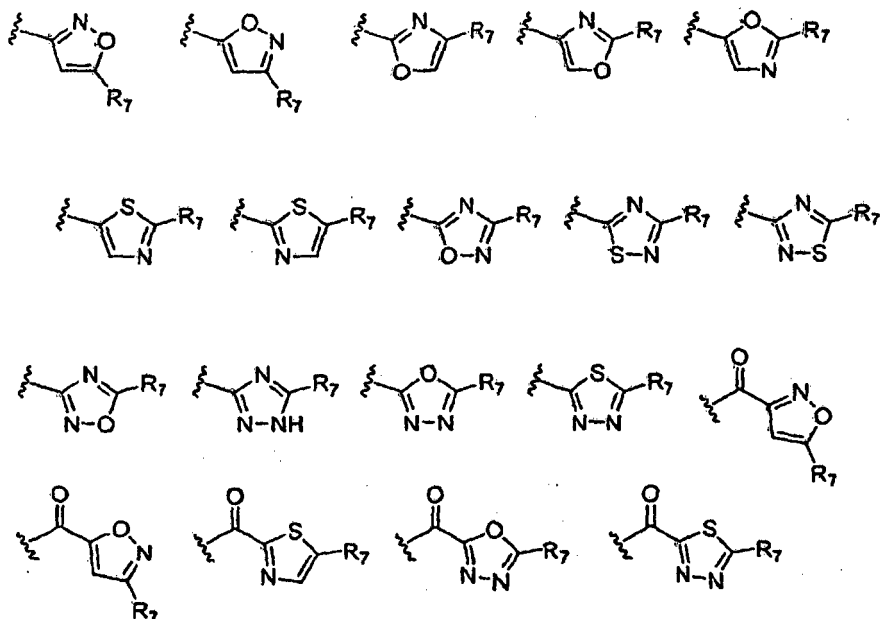
m representa un número entero de 0 a 2;

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno o flúor;

P representa -O-, -NH-, o un heterociclo aromático de cinco miembros con la estructura siguiente



Q representa hidrógeno, -C(=O)R<sub>3</sub>, -C(=S)R<sub>4</sub>, =C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -C(=S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, o un heterociclo aromático de cinco miembros con una estructura seleccionada de las siguientes:



R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

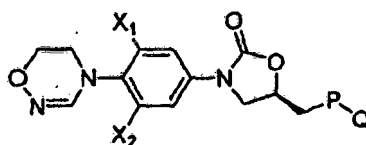
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>7</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y

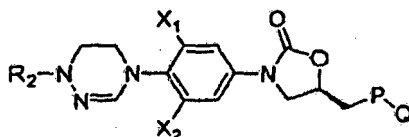
el alquilo de R<sub>3</sub> a R<sub>7</sub> puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonilo y amino.

2. El derivado de oxazolidinona novedoso según la reivindicación 1, que está representado por la Fórmula química 2 o 3, un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable:

[Fórmula química 2]



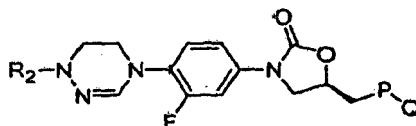
[Fórmula química 3]



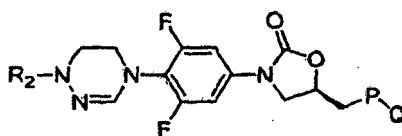
en las que R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, P y Q son los mismos que se definen en la reivindicación 1.

3. El derivado de oxazolidinona novedoso según la reivindicación 2, que está representado por la Fórmula química 4, 5 o 6, un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable:

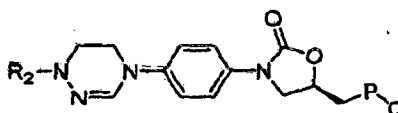
[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]



[Fórmula química 6]



en las que

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> OC(=O)R<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> C(=O)R<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> C(=S)R<sub>12</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, en el que el alquilo de R<sub>2</sub> puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y ciano;

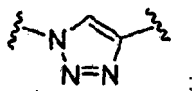
R<sub>11</sub> a R<sub>13</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonilo, y el alquilo, alcoxi, o amino de R<sub>11</sub> a R<sub>13</sub> puede estar adicionalmente sustituido con



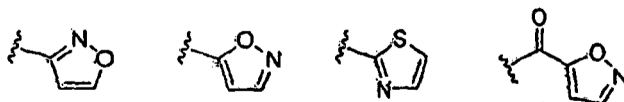
uno o más sustituyente(s) seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboniloxi e hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

m representa un número entero de 0 a 2;

P representa -O-, -NH-, o un heterociclo aromático de cinco miembros con la estructura siguiente



Q representa hidrógeno, -C(=O)R<sub>3</sub>, -C(=S)R<sub>4</sub>, -C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -C(=S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, o un heterociclo aromático de cinco miembros con una estructura seleccionada de las siguientes



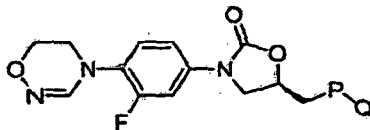
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan, de forma independiente, hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

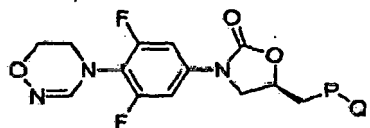
el alquilo de R<sub>3</sub> a R<sub>6</sub> puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboniloxi y amino.

4. El derivado de oxazolidinona novedoso según la reivindicación 2, que está representado por la Fórmula química 7, 8 o 9, un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable:

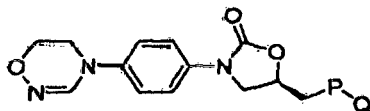
[Fórmula química 7]



[Fórmula química 8]

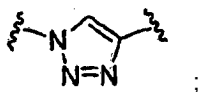


[Fórmula química 9]

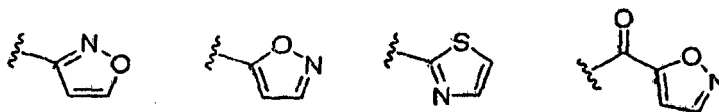


en las que

P representa -O-, -NH-, o un heterociclo aromático de cinco miembros con la estructura siguiente



Q representa hidrógeno, -C(=O)R<sub>3</sub>, -C(=S)R<sub>4</sub>, -C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -C(=S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, o un heterociclo aromático de cinco miembros con una estructura seleccionada de las siguientes:

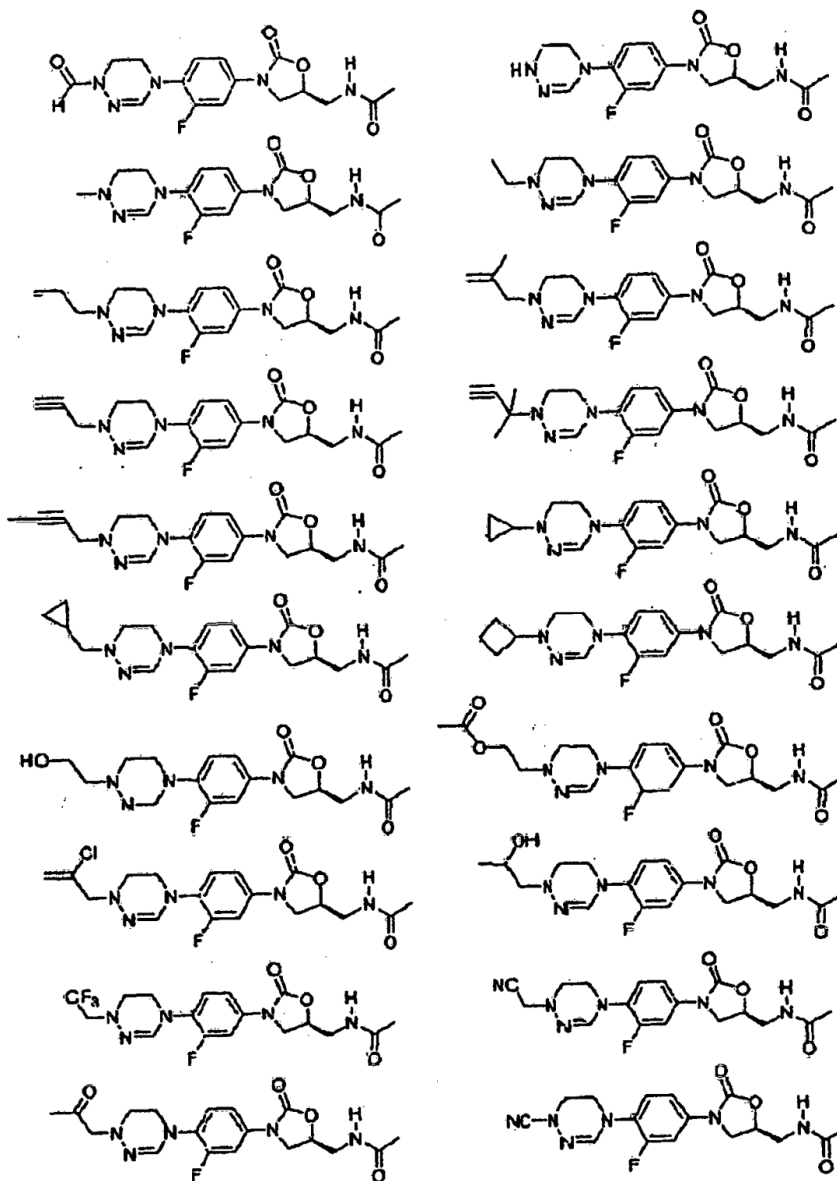


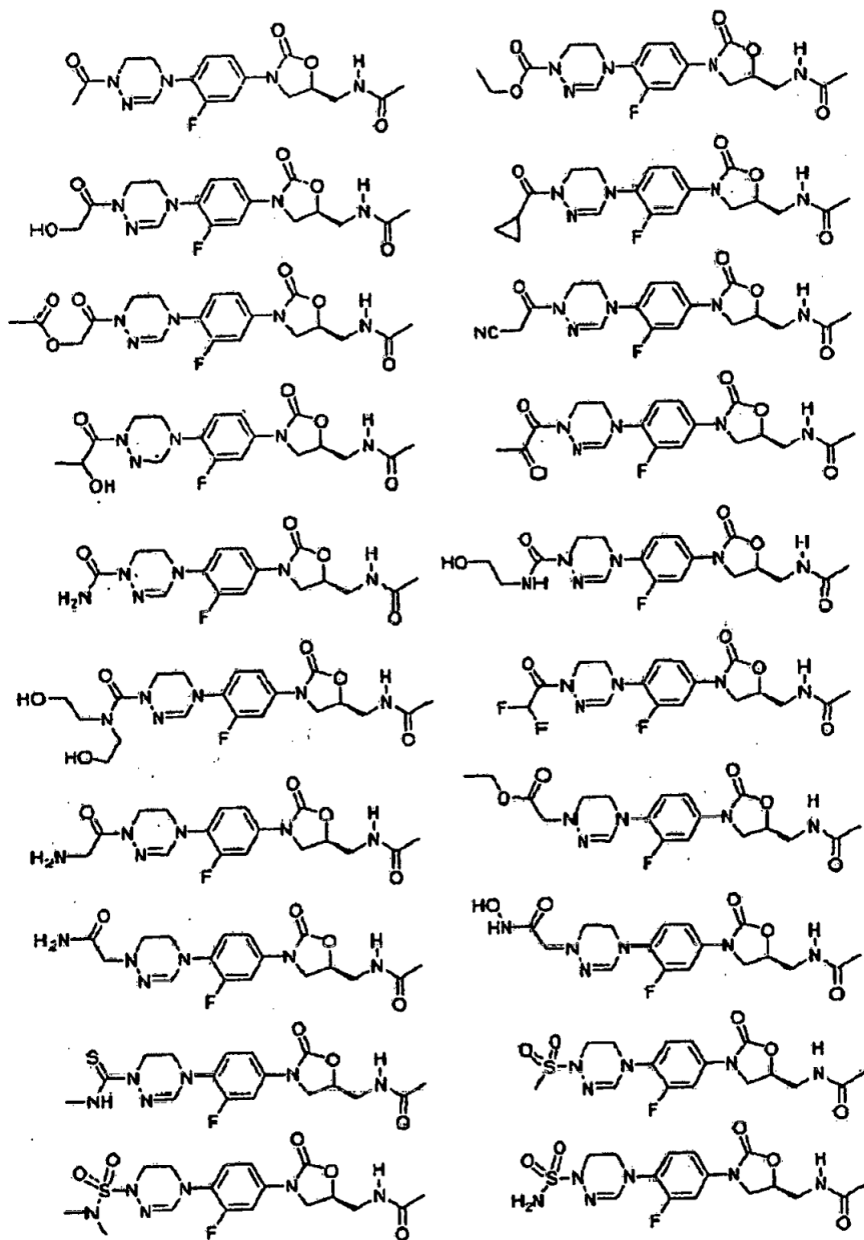
$R_3$  y  $R_4$  representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) o alcoxi ( $C_1$ - $C_6$ );

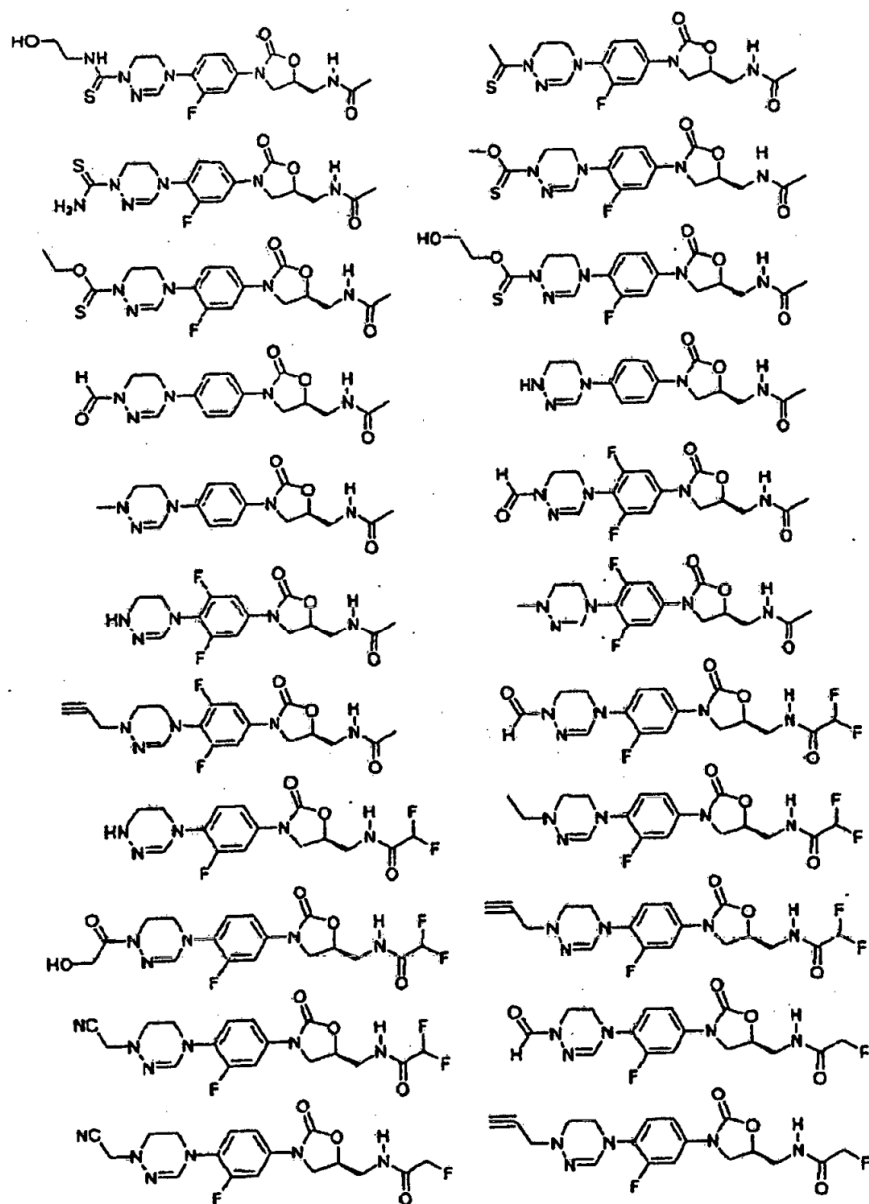
$R_5$  y  $R_6$  representan, de forma independiente, hidrógeno o alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ); y el alquilo de  $R_3$  a  $R_6$  puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionados de un grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, alquil ( $C_1$ - $C_6$ ) carboniloxi y amino.

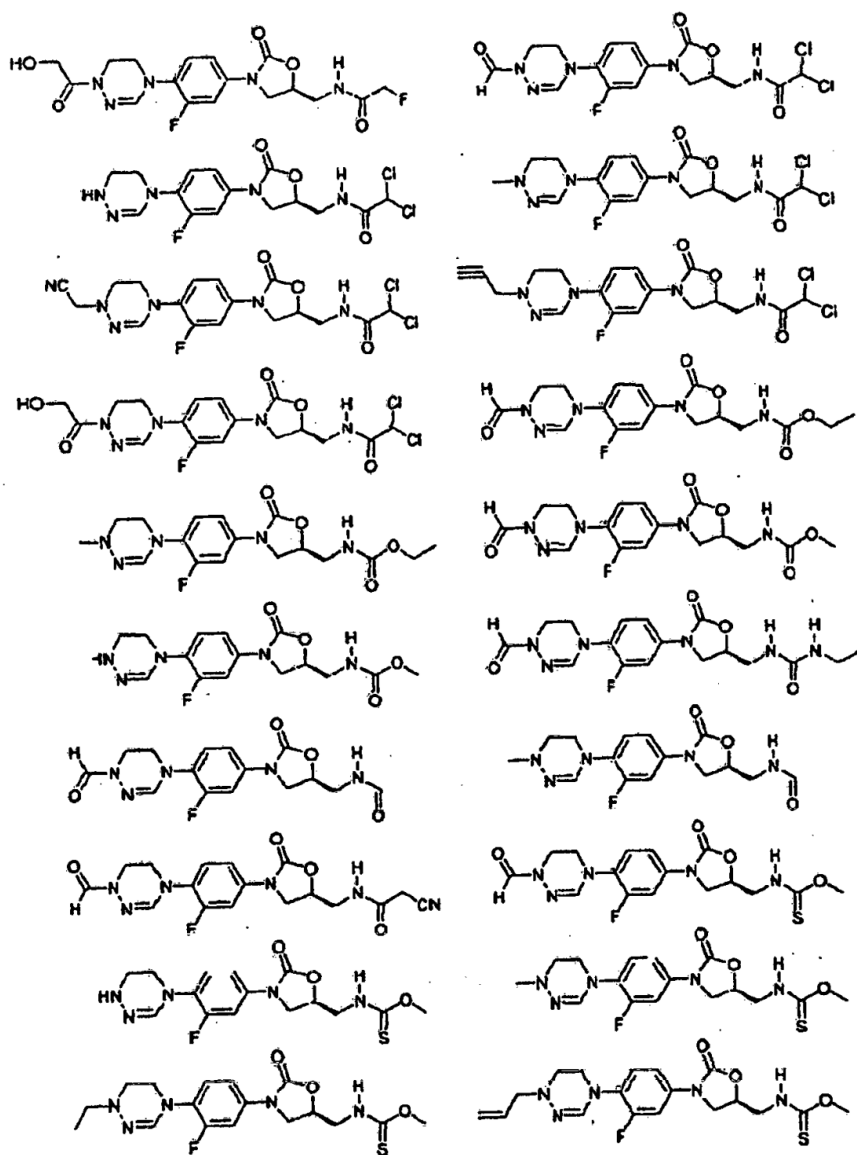
5

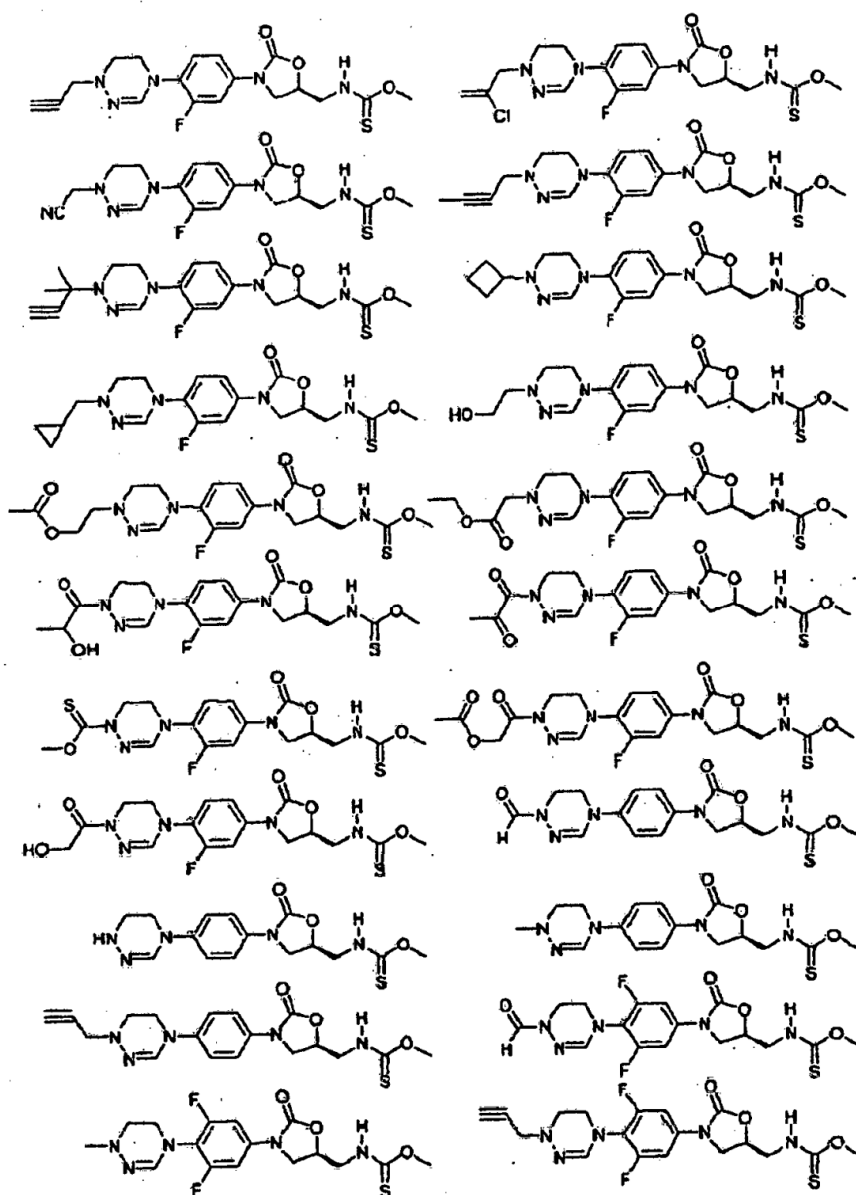
5. El derivado de oxazolidinona novedoso según la reivindicación 3, que está seleccionado de los siguientes compuestos, un éster hidrolizable *in vivo* de los mismos, un hidrato de los mismos, un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable:

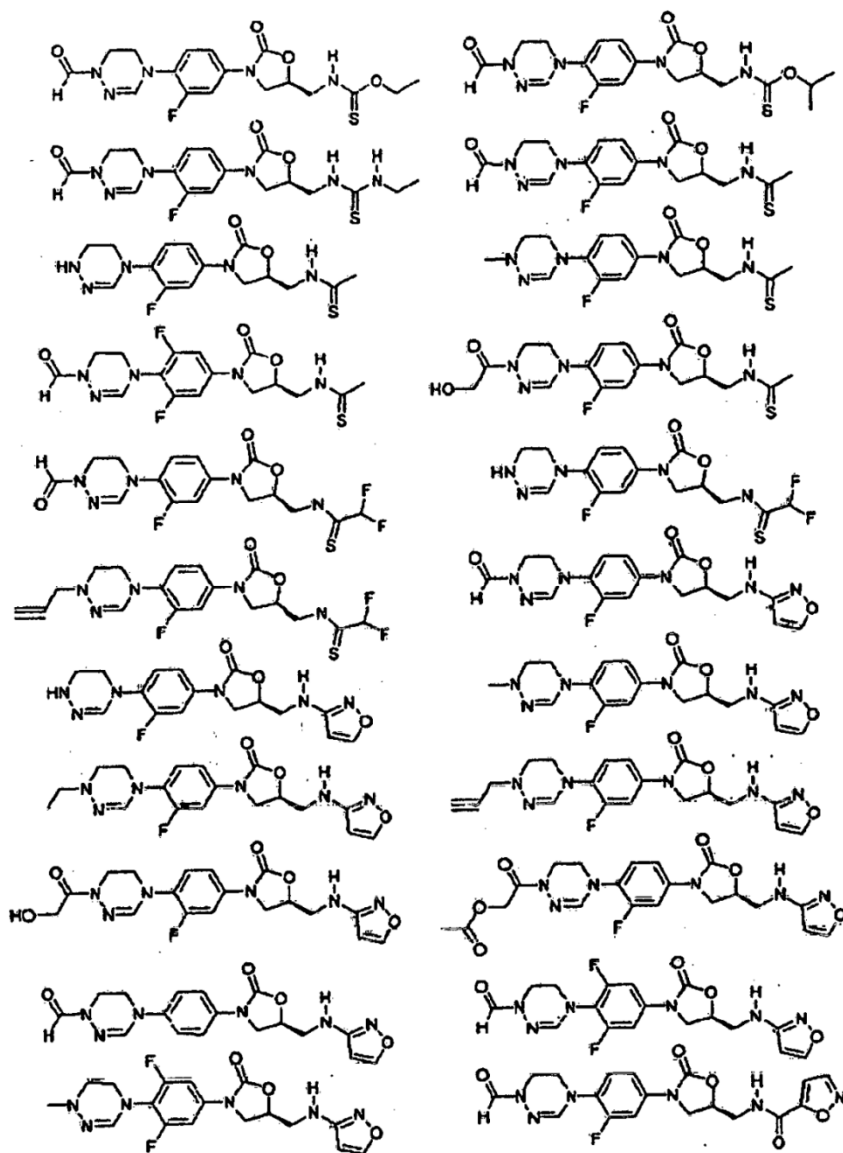


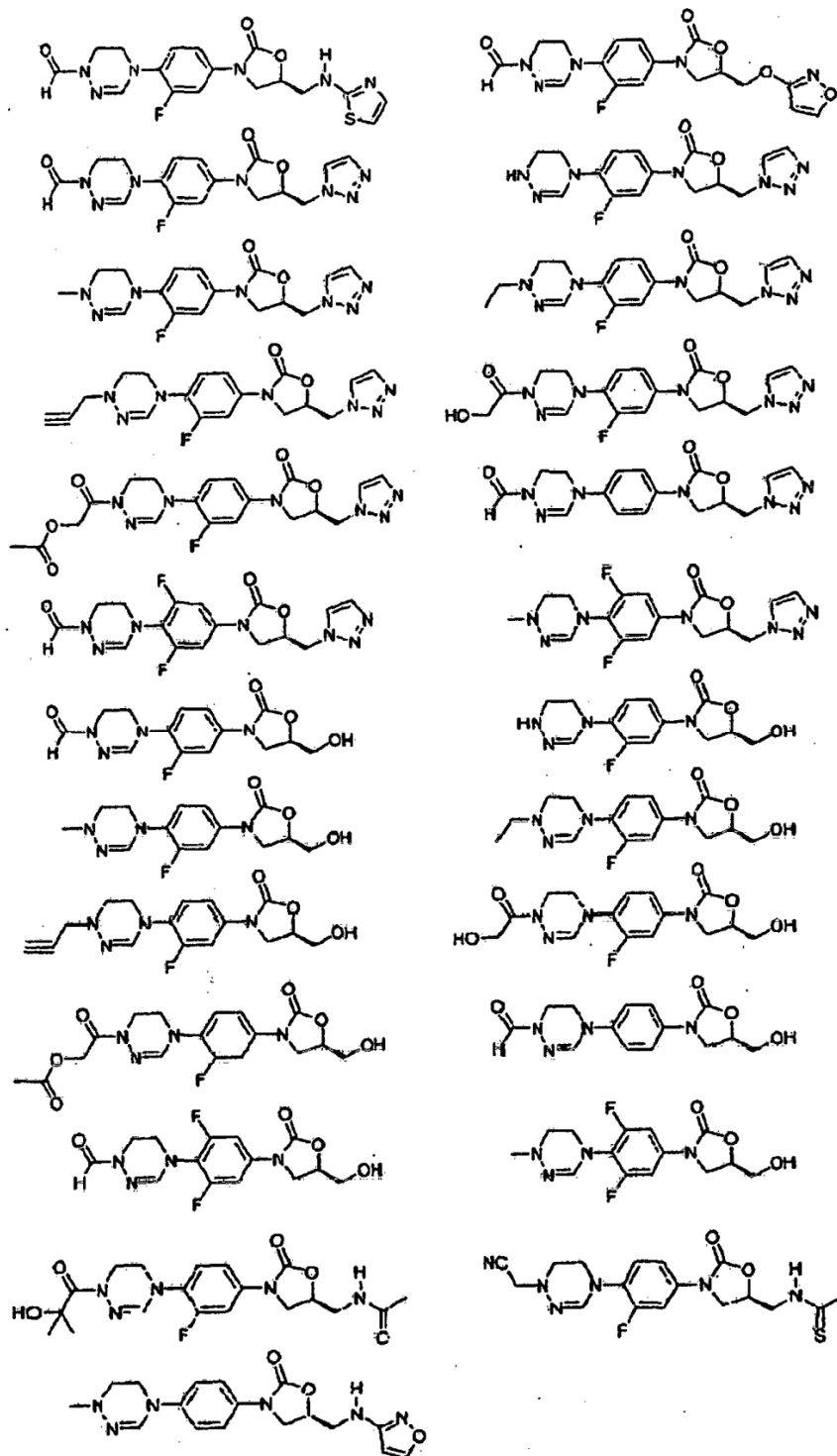






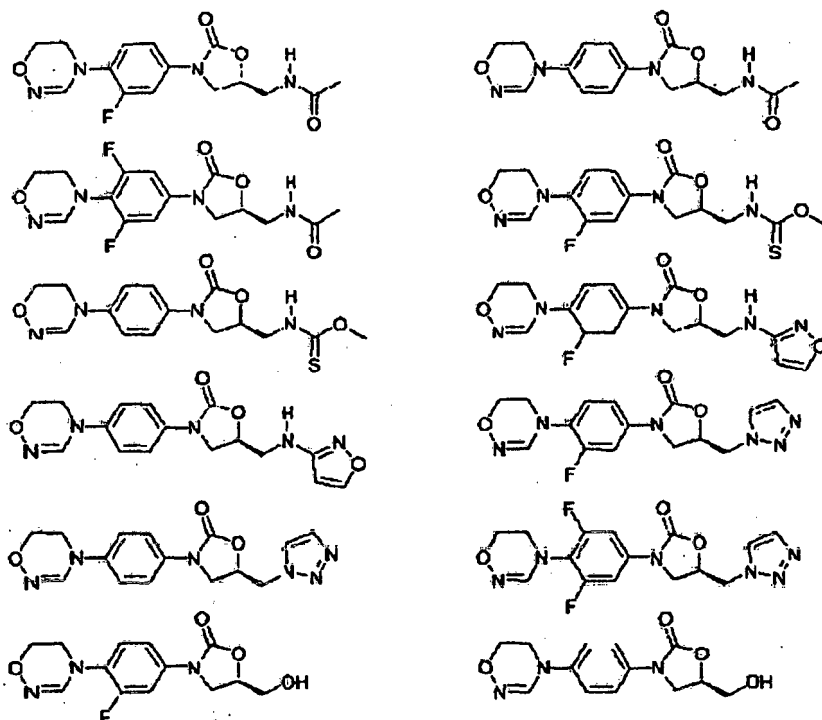






6. El derivado de oxazolidinona novedoso según la reivindicación 4, que está seleccionado de los siguientes compuestos, un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable:





7. Una composición farmacéutica antibiótica que comprende el derivado de oxazolidinona novedoso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente eficaz.