

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 334**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2011 E 11729018 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2585467**

54 Título: **Pirazolo[1,5-a]pirimidinas y -triazinas como agentes antivirales**

30 Prioridad:

24.06.2010 US 358122 P

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

24.05.2016

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

BABAUGLU, KERIM;
BOOJAMRA, CONSTANTINE, G.;
EISENBERG, EUGENE, J.;
HUI, HON CHUNG;
MACKMAN, RICHARD, L.;
PARRISH, JAY, P.;
SANGI, MICHAEL;
SAUNDERS, OLIVER, L.;
SIEGEL, DUSTIN;
SPERANDIO, DAVID y
YANG, HAI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 571 334 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

Pirazolo[1,5-a]pirimidinas y -triazinas como agentes antivirales

5 **Campo de la invención**

La invención se relaciona de forma general con compuestos y su uso para tratar infecciones víricas por *Pneumovirinae*, concretamente nucleósidos y su uso para tratar infecciones por el virus respiratorio sincitial.

10 **Antecedentes de la invención**

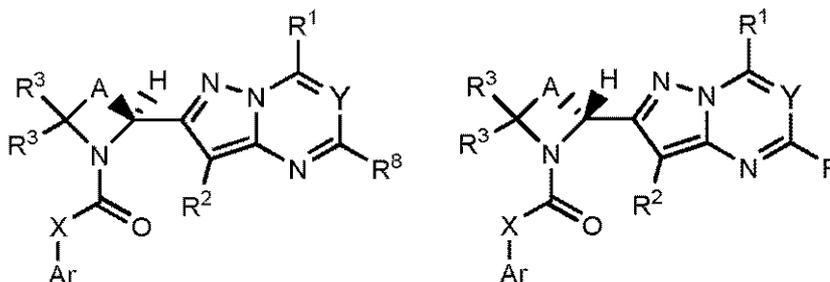
Los virus *Pneumovirinae* son virus de ARN monocatenario de sentido negativo responsables de muchas enfermedades prevalentes en el ser humano y en los animales. La subfamilia de virus *Pneumovirinae* es parte de la familia *Paramyxoviridae* e incluye el virus respiratorio sincitial humano (VRSH). Casi todos los niños de dos años
15 habrán tenido una infección por VRSH. El VRSH es la principal causa de infección de las vías respiratorias inferiores en la lactancia y la infancia, con un 0,5 % a un 2 % de infectados que requieren hospitalización. Los ancianos y adultos con cardiopatía o enfermedad pulmonar crónicas, o los inmunodeprimidos, también tienen un alto riesgo para desarrollar enfermedad grave por VRSH (<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). Actualmente no se dispone de ninguna vacuna para prevenir la infección por VRSH. Se dispone del anticuerpo monoclonal palivizumab para la inmunopprofilaxis, pero su uso está restringido a los lactantes de alto riesgo, p.ej., los lactantes prematuros o los que tienen enfermedad congénita, bien cardíaca o bien pulmonar, y el coste para su uso general suele ser prohibitivo. Además, el análogo de nucleósido ribavirina se ha aprobado como el único agente antiviral para tratar las infecciones por VRSH, pero tiene una eficacia limitada. Por lo tanto, hay una necesidad de terapias anti *Pneumovirinae*.

25 Asinex Corporation (101 N. Chestnut St., Winston-Salem, NC 27101) ofrece para su venta ciertos compuestos racémicos de fenil(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)metanona pero la utilidad de estos compuestos para tratar las infecciones víricas por *Pneumovirinae* no se ha desvelado.

Sumario de la invención

30 Se proporcionan compuestos y el uso para el tratamiento de infecciones causadas por la familia del virus *Pneumovirinae*.

En un aspecto, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II:



Fórmula I

Fórmula II

35

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable, del mismo; en la que:

40 A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en el que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH o NR^a ;

n es 3, 4, 5 o 6;

cada p es 1 o 2;

45 Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en el que el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo C_6-C_{20} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^6 ;

X es $-C(R^{13})(R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ o X está ausente;

Y es N o CR^7 ;

50 cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} ,

- cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈);
 dos R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a;
- 5 cuatro R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C₆ opcionalmente sustituido;
- dos R⁴ en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a;
- 10 dos R⁶ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a;
- cualquier R⁶ adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R³, pueden formar un enlace o un grupo -(C(R⁵)₂)_m- en el que m es 1 o 2;
- 15 cualquier R⁶ adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R², pueden formar un enlace;
- cada R^a es independientemente alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀, y en el que cualquier arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀ o alquilo (C₁-C₈);
- 20 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbociclicilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R^a, -S(O)_pR^a, o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterociclo de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH-, -NR^a- o -C(O)-; R¹³ es H o alquilo (C₁-C₈);
- 25 R¹⁴ es H, alquilo (C₁-C₈), NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², NR¹¹S(O)_pR^a, -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹) o NR¹¹SO_pNR¹¹R¹²; y
- 30 en el que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más, (por ejemplo, 1, 2, 3 4 o 5) oxo, halógeno, hidróxido, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.
- 40 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o éster.
- 45 En otra realización, se proporciona un racemato, enantiómero, diastereómero tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho racemato, enantiómero, diastereómero tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato.
- 50 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por el virus respiratorio sincitial en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o éster.
- 55 En otra realización, se proporciona un racemato, enantiómero, diastereómero tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por el virus respiratorio sincitial en un mamífero con necesidad del mismo, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho racemato, enantiómero, diastereómero tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato.
- 60 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o éster en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 65 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente

aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o éster en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

5 En otra realización, se proporciona una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 10 a) dicha primera composición farmacéutica; y
b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo contra virus *Pneumovirinae* infecciosos.

15 En otra realización, se proporciona una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por el virus respiratorio sincitial en un mamífero con necesidad del mismo, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 20 a) dicha primera composición farmacéutica; y
b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo contra infecciones por virus respiratorios sincitiales.

25 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso para tratar una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

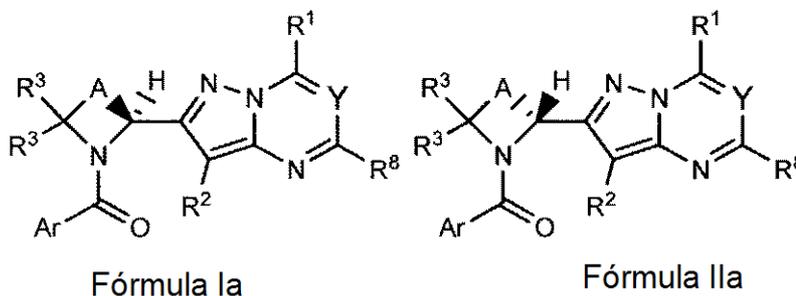
También se describen procedimientos e intermediarios novedosos desvelados en el presente documento que son útiles para preparar los compuestos de fórmula I o fórmula II de la invención.

30 Se describen nuevos métodos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación caracterización y ensayo de los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

35 Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en la descripción adjunta, las estructuras y fórmulas. Aunque la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance completo de la presente invención como se describe en el presente documento.

40 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II representado por la Fórmula Ia o Fórmula IIa:



45 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable, del mismo; en la que:

- 50 A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en el que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-S(O)_p-$;
n es 3 o 4;
cada p es 1 o 2;
Y es N o CR^7 ;
Ar es un grupo arilo C_6-C_{20} opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^6 ;
55 cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,

-C(=O)SR¹¹, -S(O)_p(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹), -NR¹¹SO_pNR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈);

5 dos R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a;

cuatro R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C₆ opcionalmente sustituido;

10 dos R⁴ en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a;

dos R⁶ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a;

15 cualquier R⁶ adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R³, pueden formar un enlace o un grupo -(C(R⁵)₂)_m- en el que m es 1 o 2;

cualquier R⁶ adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R², pueden formar un enlace;

20 cada R^a es independientemente alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈);

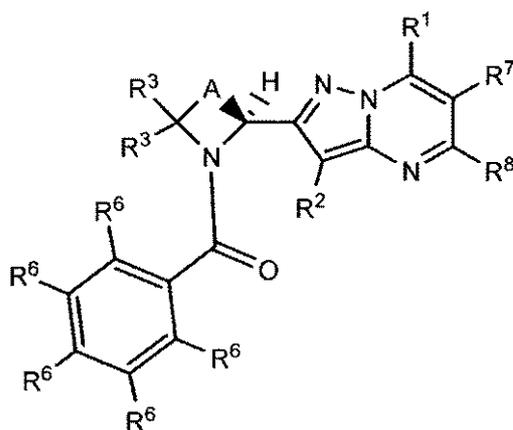
cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbociclicilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R^a, -S(O)_pR^a, o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterociclo de 3 a

25 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a; y en el que cada alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, SH, SR^a, S(O)_pR^a u OR^a.

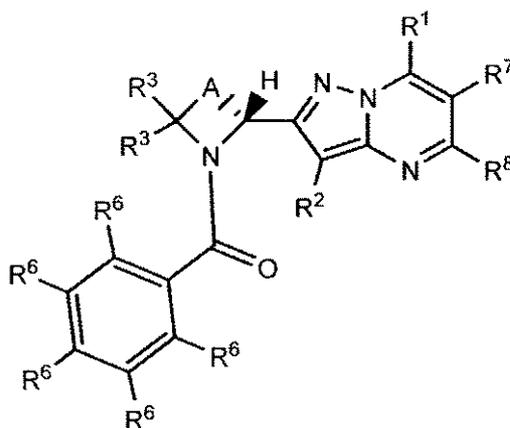
30 En una realización de Fórmula Ia o Ila, A es -(C(R⁴)₂)₃-. En otro aspecto de esta realización, A es -(C(R⁴)₂)₄-. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁴ está opcionalmente sustituido alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, R¹ es H, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido u OH. En otro aspecto

35 de esta realización, R¹ es H o CH₃. En otro aspecto de esta realización, R⁸ está alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₇) opcionalmente sustituido o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es ciclopropilo opcionalmente sustituido.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II representada por la Fórmula III o Fórmula IV:



Fórmula III



Fórmula IV

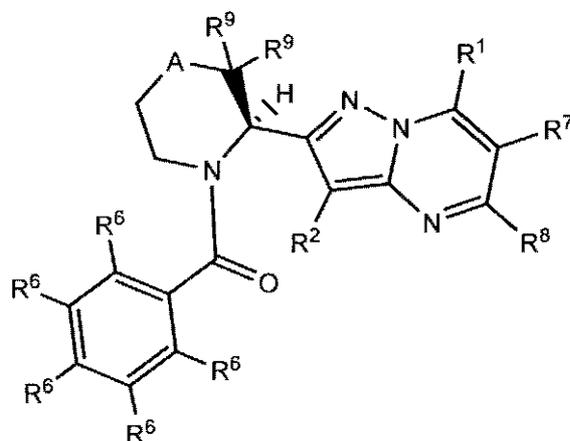
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable, del mismo;
en la que:

- 5 A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en el que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-S(O)_p-$;
n es 3 o 4;
cada p es 1 o 2;
- 10 cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8);
- 15 dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$;
- 20 cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C_6 opcionalmente sustituido;
- dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$;
- 25 cada R^a es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8);
- 30 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterociclo de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$; y en el que cada alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN, N_3 , $N(R^a)_2$, SH, SR^a , $S(O)_pR^a$ u OR^a .

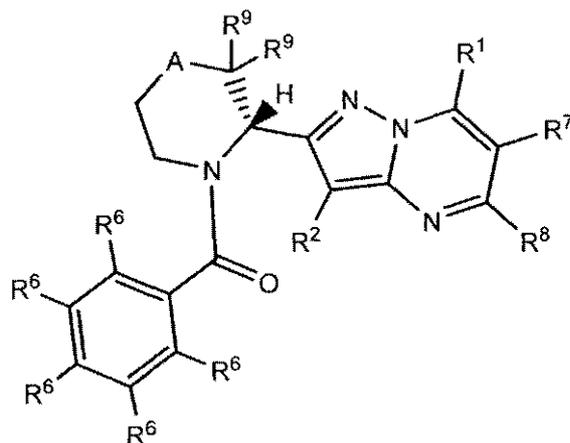
En una realización de Fórmula III o IV, el compuesto se representa por la Fórmula III. En otro aspecto de esta
35 realización, A es $-(C(R^4)_2)_3-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-(C(R^4)_2)_4-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-C(R^4)_2O C(R^4)_2-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-C(R^4)_2SC(R^4)_2-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-C(R^4)_2S(O)_pC(R^4)_2-$. En otro aspecto de esta realización, cada R^3 es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido.

40 En otra realización de Fórmula III o IV, el compuesto se representa por la Fórmula III en la que A es $-(C(R^4)_2)_3-$. En otro aspecto de esta realización, cada R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^4 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^4 es metilo. En otro aspecto de esta realización, cada R^3 es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y
45 R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $-NR^{11}S(O)_pR^a$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}C(O)R^{11}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II representado por la Fórmula V o Fórmula VI:



Fórmula V



Fórmula VI

5 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable, del mismo; en la que:

A es $-(R^4)_2-$, $-(C(R^4)_2)_2-$, $-O-$, $-S-$ o $-S(O)_p-$; cada p es 1 o 2;

10 cada R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8);

15 cada R^a es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8);

cada R^9 es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8);

20 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse

25 opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$; y en el que cada alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN, N_3 , $N(R^a)_2$, SH, SR^a , $S(O)_pR^a$ u OR^a .

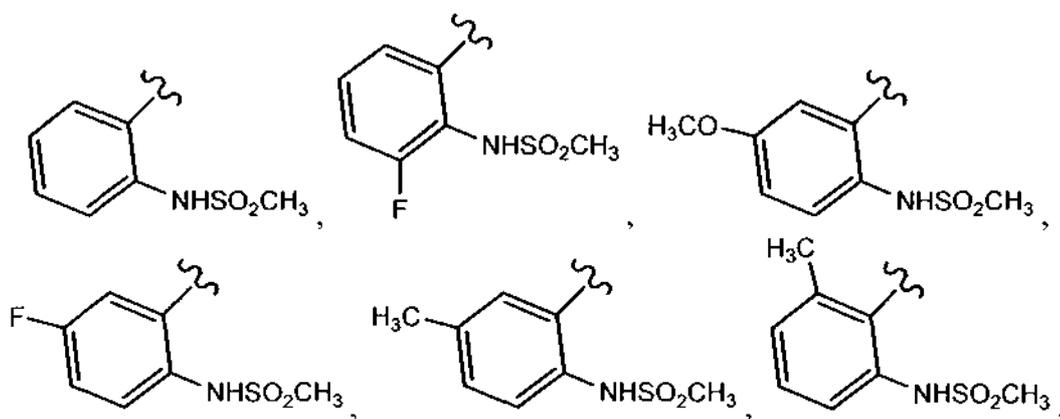
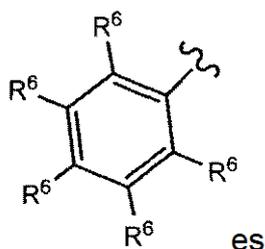
En una realización de Fórmula V o VI, el compuesto se representa por la Fórmula V. En otro aspecto de esta realización, A es $-(C(R^4)_2)_2-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-C(R^4)_2-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-O-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-S-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-S(O)_p-$. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido.

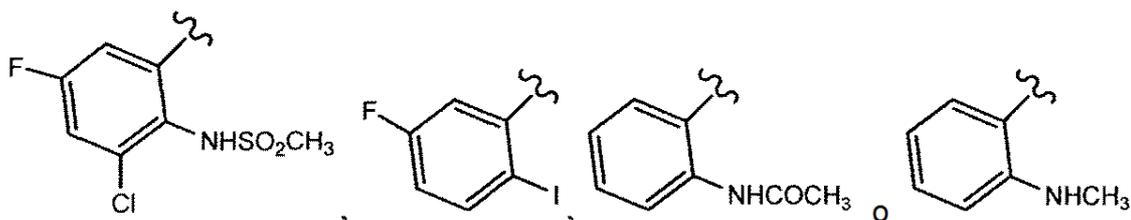
5 En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $-NR^{11}S(O)_pR^a$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}C(O)R^{11}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^2 es H.

10 En otra realización de Fórmula V o VI, el compuesto se representa por la Fórmula V en la que A es $-C(R^4)_2-$. En otro aspecto de esta realización, cada R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^4 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido y el restante R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^4 es CH_3 y el restante R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido.

15 En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $-NR^{11}S(O)_pR^a$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}C(O)R^{11}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^9 es H y el otro R^9 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, un R^9 es H y el otro R^9 es metilo.

25 En otra realización de Fórmula V o VI, el compuesto se representa por la Fórmula V en la que A es $-C(R^4)_2-$ y R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^4 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido y el restante R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^4 es CH_3 y el restante R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $-NR^{11}S(O)_pR^a$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}C(O)R^{11}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^1 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^1 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NHSO_2CH_3$. En otro aspecto de esta realización, R^1 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, R^1 es OH. En un aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido y R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo y R^8 es ciclopropilo. En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^9 es H y el otro R^9 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, un R^9 es H y el otro R^9 es metilo. En otro aspecto de esta realización,





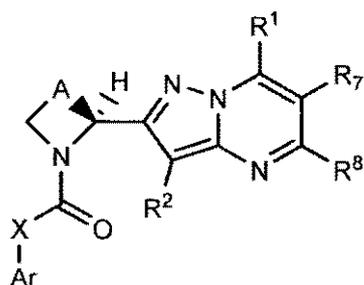
En una realización de Fórmula V o VI, el compuesto se representa por la Fórmula VI. En otro aspecto de esta realización, A es $-(C(R^4)_2)_2-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-(C(R^4)_2)-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-O-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-S-$. En otro aspecto de esta realización, A es $-S(O)_p-$. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $-NR^{11}S(O)_pR^a$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}C(O)R^{11}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido.

En otra realización de Fórmula V o VI, el compuesto se representa por la Fórmula VI en la que A es $-(C(R^4)_2)-$. En otro aspecto de esta realización, cada R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^4 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido y el restante R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^4 es CH_3 y el restante R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $-NR^{11}S(O)_pR^a$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}C(O)R^{11}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^9 es H y el otro R^9 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, un R^9 es H y el otro R^9 es metilo.

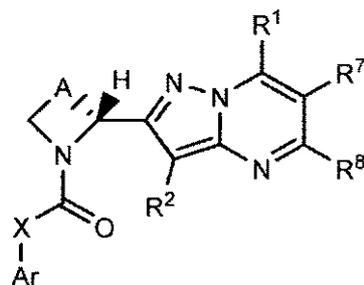
En otra realización de Fórmula V o VI, el compuesto se representa por la Fórmula VI en el que A es $-(C(R^4)_2)-$ y R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^4 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido y el restante R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^4 es CH_3 y el restante R^4 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $-NR^{11}S(O)_pR^a$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}C(O)R^{11}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, al menos un R^6 es $NHSO_2CH_3$. En otro aspecto de esta realización, R^1 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, cada R^3 y R^2 es H. En otro aspecto de esta realización, cada R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, un R^9 es H y el otro R^9 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, un R^9 es H y el otro R^9 es metilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I-VI, cada R^7 o R^8 es independientemente H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicliclilalquilo (C_4-C_8). En un aspecto de esta realización, R^7 o R^8 es H, OR^{11} , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8). En un aspecto de esta realización, R^7 y R^8 son cada uno alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, uno de R^7 o R^8 es H y el otro de R^7 o R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R^7 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido y R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^7 es H y R^8 es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^7 es H y R^8 es ciclopropilo. En un aspecto de esta realización, uno de R^7 o R^8 es halógeno y el otro de R^7 o R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, uno de R^7 o R^8 es OR^{11} y el otro de R^7 o R^8 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R^7 y R^8 son cada uno CH_3 . En un aspecto de esta realización, uno de R^7 o R^8 es H y el otro de R^7 o R^8 es CH_3 . En un aspecto de esta realización, uno de R^7 o R^8 es halógeno y el otro de R^7 o R^8 es CH_3 . En un aspecto de esta realización, uno de R^7 o R^8 es OR^{11} y el otro de R^7 o R^8 es CH_3 .

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II representado por la Fórmula VII o Fórmula VIII:

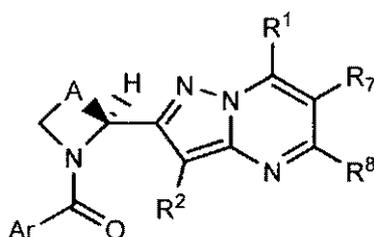


Fórmula VII

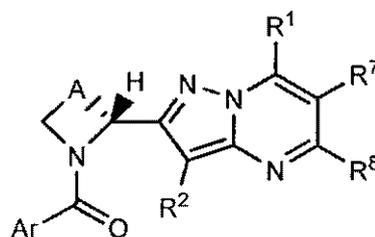


Fórmula VIII

5 En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II representado por la Fórmula VIIa o Fórmula VIIIa:

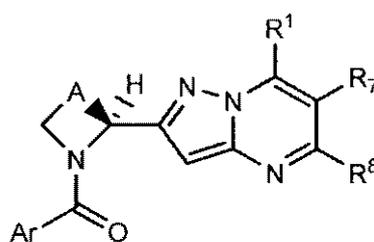


Fórmula VIIa

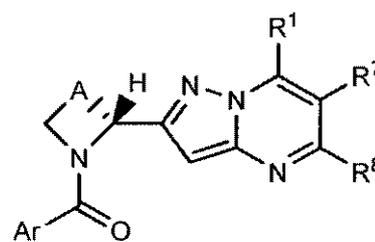


Fórmula VIIIa

10 En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II representado por la Fórmula VIIb o Fórmula VIIIb:

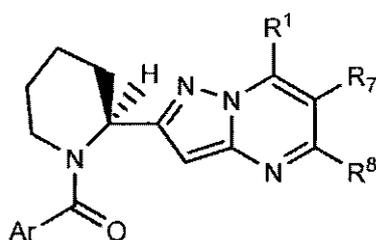


Fórmula VIIb

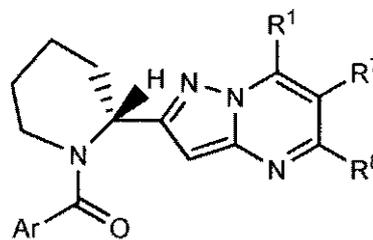


Fórmula VIIIb

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II representado por la Fórmula VIIc o Fórmula VIIIc:

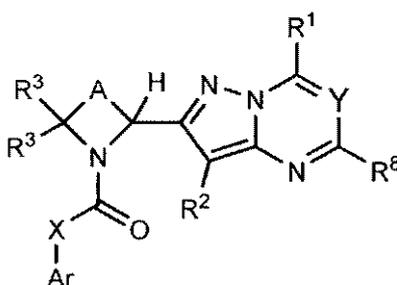


Fórmula VIIc



Fórmula VIIIc

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IX:



Fórmula IX

5 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable, del mismo;
en la que:

A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en el que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$,
-S-, $S(O)_p-$, NH o NR^a ;

10 n es 3, 4, 5 o 6;
cada p es 1 o 2;

Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en la que el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo
 C_6-C_{20} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^6 ;

15 X es $-(CR^{13}R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ o X está ausente;
Y es N o CR^7 ;

20 cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$,
 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,
 $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno,
alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo
(C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8);

25 dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos
carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de
dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o NR^a ;

cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C_6
opcionalmente sustituido;

dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en el
que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$,
 $-S(O)_p-$, $-NH-$ o NR^a ;

30 dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en
el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$,
 $-S(O)_p-$, $-NH-$ o NR^a ;

cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^3 , pueden formar un
enlace o un grupo $-(C(R^5)_2)_m-$ en el que m es 1 o 2;

35 cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^2 , pueden formar un
enlace; cada R^a es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8),
arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8) en el que
cualquier alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) de R^a está opcionalmente
sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} , y en el que cualquier arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} ,
heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o
40 más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} o alquilo (C_1-C_8);

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbocicilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R^a, -S(O)_pR^a, o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterociclo de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse

5 opcionalmente con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH-, -NR^a- o -C(O)-; R¹³ es H o alquilo (C₁-C₈); R¹⁴ es H, alquilo (C₁-C₈), NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)Rⁿ, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², NR¹¹S(O)_pR^a, -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹) o NR¹¹SO_pNR¹¹R¹²; y

10 en el que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a;

15 con la condición de que el compuesto no sea:

20 (2-fluorofenil)(2-(5-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)metanona;
2-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
4-fluoro-3-(2-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)-N-metilbencenosulfonamida;
N-(2-(2-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida;
25 (2-(5-etil-7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
N-(2-(2-(5-etil-7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida;
(2-(7-hidroxi-5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
N-(2-(2-(7-hidroxi-5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida; o
(2-(6-fluoro-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona.

Los valores específicos citados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos, son solo ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Los valores específicos citados a continuación son valores específicos para los compuestos de Fórmulas I-IX. Debe apreciarse que la referencia a una Fórmula general incluye todas las subfórmulas para la Fórmula. Por lo tanto, la referencia a la Fórmula VII incluye las Fórmulas VIIa, VIIb y VIIc a menos que se indique otra cosa y la referencia a las Fórmulas I-IX incluye las Fórmulas I, Ia, II, IIa, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc y IX a menos que se indique otra cosa.

35 En una realización la invención incluye compuestos de Fórmula I.

En otra realización la invención incluye compuestos de Fórmula VII.

40 Un valor específico para R² es H.

Un valor específico para R³ es H.

Un valor específico para Y es CR⁷

45 Un valor específico para R⁷ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₈).

Otro valor específico para R⁷ es H, flúor, metilo o etilo.

50 Otro valor específico para R⁷ es metilo.

Un valor específico para n es 3 o 4.

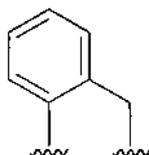
Un grupo específico de compuestos, son compuestos en los que R⁴ es H o alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, o cuatro R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C₆ opcionalmente sustituido.

Un grupo específico de compuestos, son compuestos en los que un grupo R⁴ es H, CH₃ o CF₃ y los restantes grupos R⁴ son H.

60 Otro valor específico para R⁴ es H.

Un valor específico para A es -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CF₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)- o la estructura:

65



Otro valor específico para A es $-(CH_2)_3-$.

- 5 Un valor específico para X es $-CR^{13}(NR^{11}C(O)OR^{11})-$, $-CR^{13}(NR^{11}R^{12})-$, $-CR^{13}(NR^{11}S(O)_pR^a)-$ o X está ausente.

Otro valor específico para X es $-CH(NHC(O)OC(CH_3)_3)-$, $-CH(NHC(O)OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH(NHS(O)_2CH_3)-$, o X está ausente.

- 10 Un grupo específico de compuestos, son compuestos en los que X está ausente.

Un valor específico para R^1 es H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈) de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN, N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH, SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ o R^a , siempre que R^1 no sea OH o CF_3 cuando R^a es metilo o etilo.

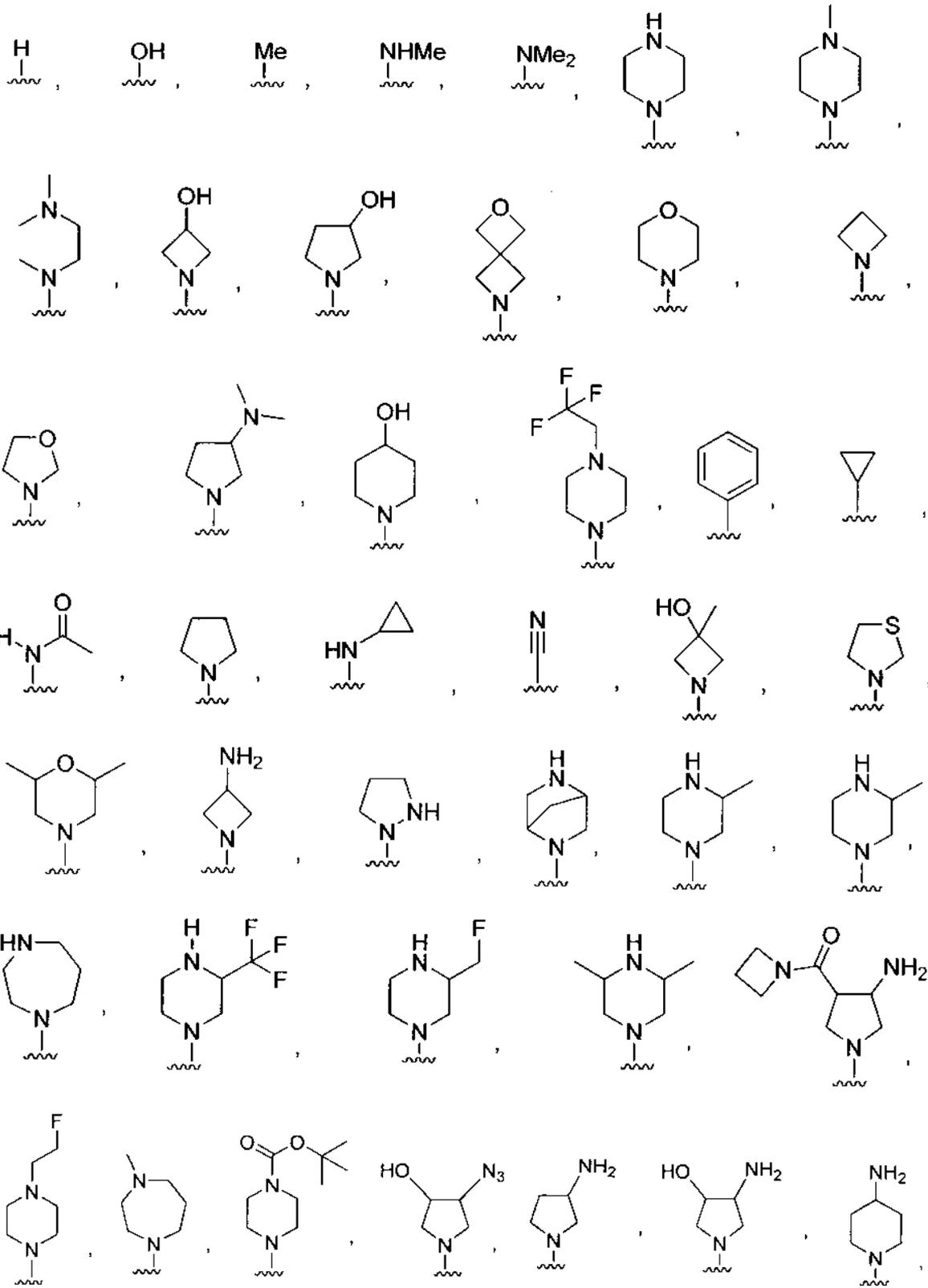
- 25 Otro valor específico para R^1 es H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈) de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN, N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH, SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ o R^a , siempre que R^1 no sea OH o CF_3 .

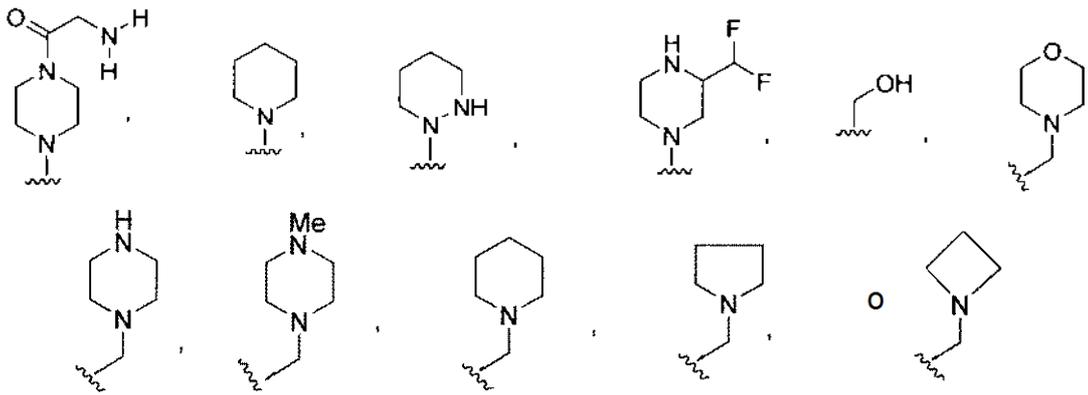
- 35 Otro valor específico para R^1 es H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CN, alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, o cicloalquilo (C₃-C₇), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o cicloalquilo (C₃-C₇) de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN, N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH, SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ o R^a .

- 45 Otro valor específico para R^1 es H o heterociclilo C₂-C₂₀, en el que cualquier heterociclilo C₂-C₂₀ de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN, N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH, SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ o R^a .

- 50 Otro valor específico para R^1 es H o heterociclilo C₂-C₂₀.

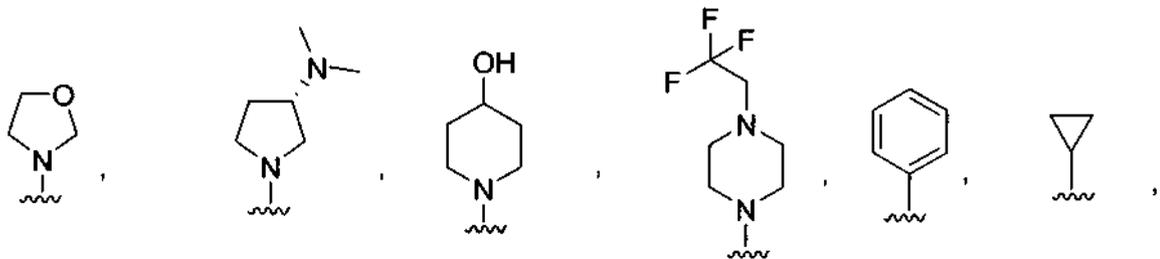
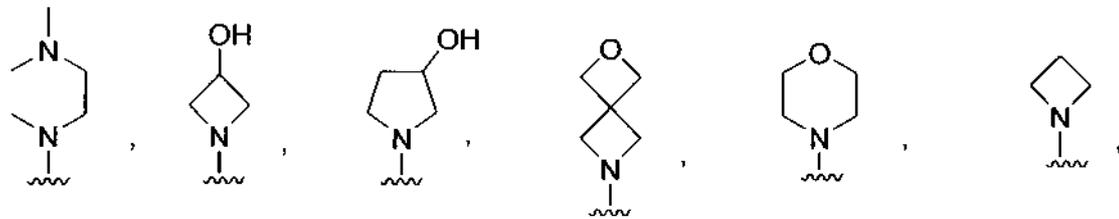
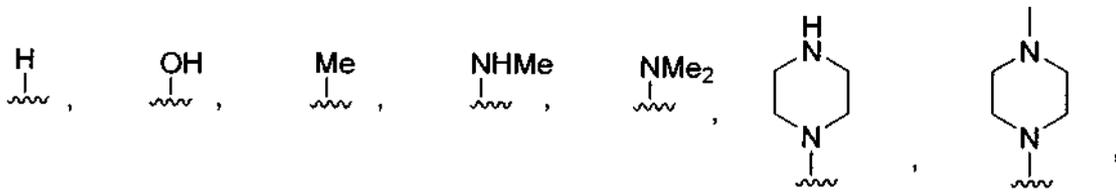
Otro valor específico para R^1 es:



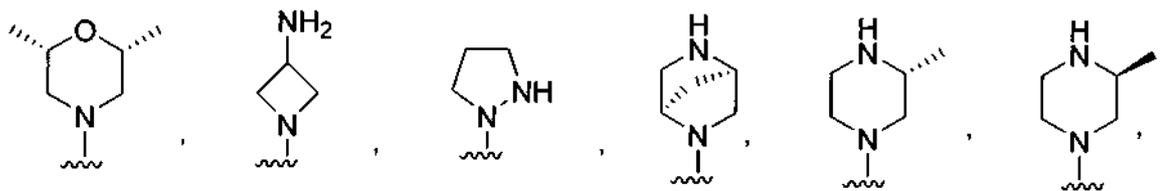
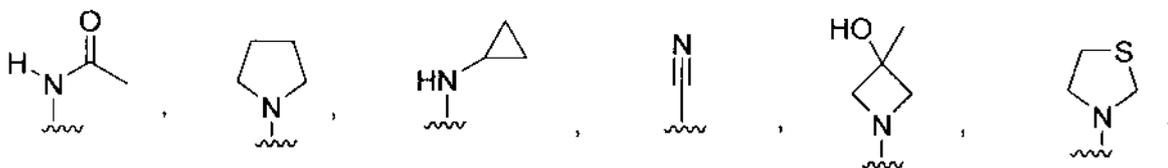


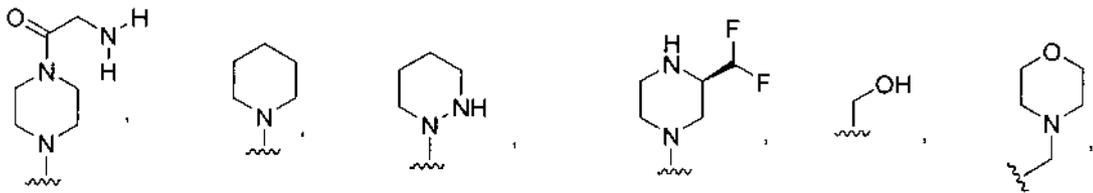
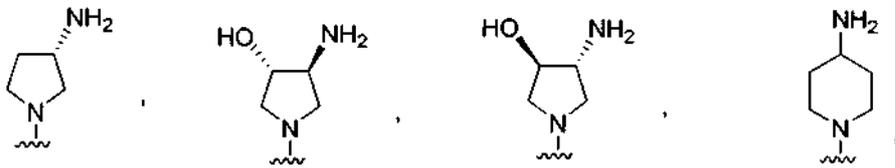
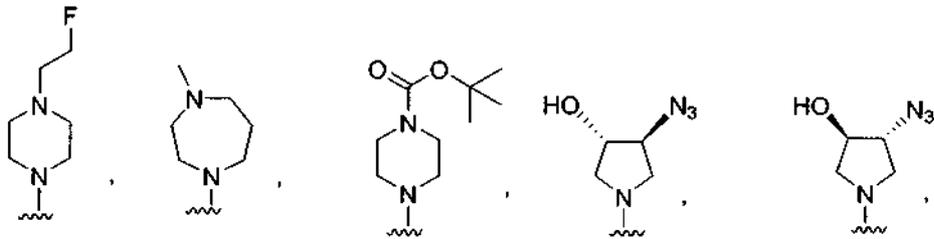
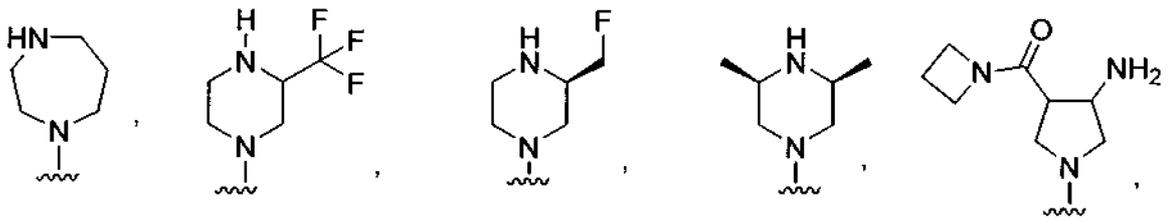
Otro valor específico para R¹ es:

5

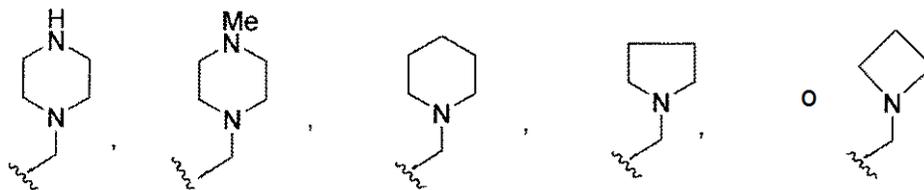


10



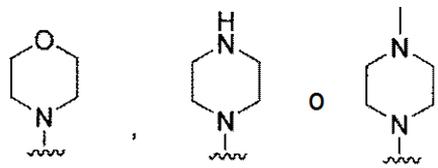


5



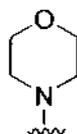
Otro valor específico para R¹ es H, metilo o:

10



Otro valor específico para R¹ es H, metilo, morfolinilo, piperazinilo o N-metilpiperazinilo.

15 Otro valor específico para R¹ es H o:



Otro valor específico para R¹ es H o morfolinilo.

Un valor específico para Ar es un grupo arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo C₆-C₂₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁶.

5

Otro valor específico para Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁶.

Un valor específico para R⁶ es OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, CN, NR¹¹S(O)_pR^a, -C(=O)NR¹¹R¹², -NR¹¹SO_pNR¹¹R¹² halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o cicloalquilo (C₃-C₇), en el que cualquier C₁-C₈alquilo, alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ y cicloalquilo (C₃-C₇) de R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

10

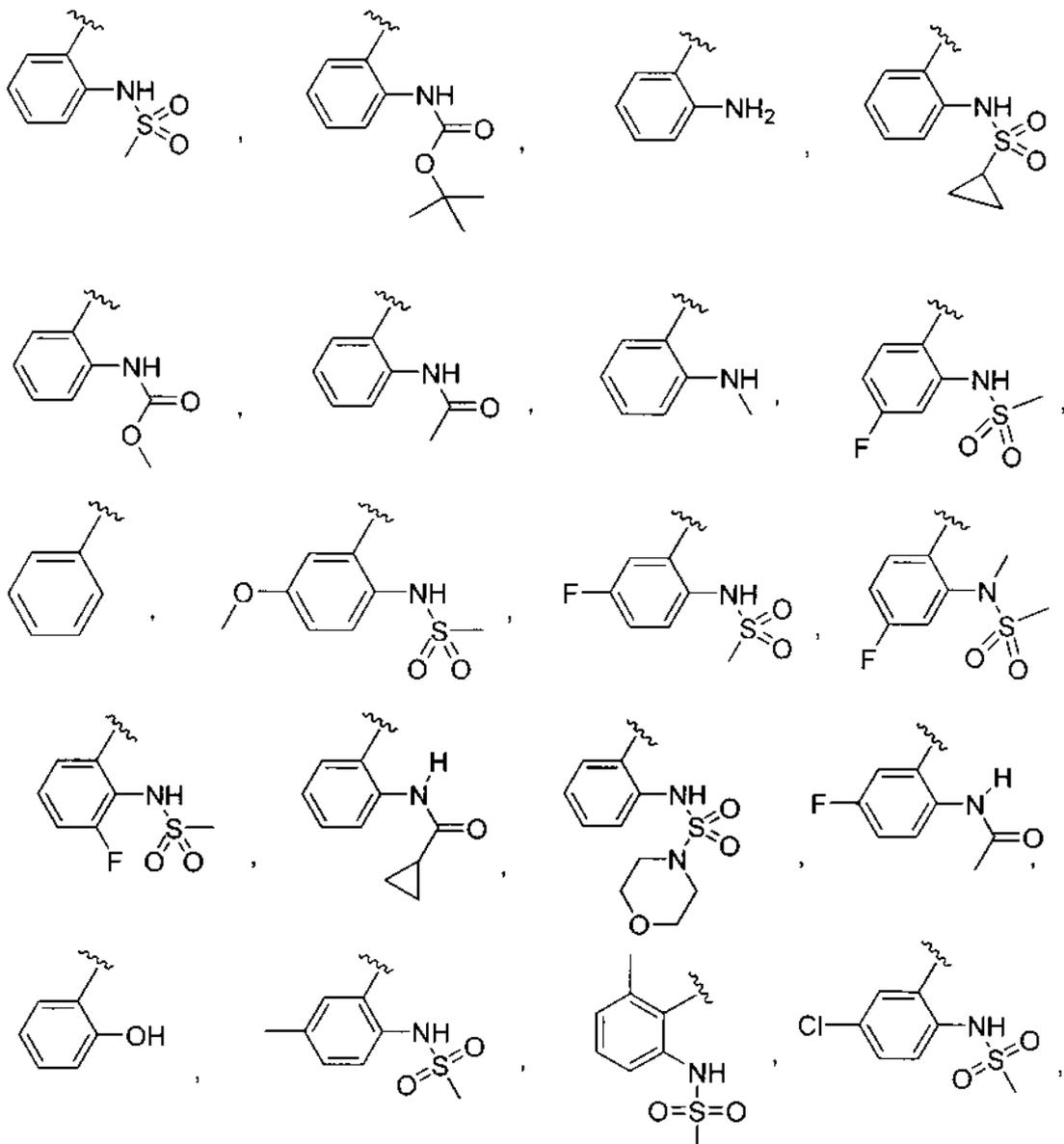
15

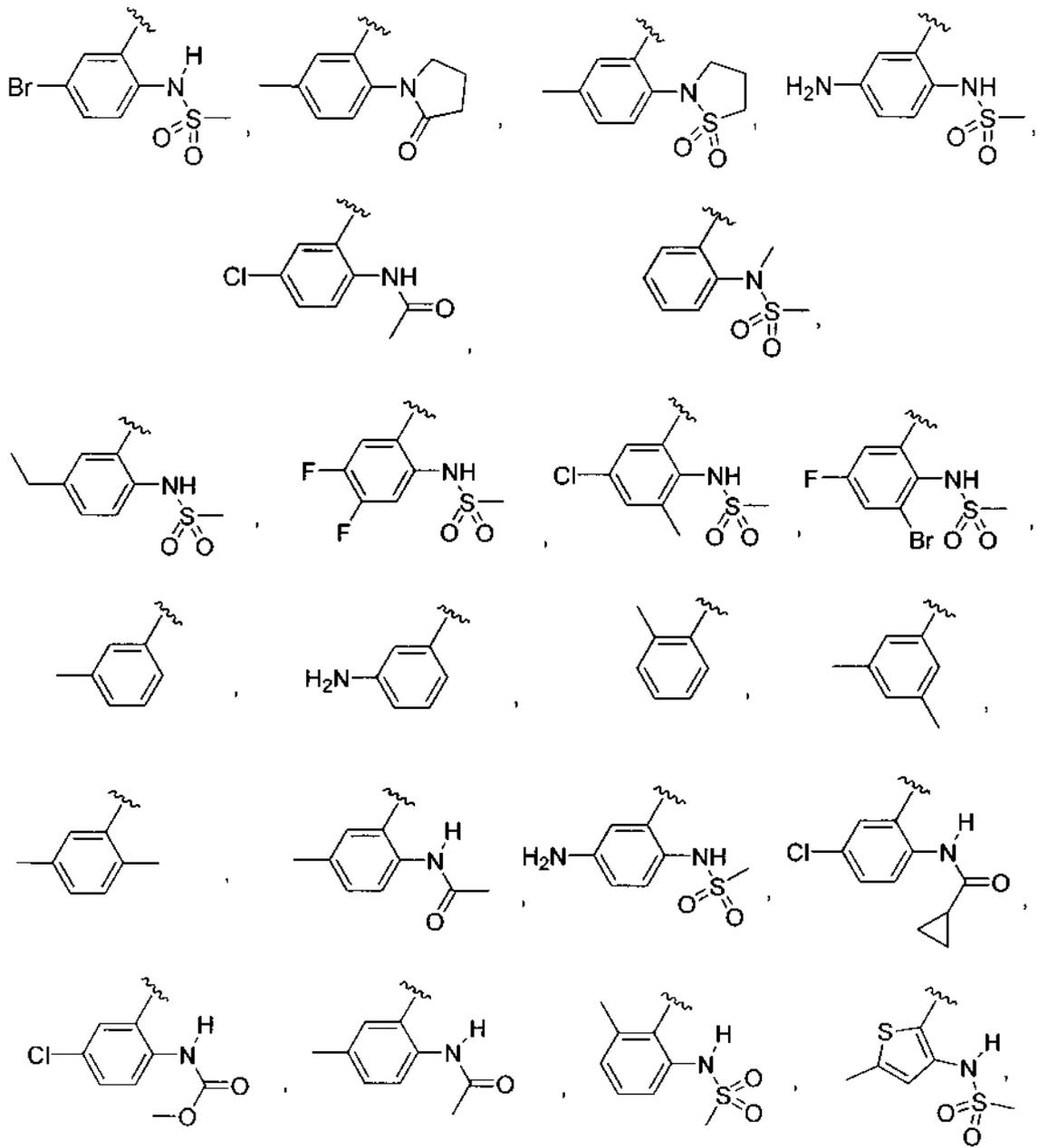
Otro valor específico para R⁶ es NR¹¹S(O)_pR^a, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, alquilo (C₁-C₈) o halógeno.

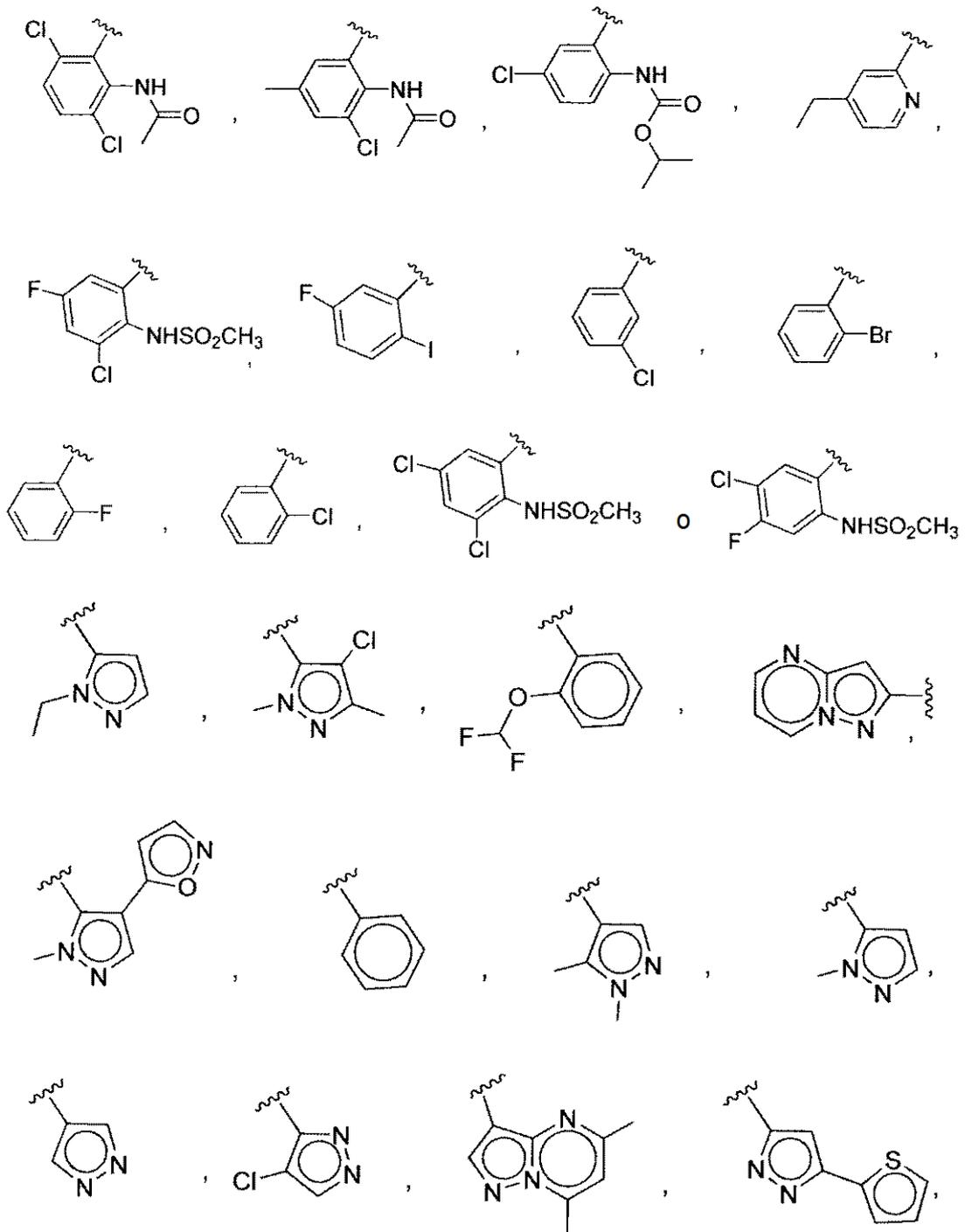
Otro valor específico para R⁶ es NR¹¹S(O)_pR^a, NR¹¹C(O)OR¹¹ o halógeno.

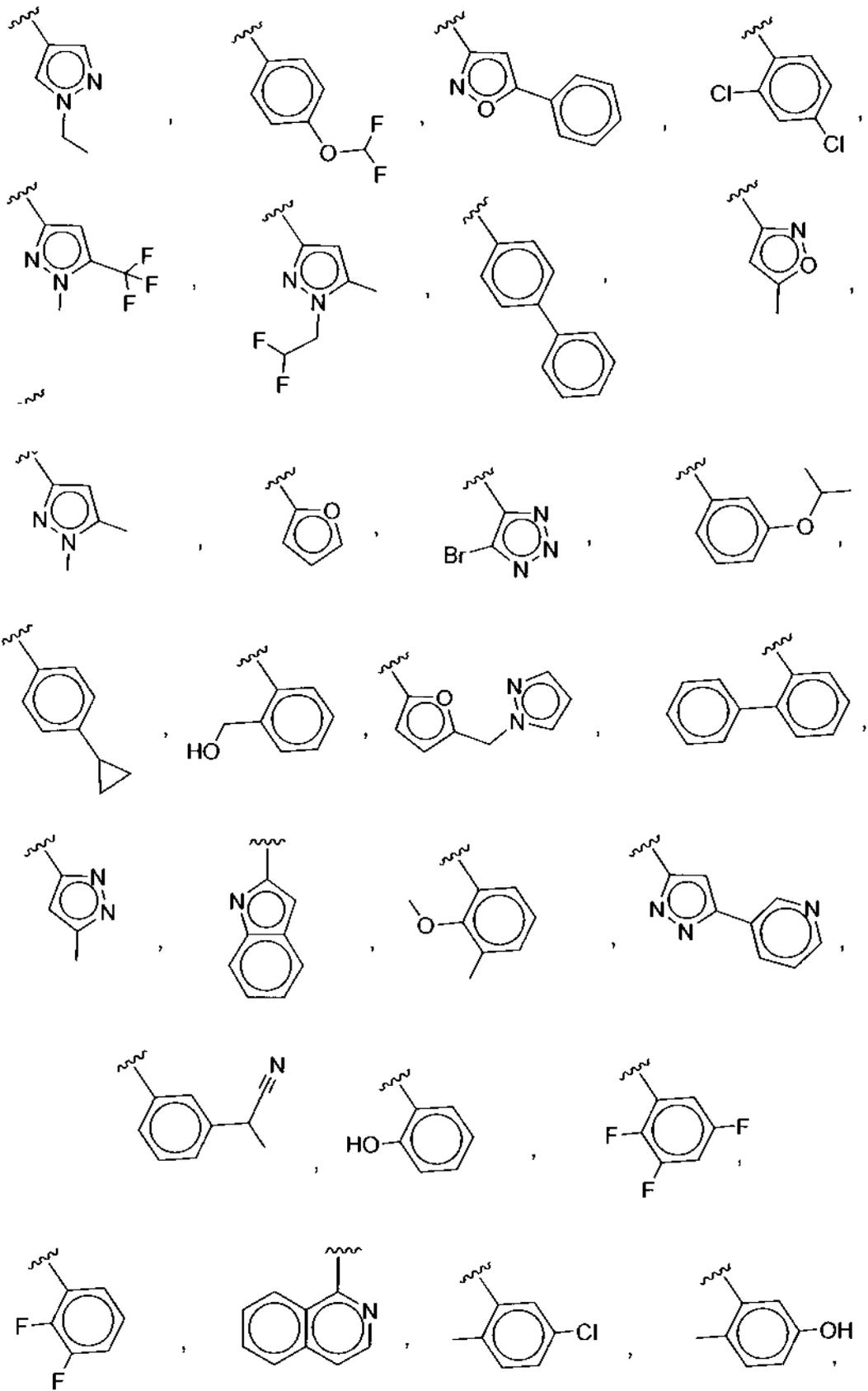
20

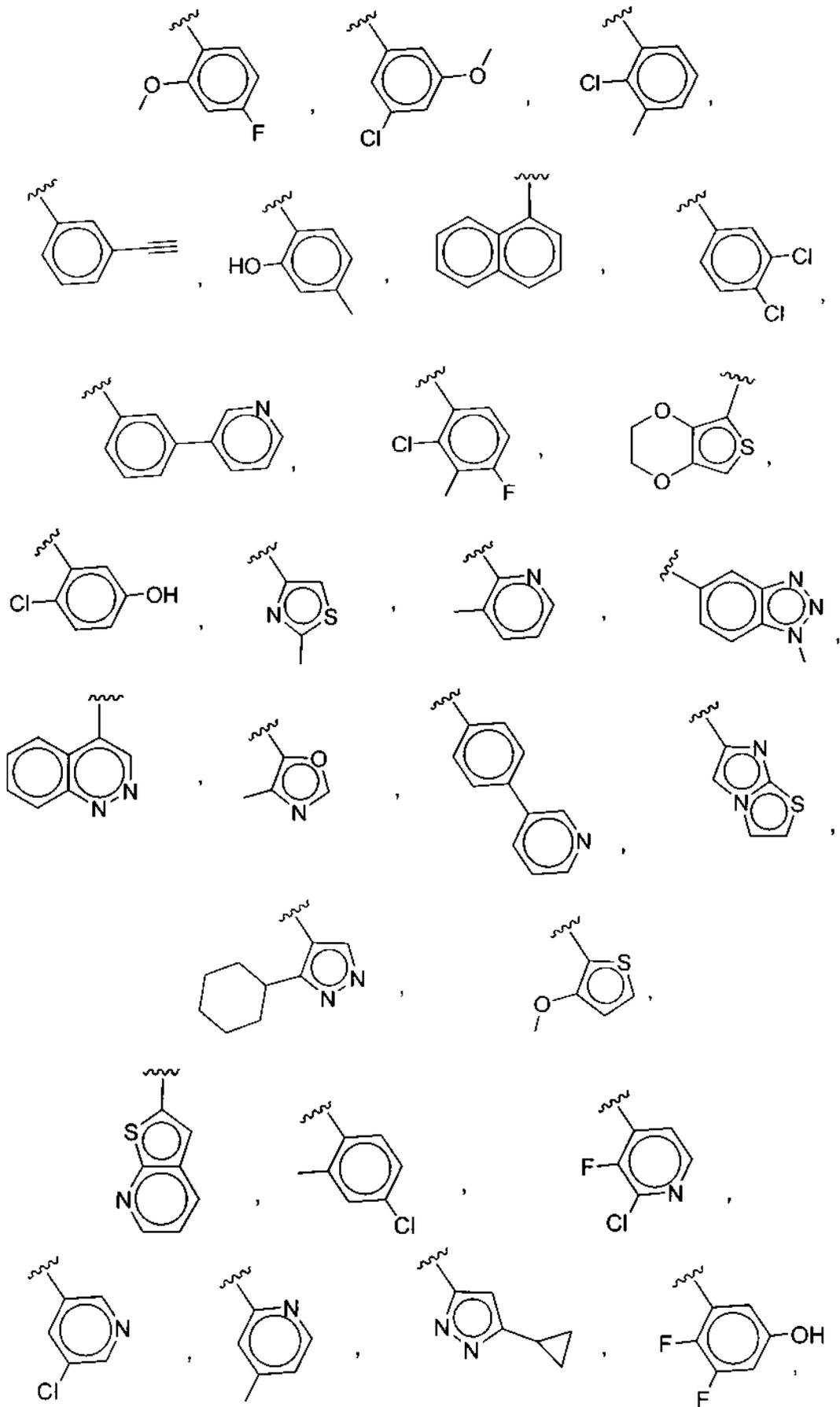
Un valor específico para Ar es:

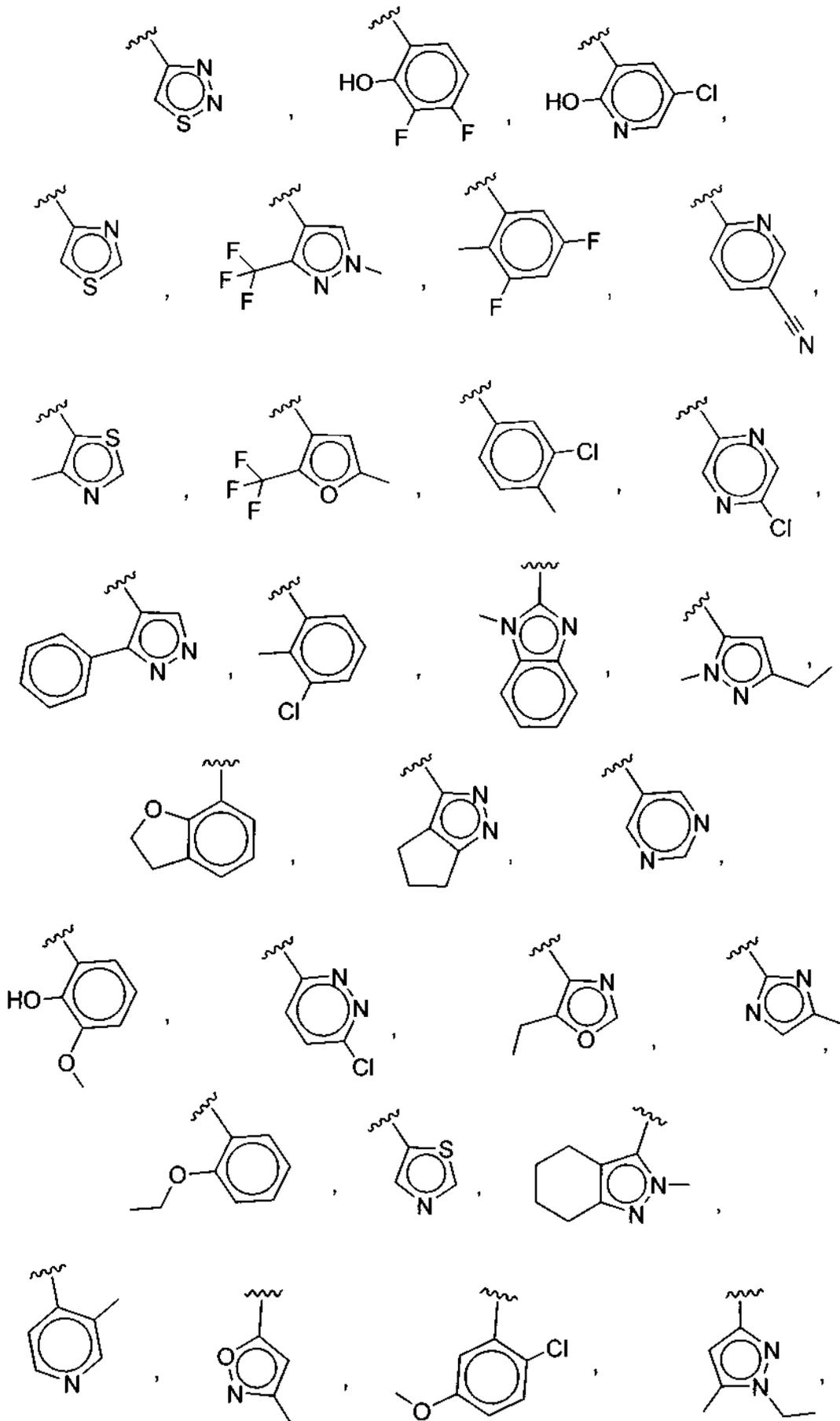






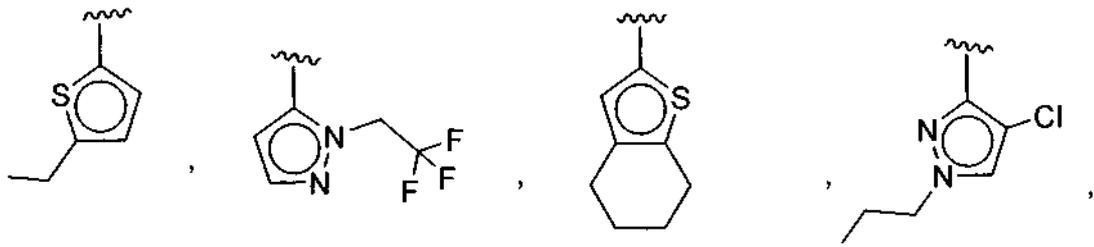
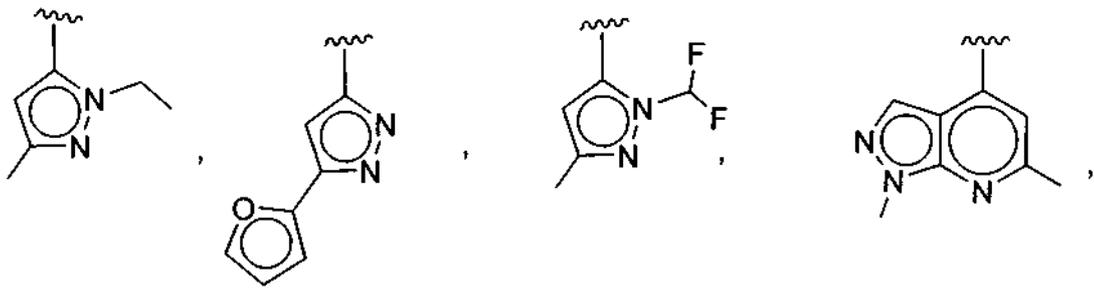




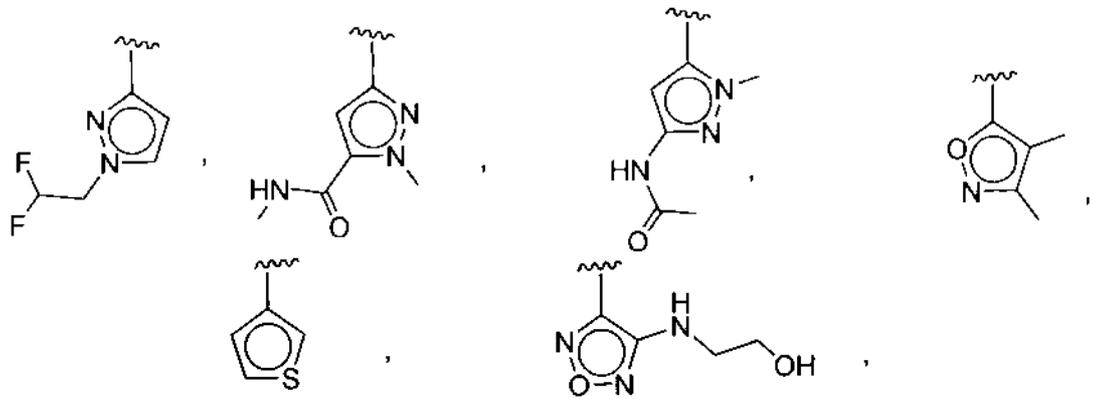
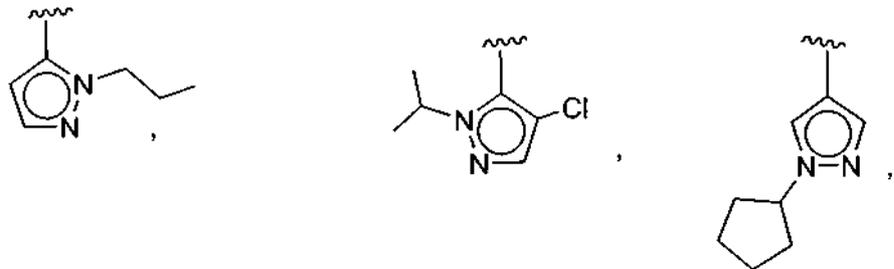


5

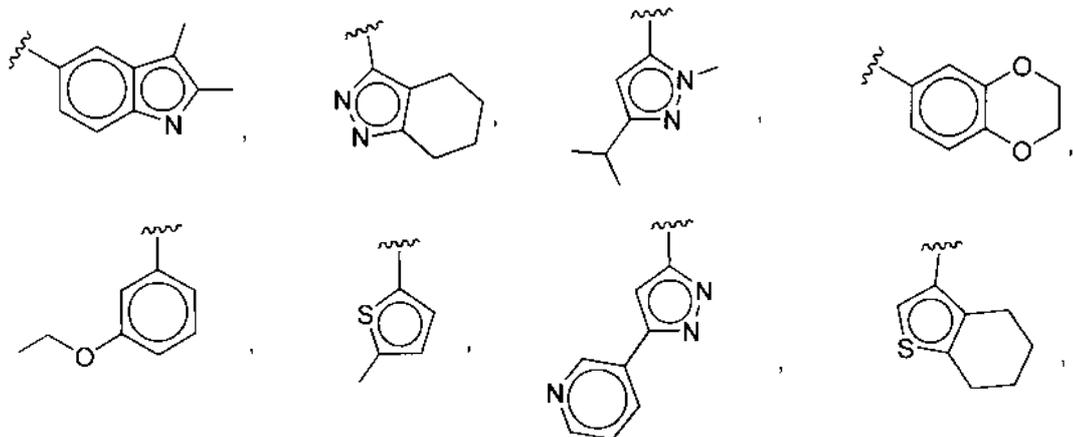
10

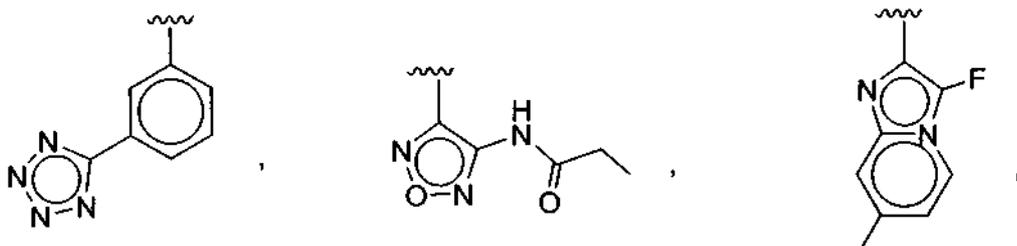
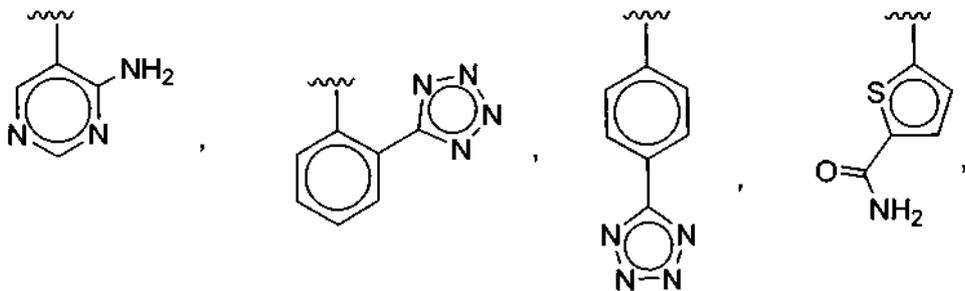
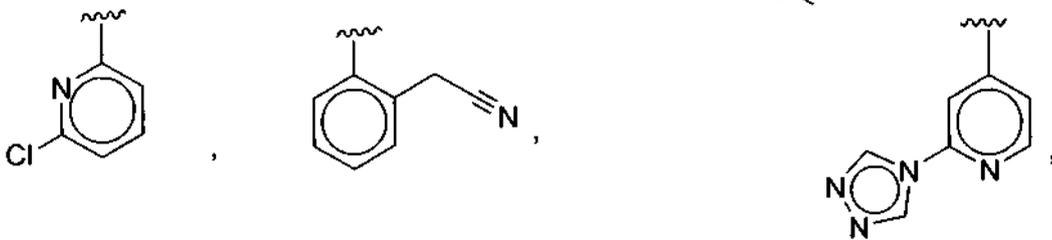
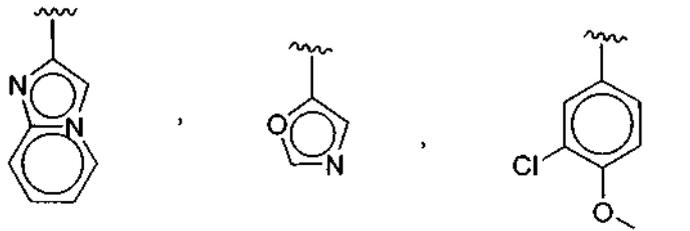
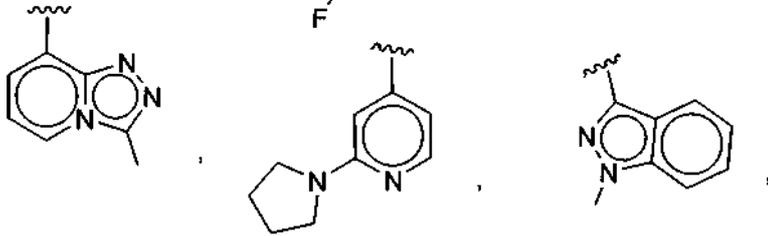
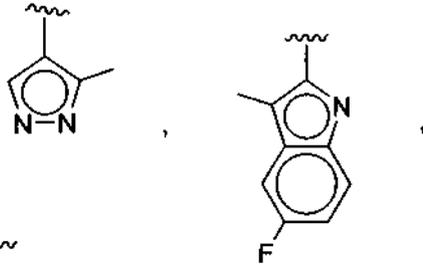
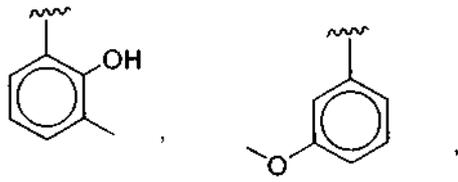


5



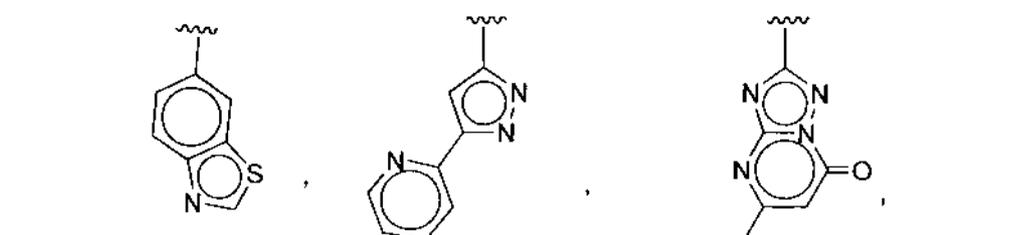
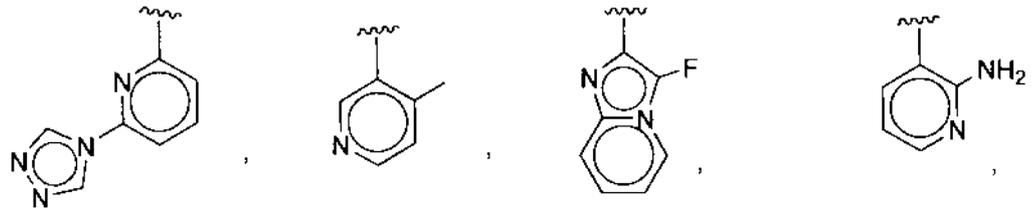
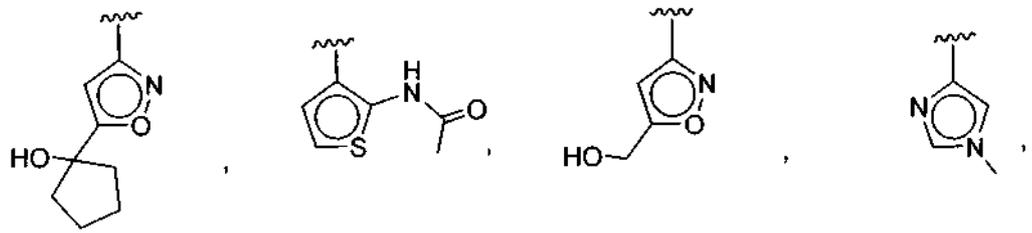
10



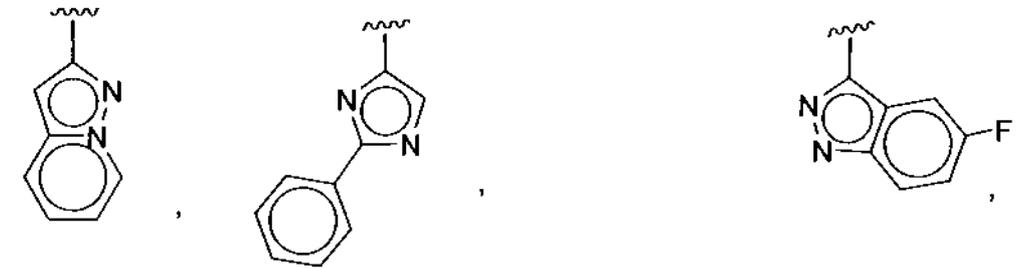
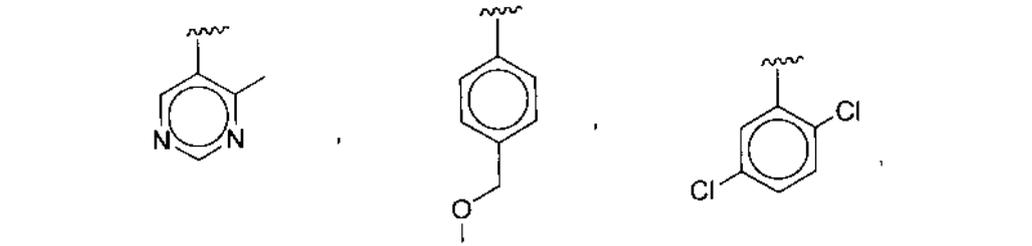
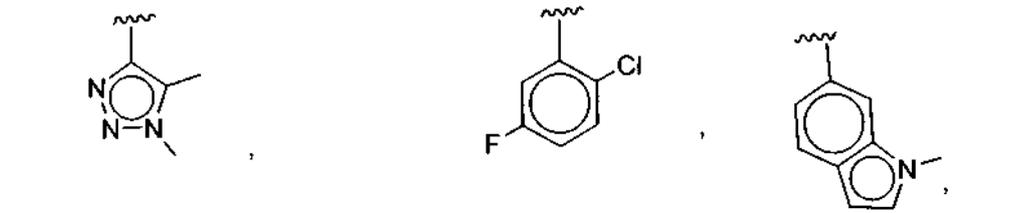


5

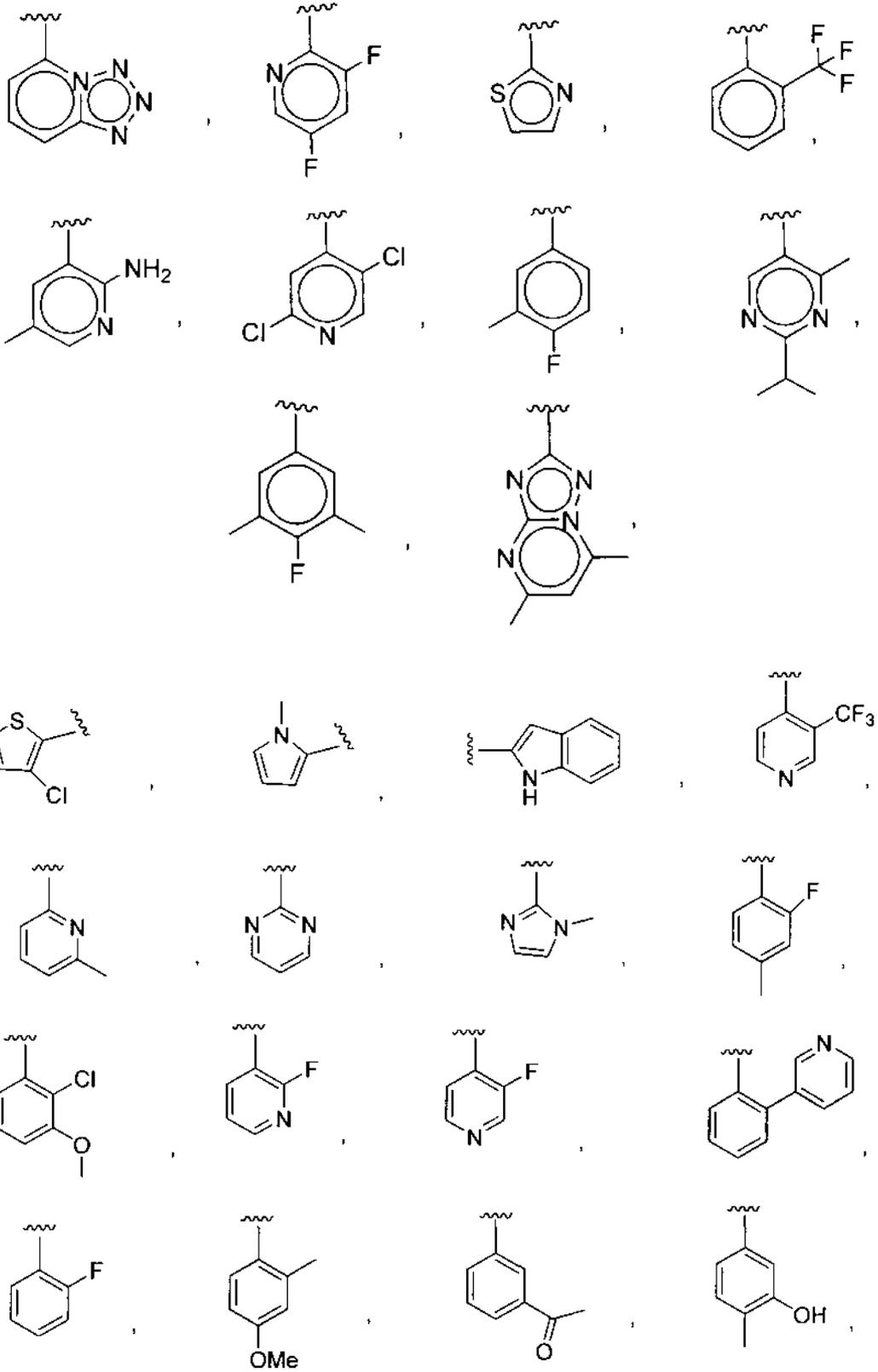
10



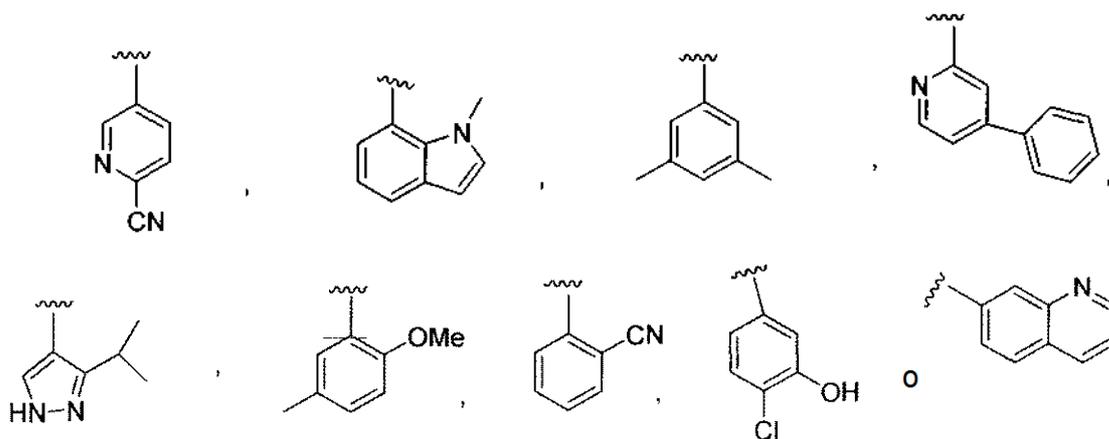
5



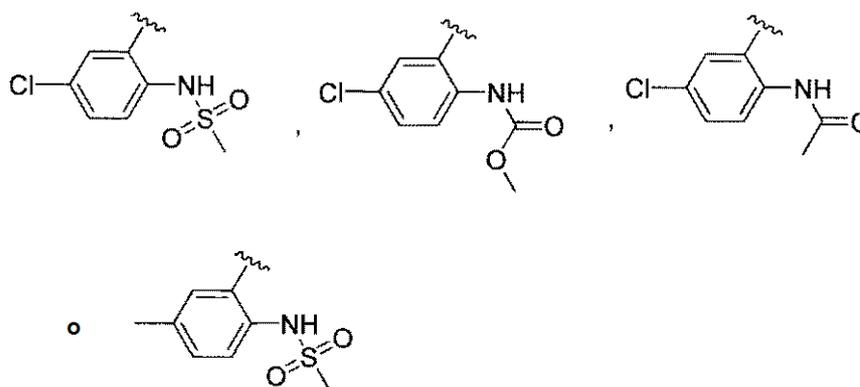
10



5

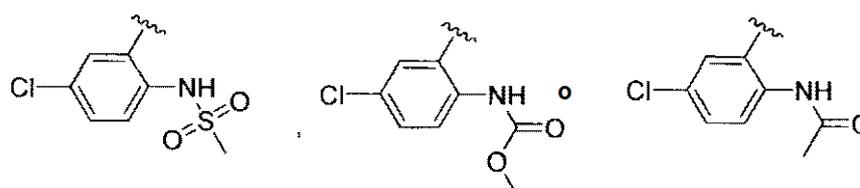


5 Otro valor específico para Ar es:

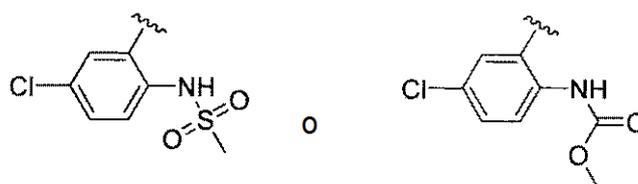


Otro valor específico para Ar es:

10



Otro valor específico para Ar es:



15

Un valor específico para R⁸ es H, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², N₃, CN, NO₂, SR¹¹, S(O)_pR^a, NR¹¹S(O)_pR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)_p(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹), -NR¹¹SO_pNR¹¹R¹², NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈) de R⁸ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a,

20

NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a; siempre que R⁸ no sea metilo o etilo cuando R¹ es OH o CF₃.

- 5 Otro valor específico para R⁸ es H, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², N₃, CN, NO₂, SR¹¹, S(O)_pR^a, NR¹¹S(O)_pR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)_p(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹), -NR¹¹SO_pNR¹¹R¹², NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈) de R⁸ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a; siempre que R⁸ no sea metilo o etilo.

- 20 Otro valor específico para R⁸ es H, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², N₃, CN, NO₂, SR¹¹, S(O)_pR^a, NR¹¹S(O)_pR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)_p(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹), -NR¹¹SO_pNR¹¹R¹², NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈), en el que cualquier alquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicilalquilo (C₄-C₈) de R⁸ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

- 30 Otro valor específico para R⁸ es H, NR¹¹R¹², NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o cicloalquilo (C₃-C₇), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o cicloalquilo (C₃-C₇) de R⁸ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

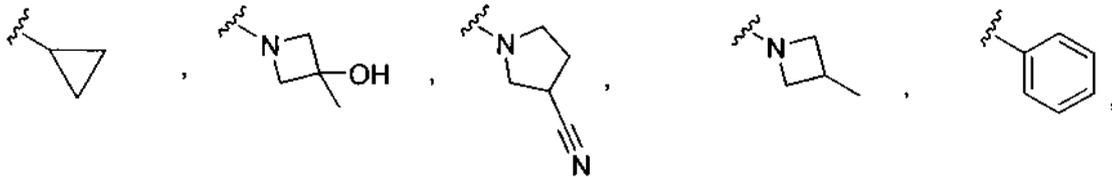
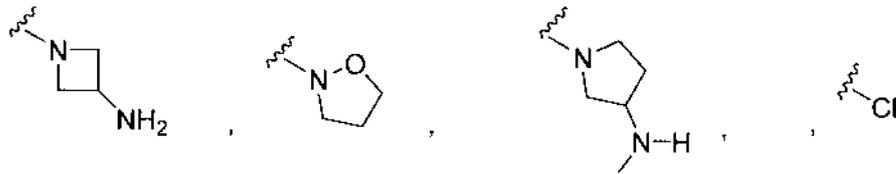
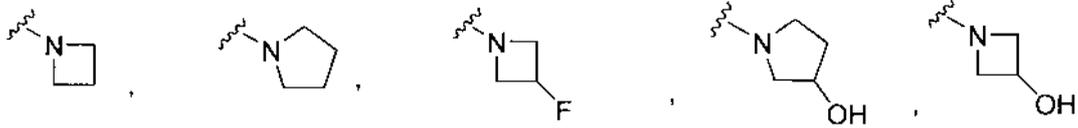
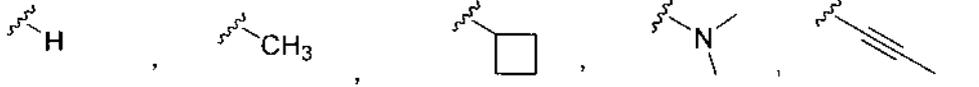
- 40 Otro valor específico para R⁸ es heterociclilo C₂-C₂₀, en el que el heterociclilo C₂-C₂₀ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

- 45 Otro valor específico para R⁸ es heterociclilo C₂-C₂₀, en el que el heterociclilo C₂-C₂₀ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, NH₂, CN o -OP(O)(OH)₂.

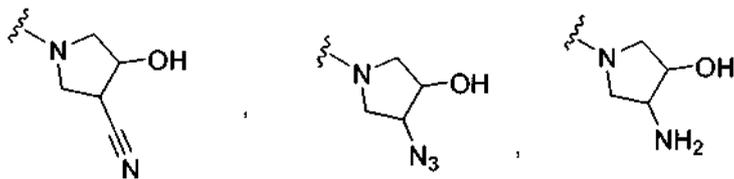
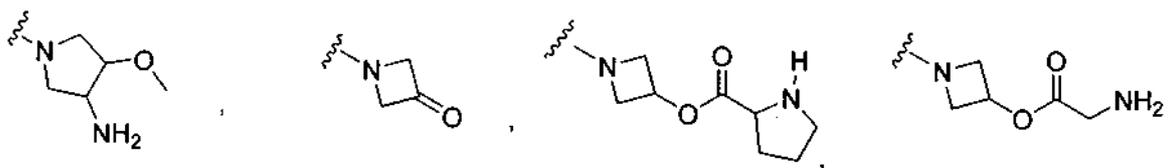
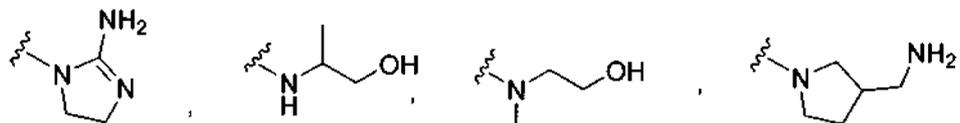
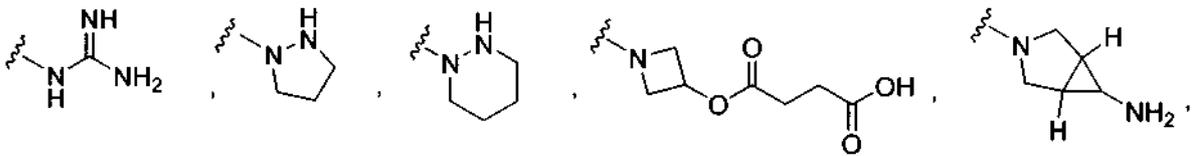
- 50 Otro valor específico para R⁸ es pirrolidinilo o azetidínulo, en el que el pirrolidinilo o azetidínulo está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

- 55 Otro valor específico para R⁸ es pirrolidinilo o azetidínulo, en el que el pirrolidinilo o azetidínulo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, NH₂, CN o -OP(O)(OH)₂.

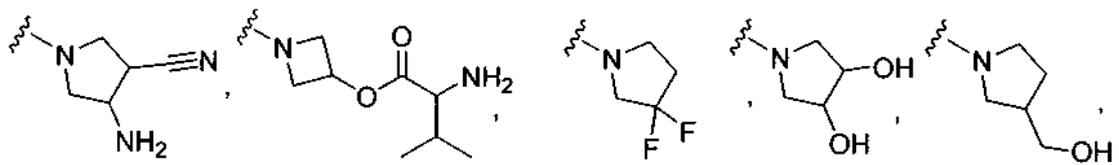
Otro valor específico para R⁸ es:

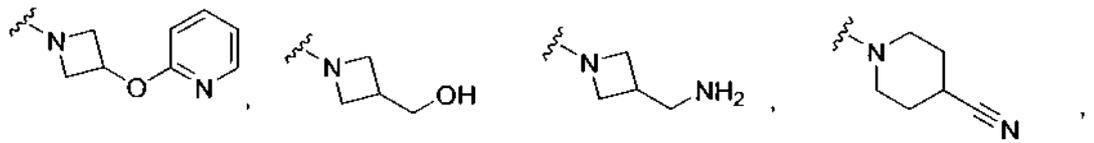
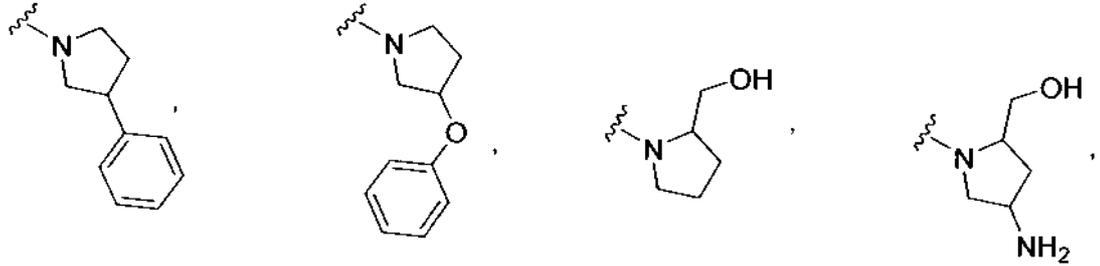
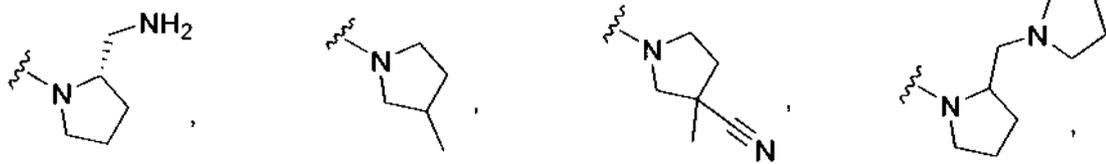
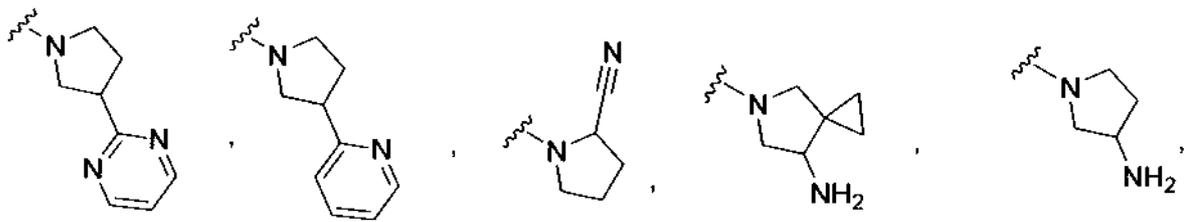


5

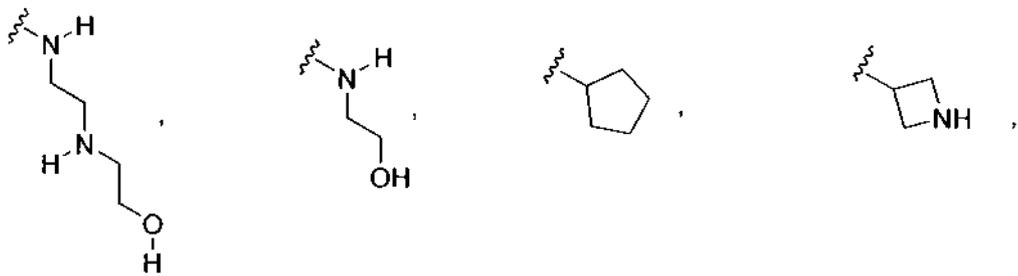
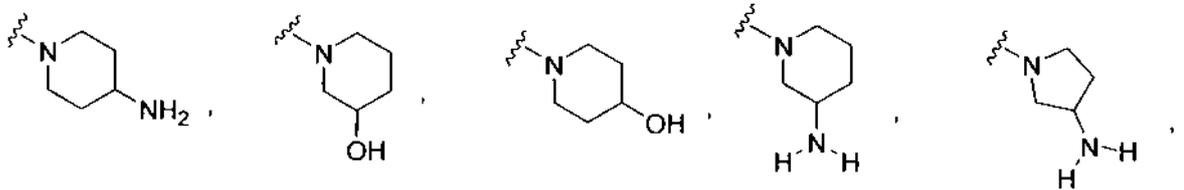


10



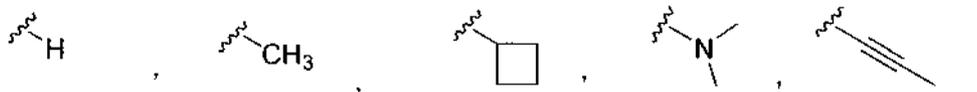


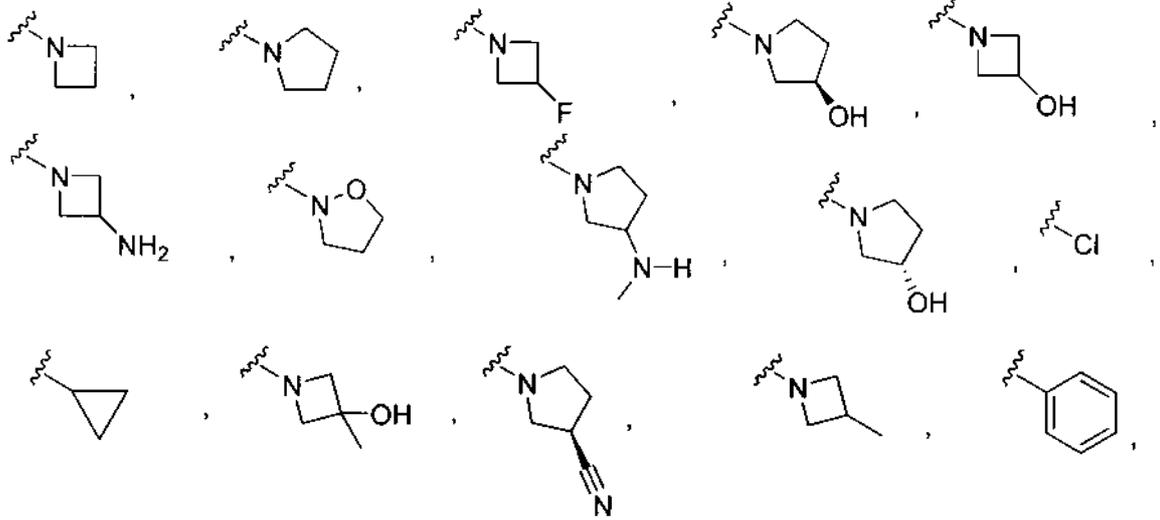
5



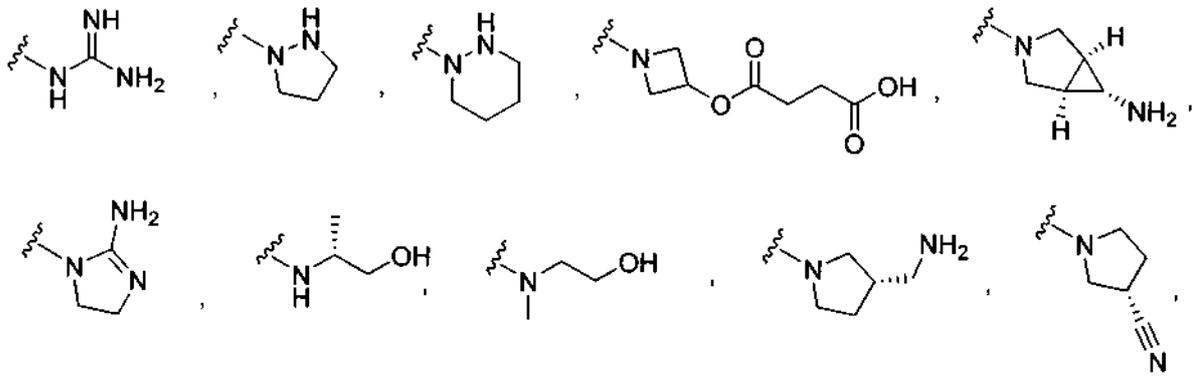
10

Otro valor específico para R⁸ es:

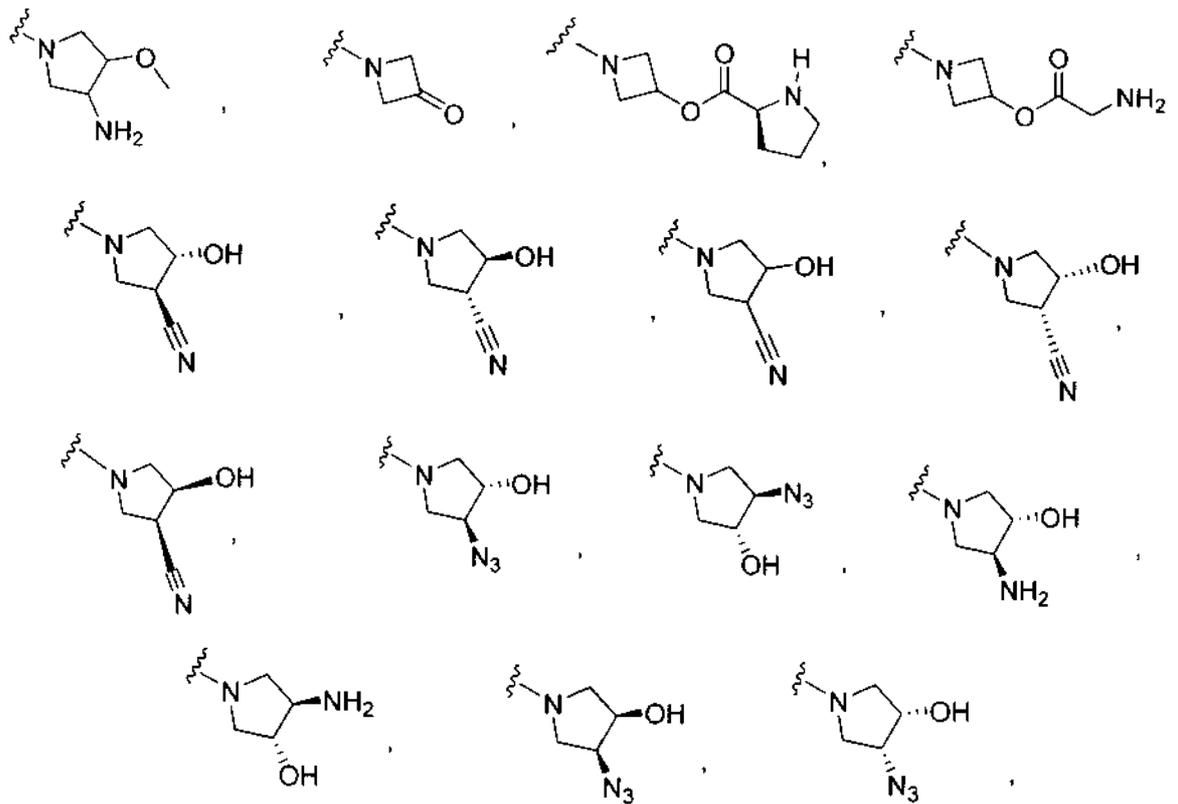




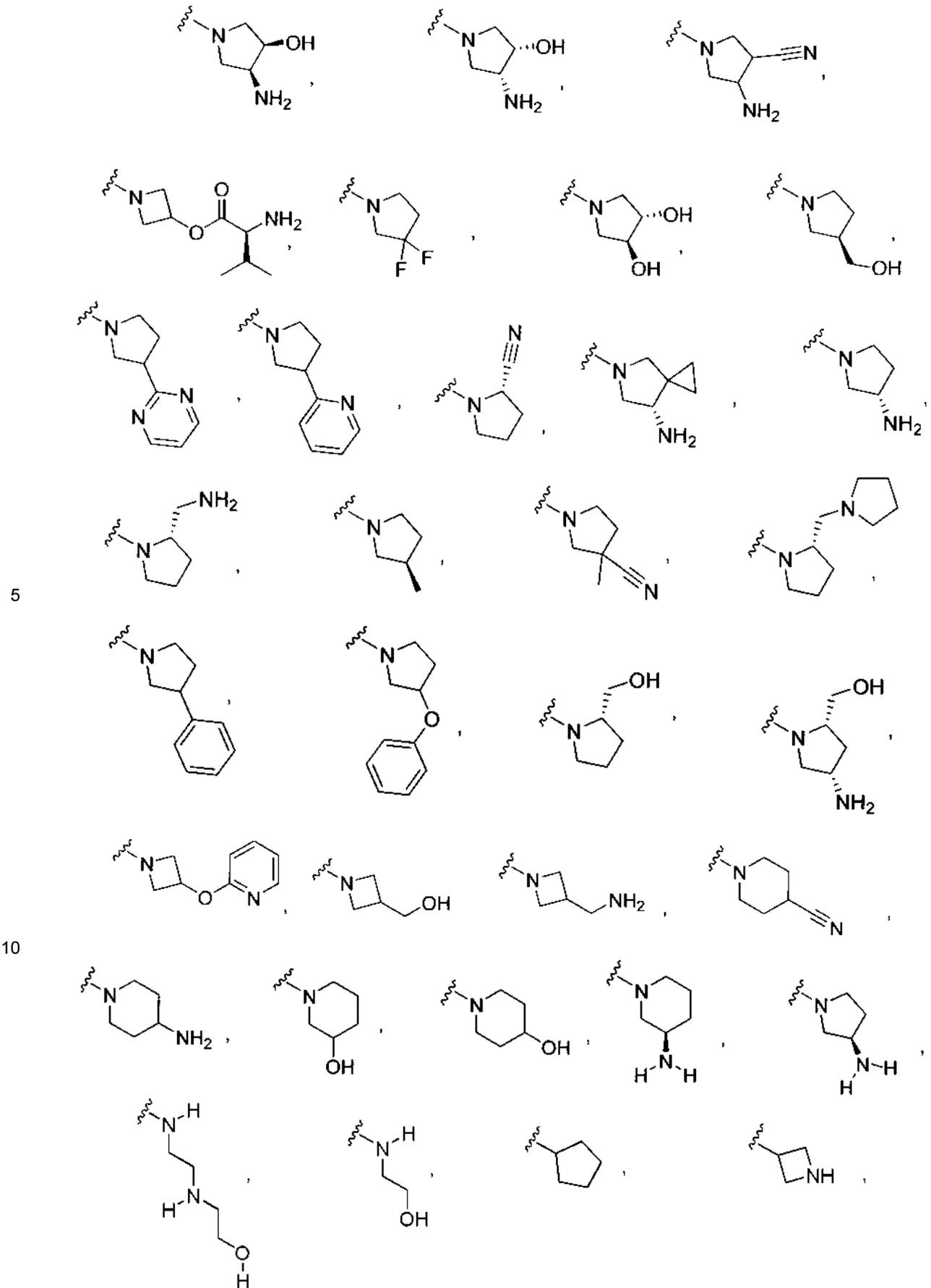
5

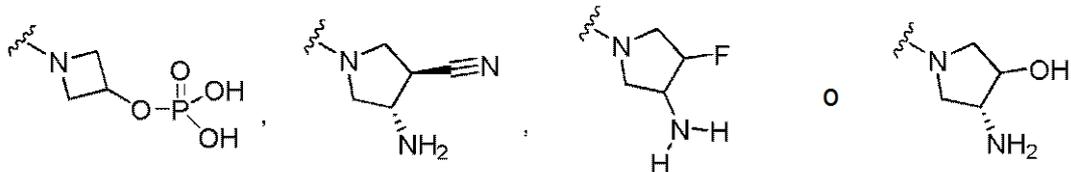


10



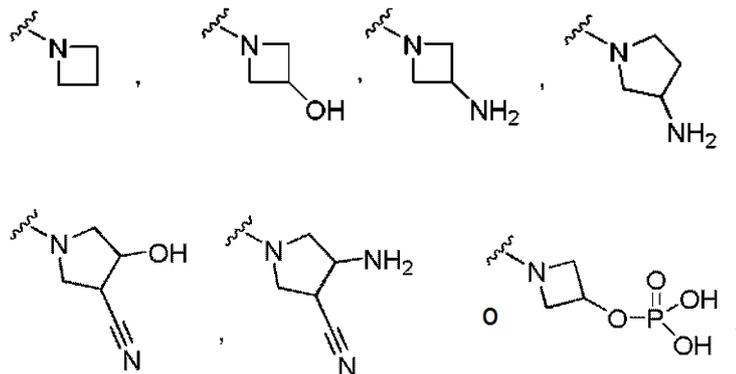
15



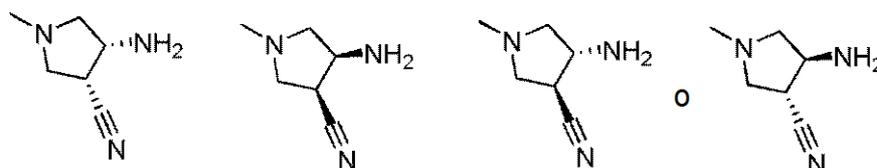


Otro valor específico para R⁸ es:

5

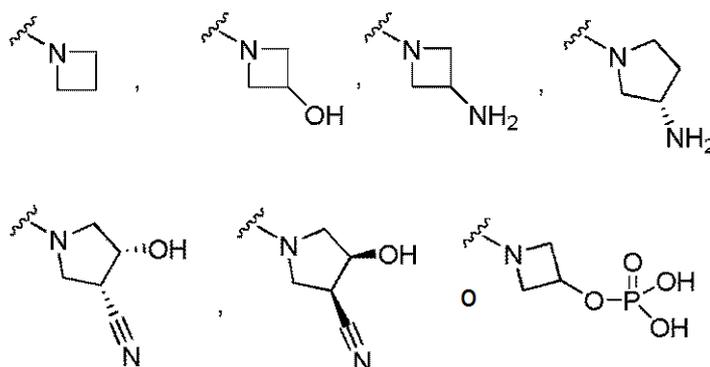


10 Otro valor específico para R⁸ es:



Otro valor específico para R⁸ es:

15

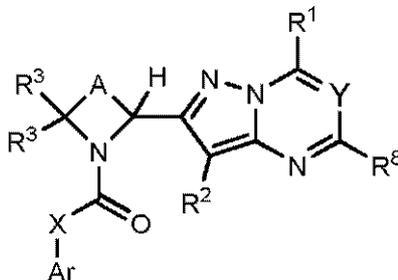


En una realización los compuestos de las Fórmulas I-IX no incluyen:

- 20 (2-fluorofenil)(2-(5-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)metanona;
 2-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
 4-fluoro-3-(2-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)-N-metilbencenosulfonamida;
 N-(2-(2-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida;
 (2-(5-etil-7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
 25 N-(2-(2-(5-etil-7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida;
 (2-(7-hidroxi-5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
 N-(2-(2-(7-hidroxi-5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida; o

(2-(6-fluoro-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona.

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IX o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección *Pneumovirinae* en un mamífero en necesidad del mismo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IX:



Fórmula IX

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:
en la que:

- 10 A es $-(C(R^4)_2)_n$ en el que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n$ puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -S-, $S(O)_p$, NH o NR^a ;
n es 3, 4, 5 o 6;
cada p es 1 o 2;
- 15 Ar es un grupo heterociclilo C_2 - C_{20} o un grupo arilo C_6 - C_{20} , en el que el grupo heterociclilo C_2 - C_{20} o el grupo arilo C_6 - C_{20} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^6 ;
X es $-(CR^{13}R^{14})$ -, $-N(CH_2R^{14})$ - o X está ausente;
Y es N o CR^7 ;
- 20 cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1 - C_8), alquenilo (C_2 - C_8), alquinilo (C_2 - C_8), arilalquilo (C_1 - C_8), arilo C_6 - C_{20} , heterociclilo C_2 - C_{20} , cicloalquilo (C_3 - C_7) o carbociclilalquilo (C_4 - C_8);
dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3 - C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3 - C_7) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, -NH- o $-NR^a$;
- 25 cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C_6 opcionalmente sustituido;
dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3 - C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3 - C_7) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, -NH- o $-NR^a$;
- 30 dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3 - C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3 - C_7) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, -NH- o $-NR^a$;
- 35 cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^3 , pueden formar un enlace o un grupo $-(C(R^5)_2)_m$ en el que m es 1 o 2;
cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^2 , pueden formar un enlace;
- 40 cada R^a es independientemente alquilo (C_1 - C_8), haloalquilo (C_1 - C_8), alquenilo (C_2 - C_8), alquinilo (C_2 - C_8), arilalquilo (C_1 - C_8), arilo C_6 - C_{20} , heterociclilo C_2 - C_{20} , cicloalquilo (C_3 - C_7) o carbociclilalquilo (C_4 - C_8) en el que cualquier alquilo (C_1 - C_8), haloalquilo (C_1 - C_8), alquenilo (C_2 - C_8) o alquinilo (C_2 - C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2 - C_{20} , y en el que cualquier arilalquilo (C_1 - C_8), arilo C_6 - C_{20} , heterociclilo C_2 - C_{20} , cicloalquilo (C_3 - C_7) o carbociclilalquilo (C_4 - C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2 - C_{20} o alquilo (C_1 - C_8);
- 45 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1 - C_8), alquenilo (C_2 - C_8), alquinilo (C_2 - C_8), arilalquilo (C_1 - C_8), arilo C_6 - C_{20} , heterociclilo C_2 - C_{20} , cicloalquilo (C_3 - C_7), carbociclilalquilo (C_4 - C_8), $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, o arilalquilo (C_1 - C_8); o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterociclo de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, -NH-, $-NR^a$ - o $-C(O)$ -;
- 50 R^{13} es H o alquilo (C_1 - C_8);
 R^{14} es H, alquilo (C_1 - C_8), $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$,

-NR¹¹S(O)_p(OR¹¹) o NR¹¹SO_pNR¹¹R¹²; y

en el que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pN-HR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

En otra realización, se proporciona un racemato, enantiómero, diastereómero tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula IX (compuesto de fórmula IX tal como se describe anteriormente para el método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae*), o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho racemato, enantiómero, diastereómero tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula IX (compuesto de fórmula IX tal como se describe anteriormente para el método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae*), o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por el virus respiratorio sincitial en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o éster.

En otra realización, se proporciona un racemato, enantiómero, diastereómero tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula IX (compuesto de fórmula IX tal como se describe anteriormente para el método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae*), o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por el virus respiratorio sincitial en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho racemato, enantiómero, diastereómero tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula IX (compuesto de fórmula IX tal como se describe anteriormente para el método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae*), o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o éster en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente eficaces.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula IX (compuesto de fórmula IX tal como se describe anteriormente para el método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae*), o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o éster en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

En otra realización, se proporciona una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IX (compuesto de fórmula IX tal como se describe anteriormente para el método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae*); o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) dicha primera composición farmacéutica; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo contra virus *Pneumovirinae* infecciosos.

En otra realización, se proporciona una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IX (compuesto de fórmula IX tal como se describe anteriormente para el método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae*); o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por el virus respiratorio sincitial en un mamífero con necesidad del mismo, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

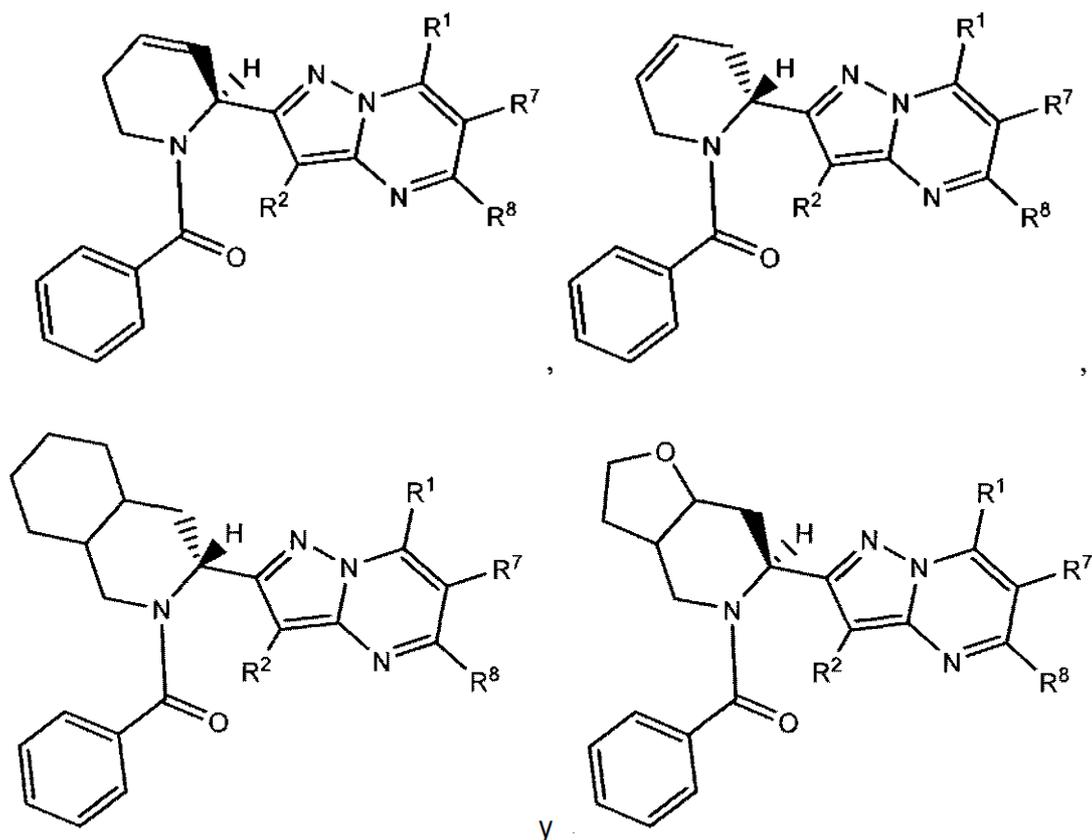
a) dicha primera composición farmacéutica; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo contra virus respiratorios sincitiales infecciosos.

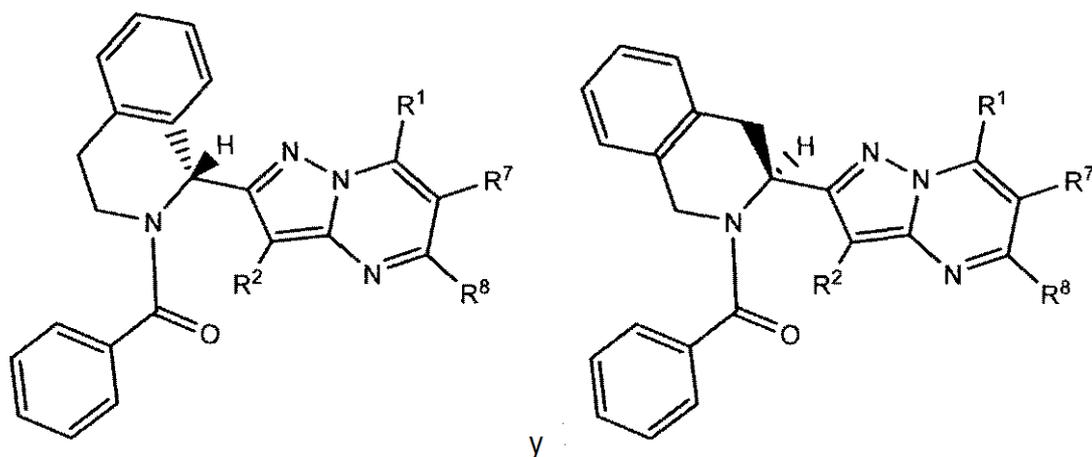
En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula IX (compuesto de fórmula IX tal como se describe anteriormente para su uso en el método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae*), o una sal y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para tratar una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

5 Algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I-IX especifican que dos R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a-. Los ejemplos no limitantes de estas realizaciones son:

10



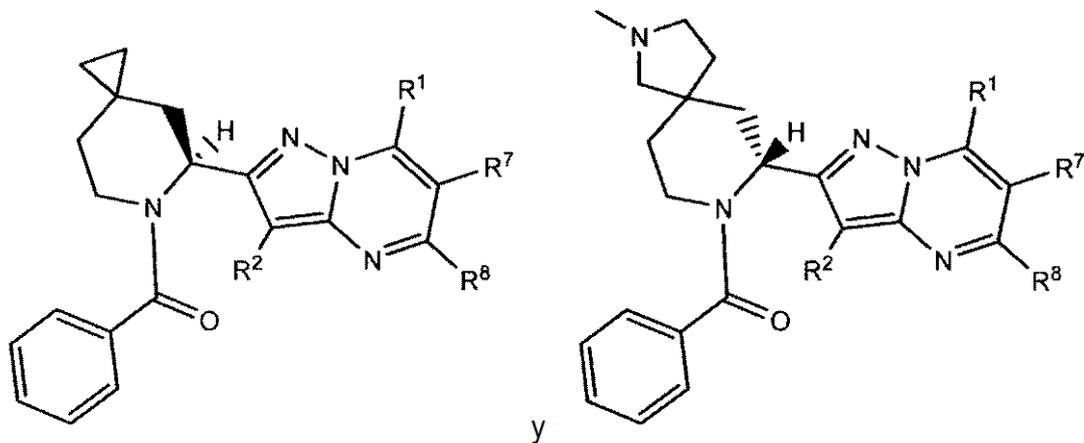
15 Algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I-IX especifican que cuatro R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de estas realizaciones son:



20

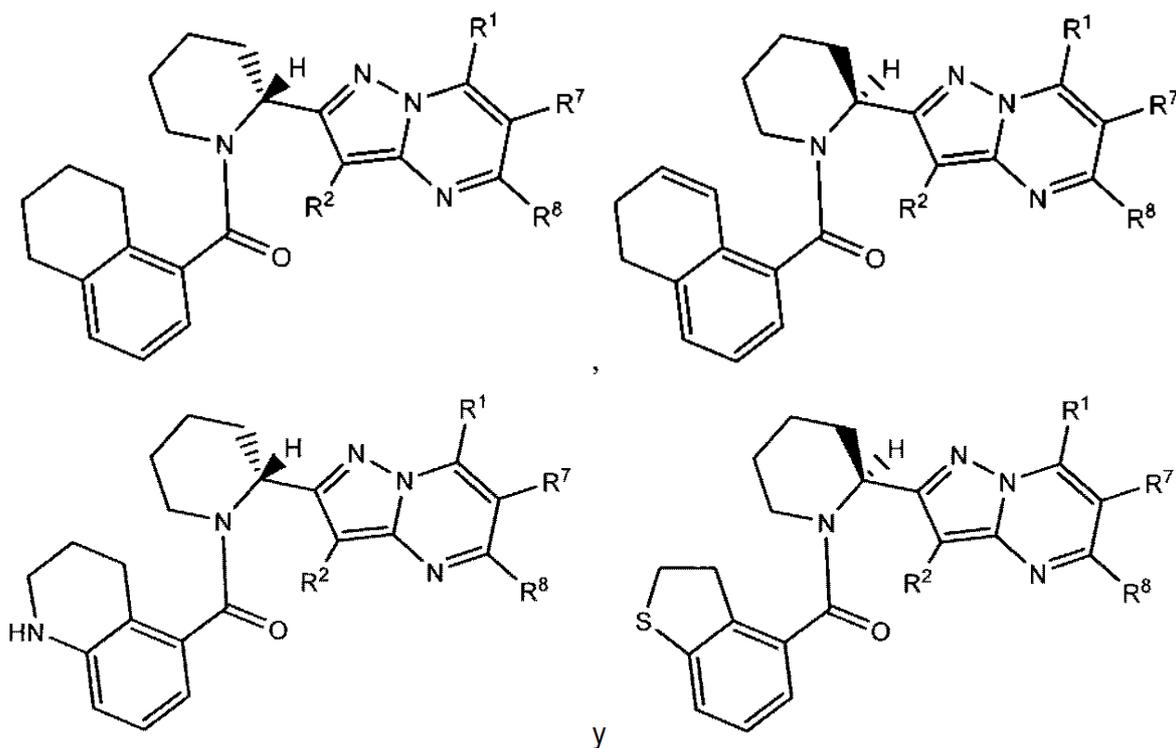
Algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I-IX especifican que dos R⁴ en el mismo átomo de carbono,

cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$. Los ejemplos no limitantes de estas realizaciones son:

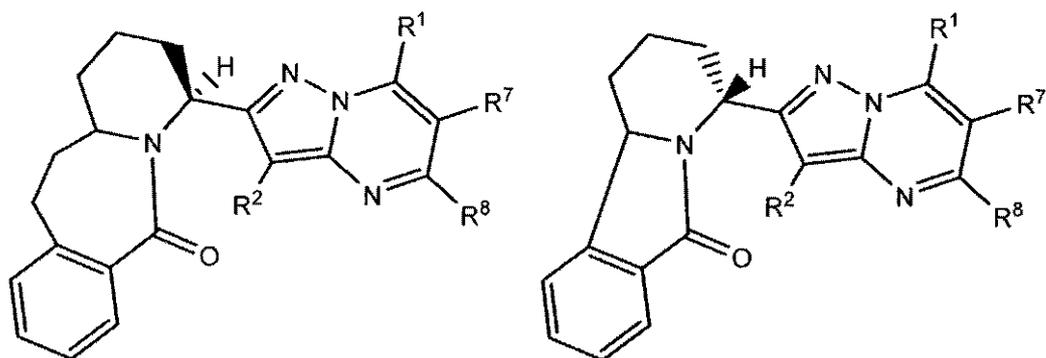


Algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I-II especifican que dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$. Los ejemplos no limitantes de estas realizaciones son:

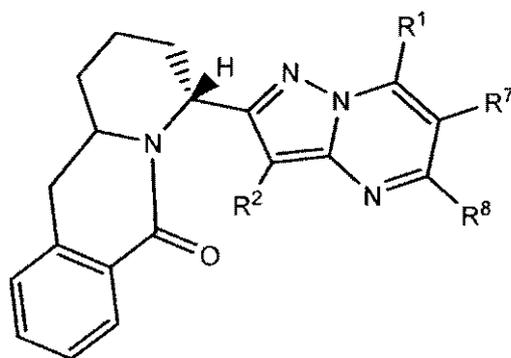
10



15 Algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I-II especifican que cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de Ar, cuando se toman junto con R^3 , pueden formar un enlace o un grupo $-(C(R^S)_2)_m-$ en el que m es 1 o 2. Los ejemplos no limitantes de estas realizaciones son:

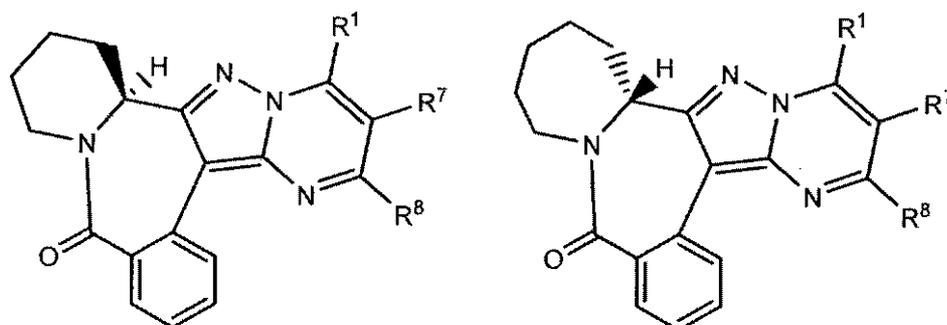


y



Algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I-II especifican que cualquier R⁶ adyacentes al grupo carbonilo obligado Ar, cuando se toman junto con R², pueden formar un enlace. Los ejemplos no limitantes de estas realizaciones son:

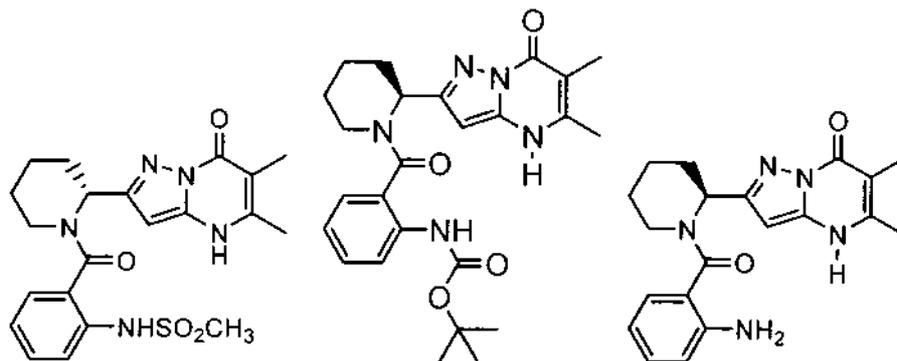
5

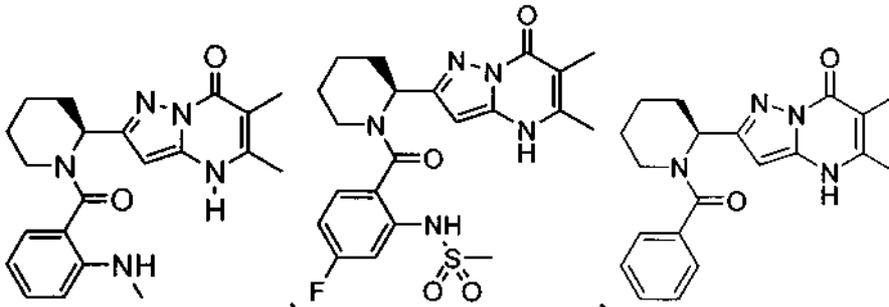
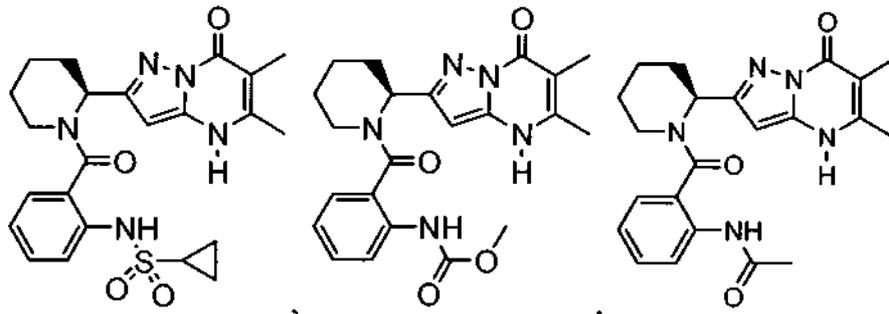


y

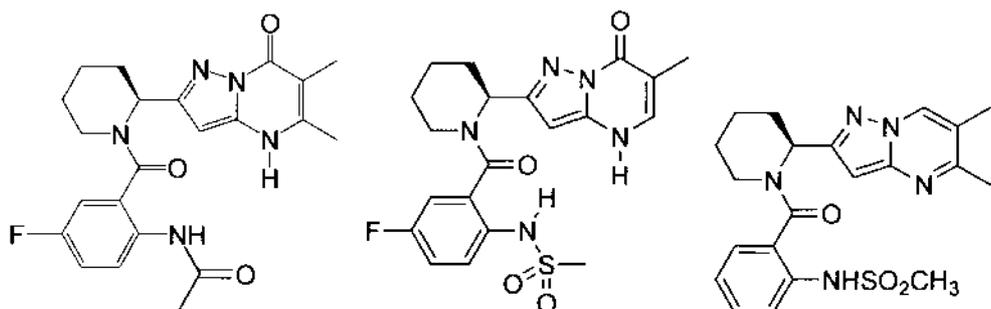
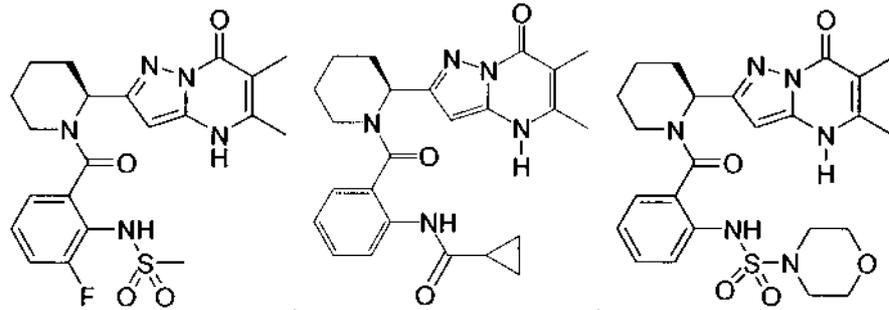
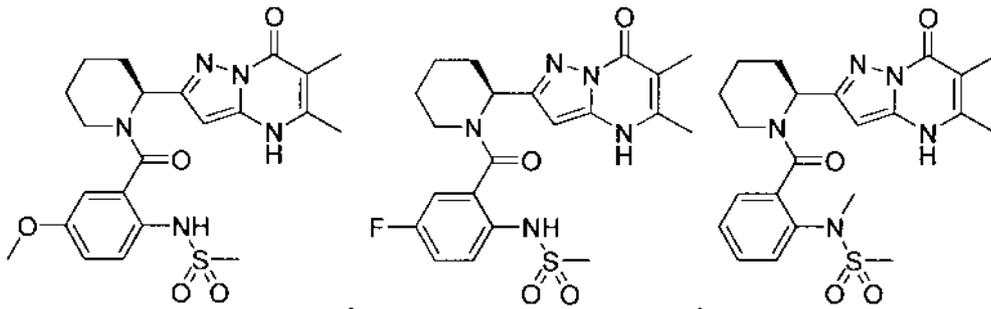
En otra realización, los compuestos de Fórmula I se seleccionan entre el grupo que consiste en:

10

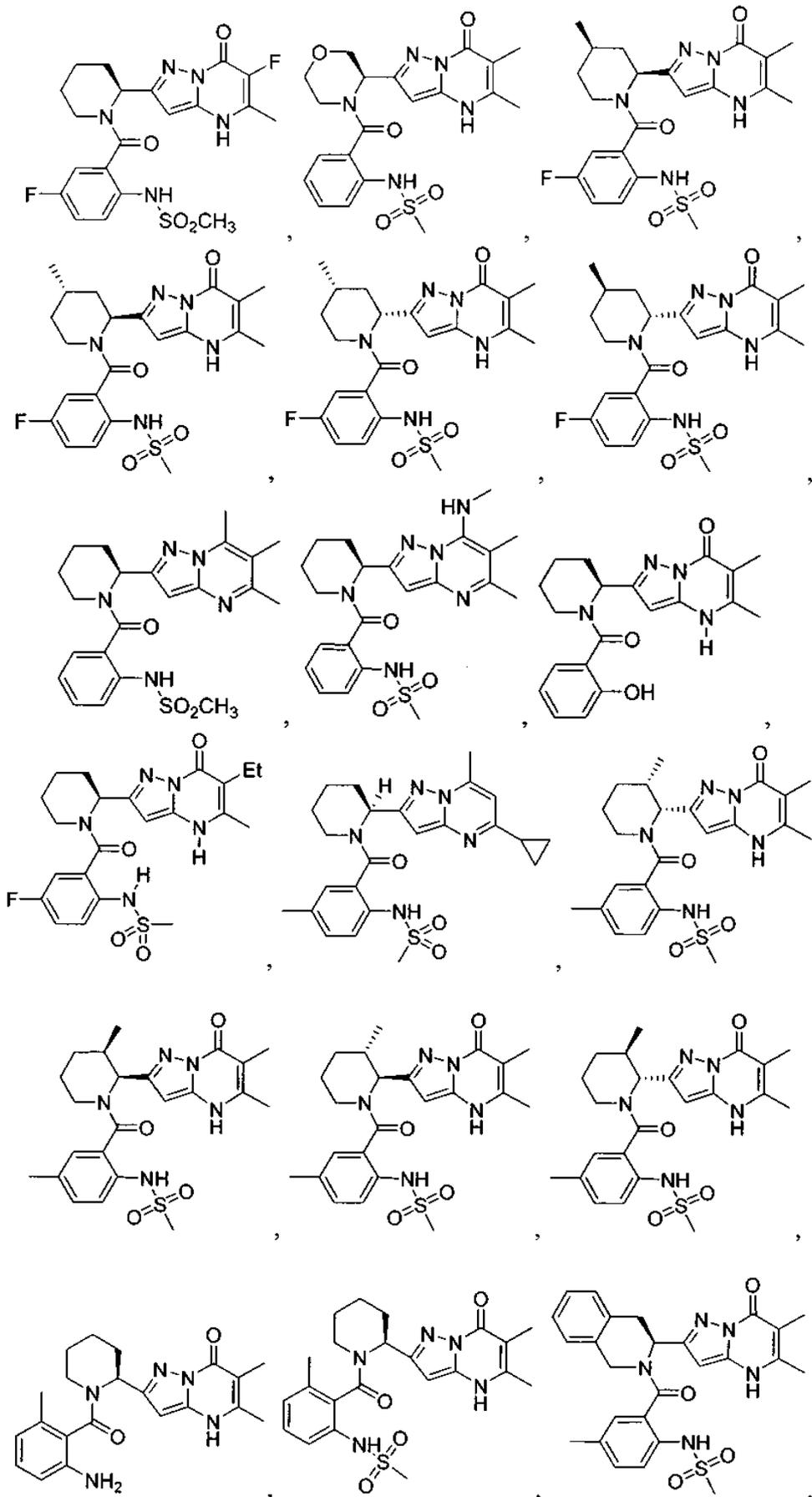


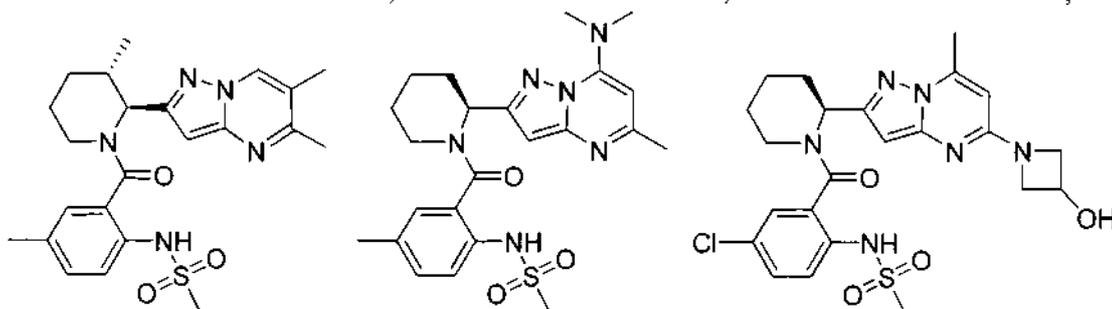
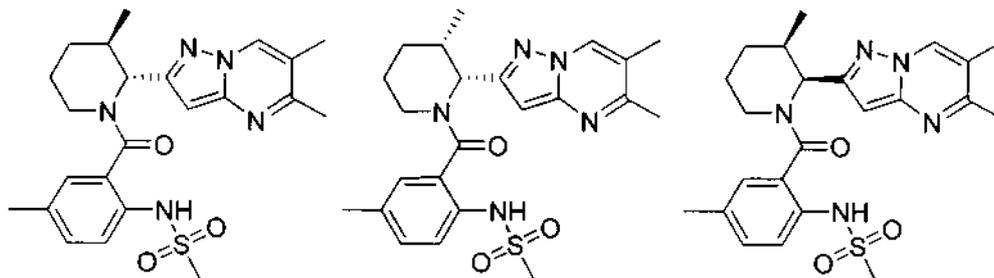
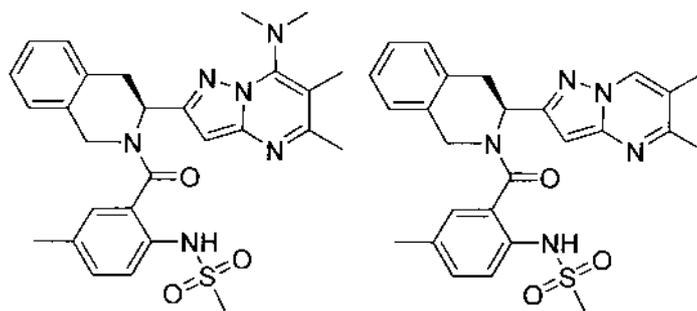


5

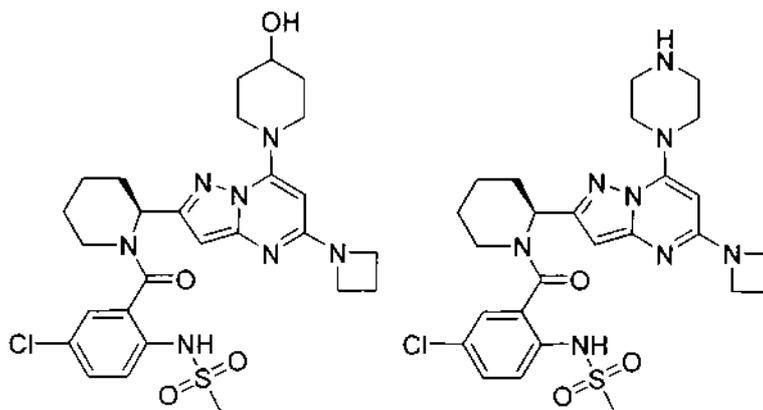
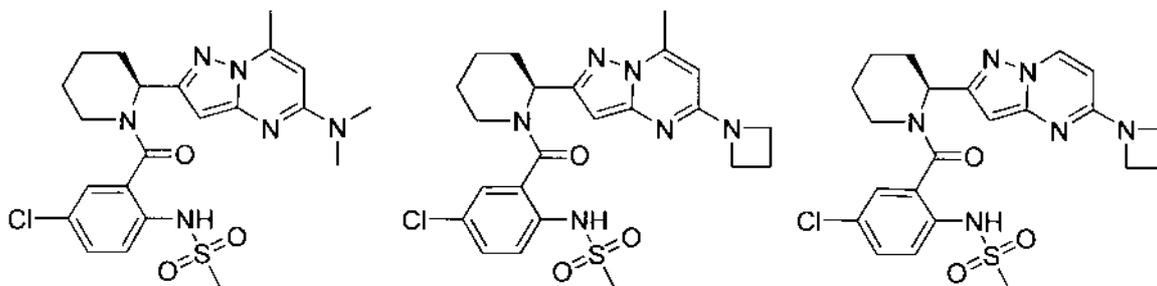


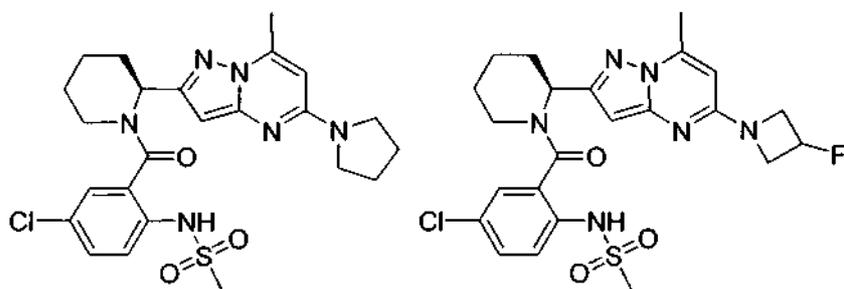
10



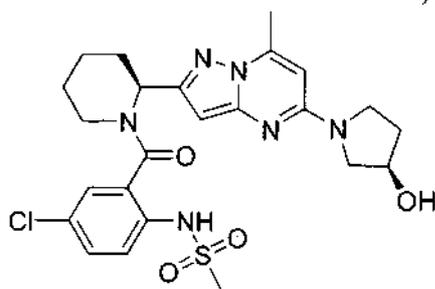


5

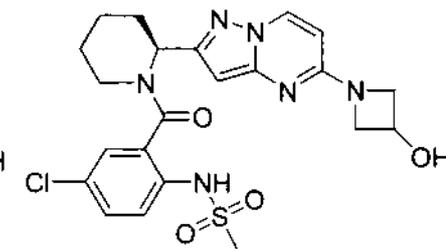




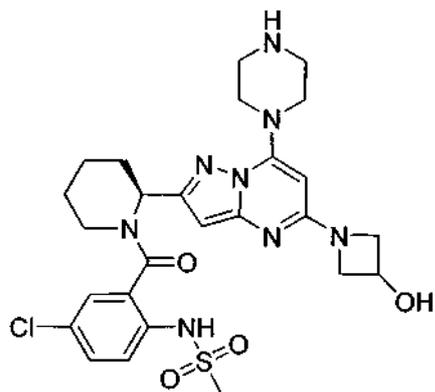
,



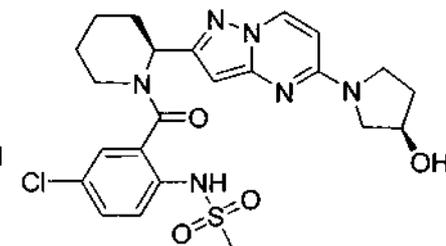
,



,

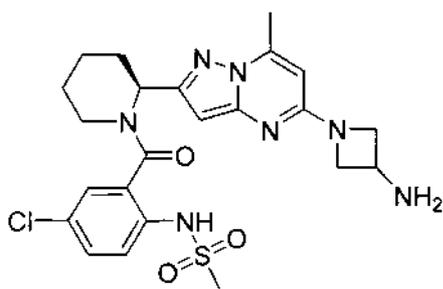


,

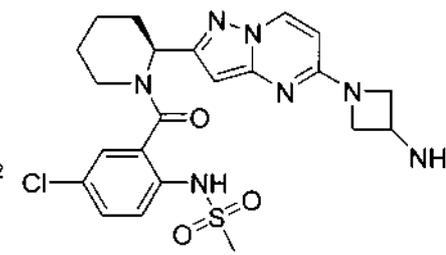


,

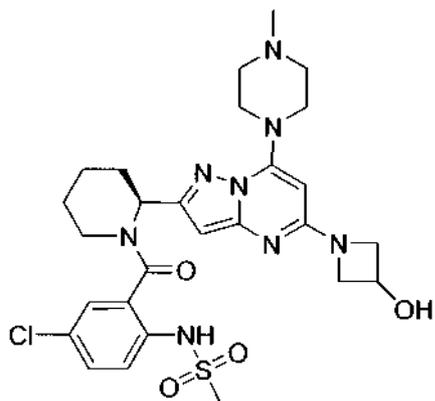
5



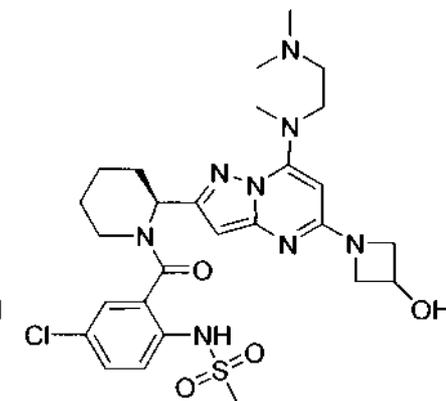
,



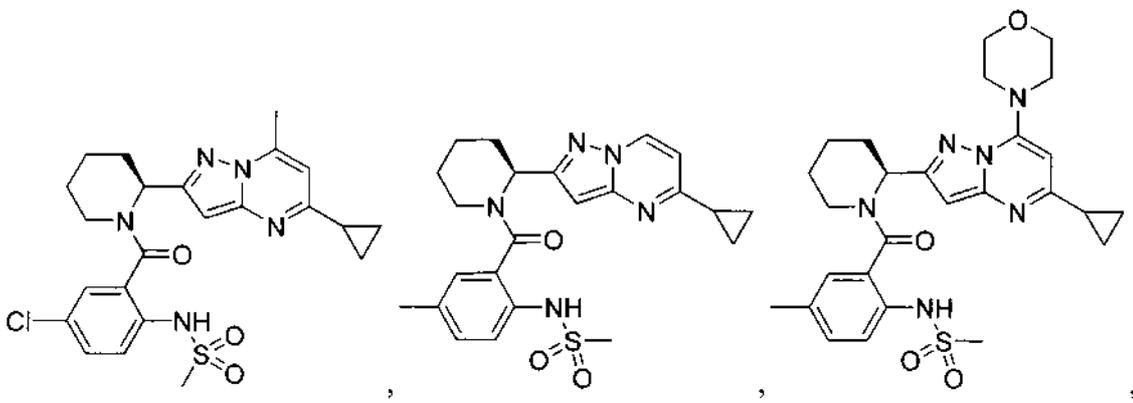
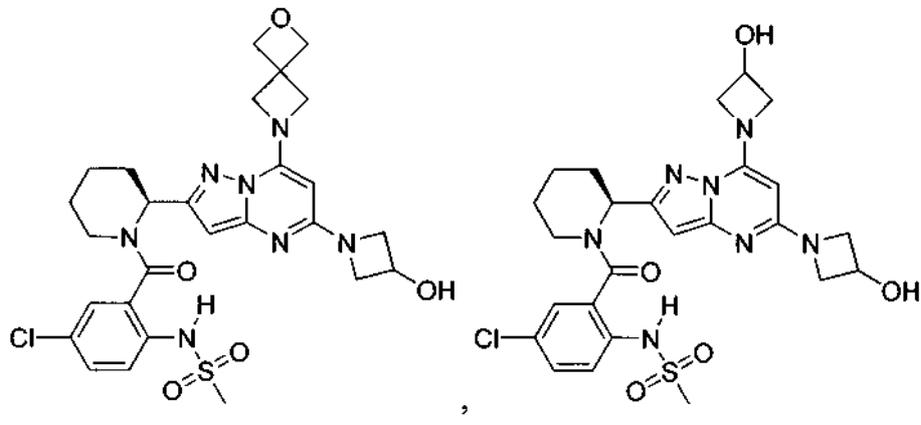
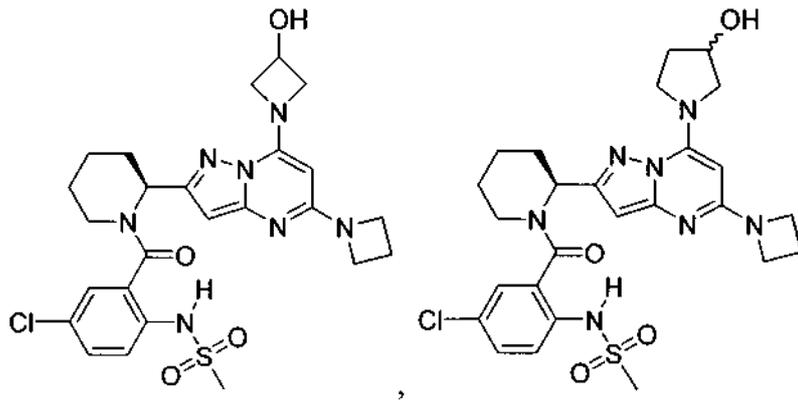
,



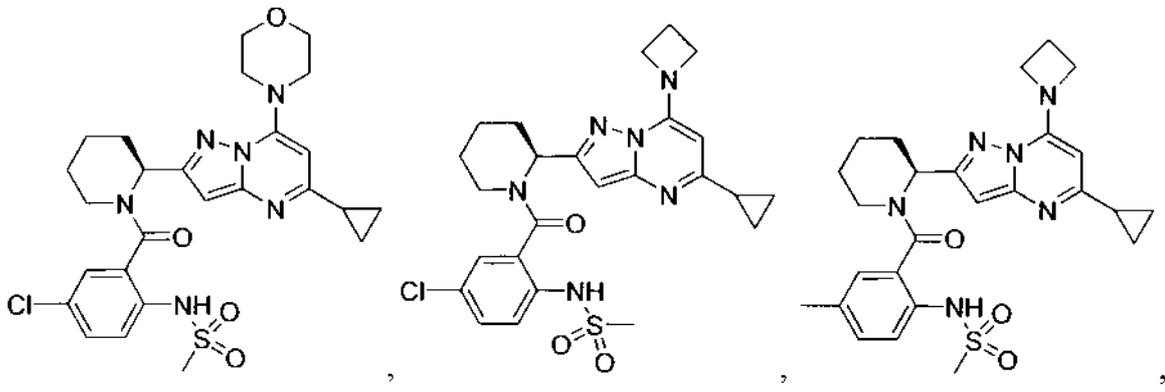
,

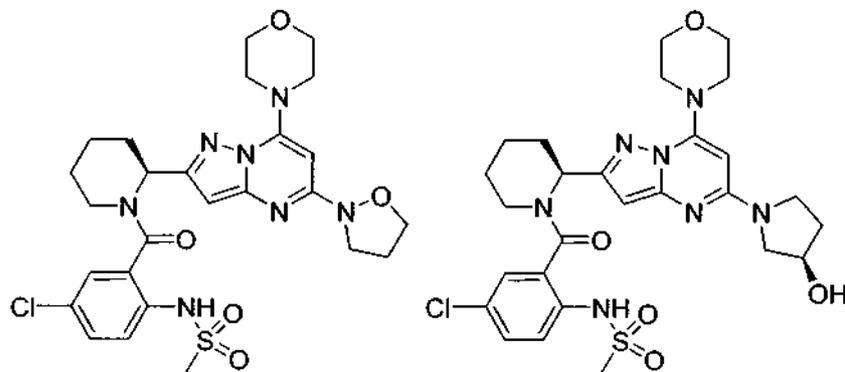
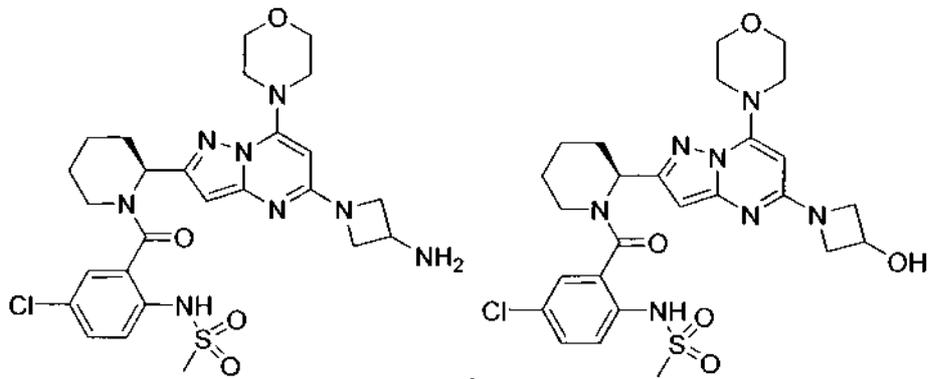
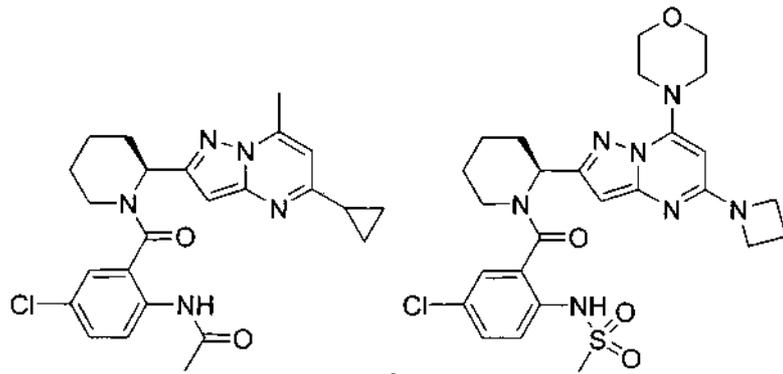


,

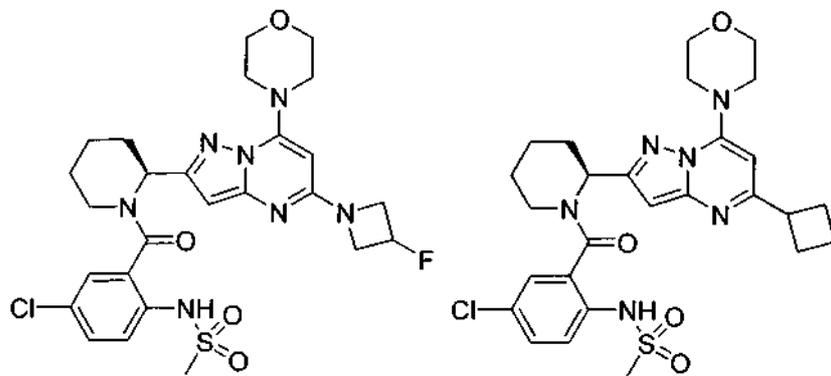


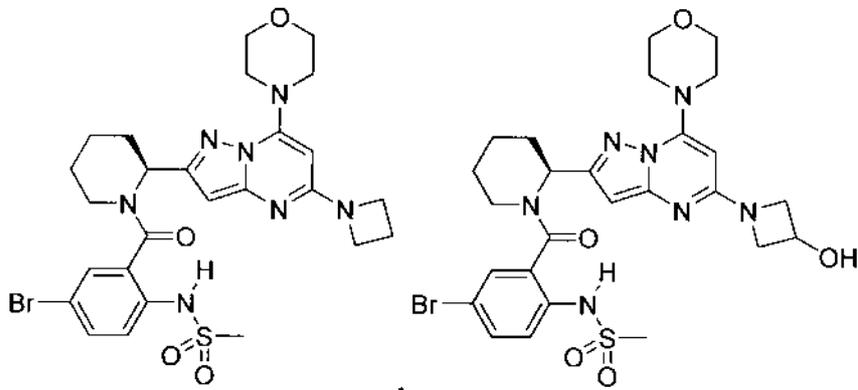
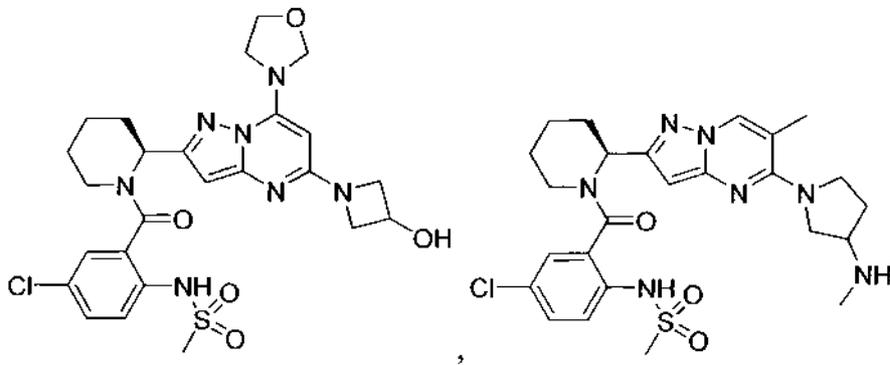
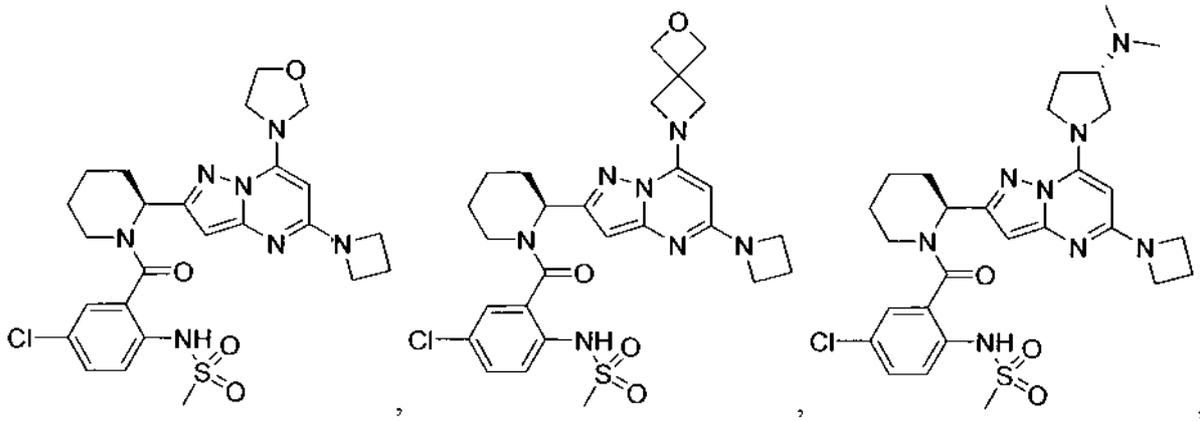
5



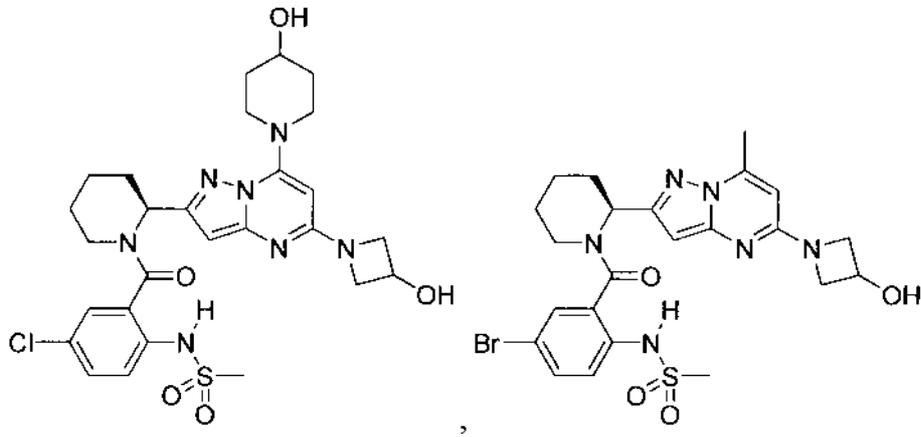


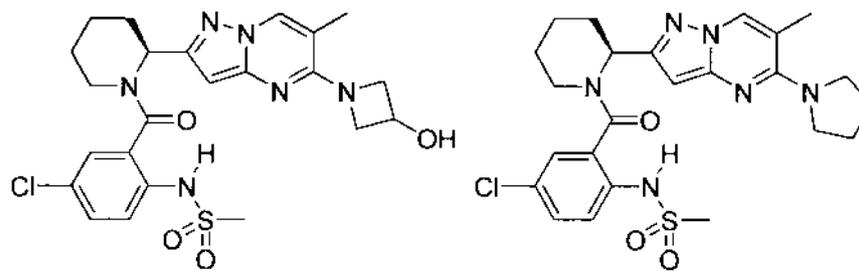
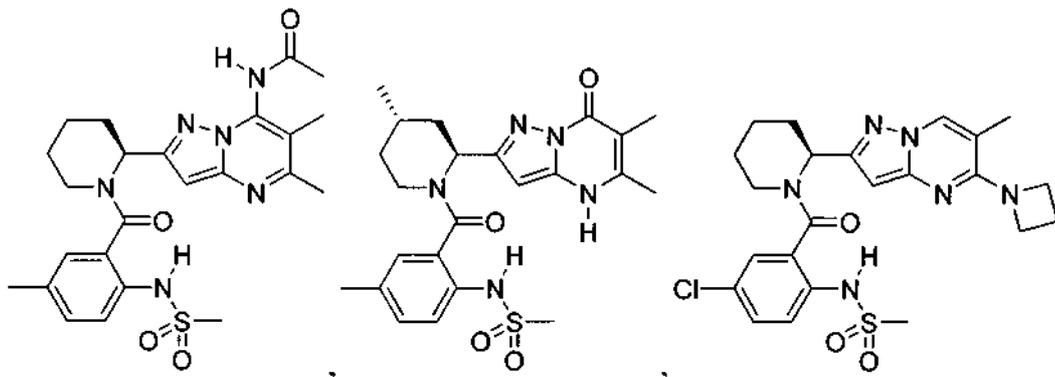
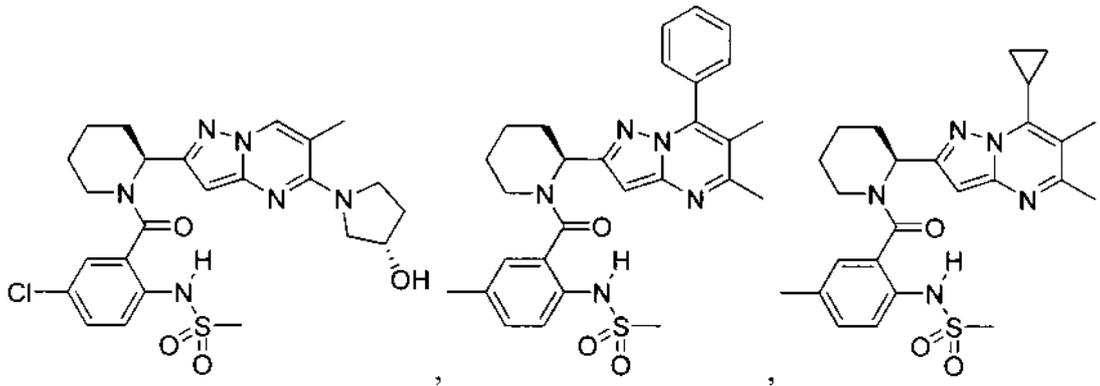
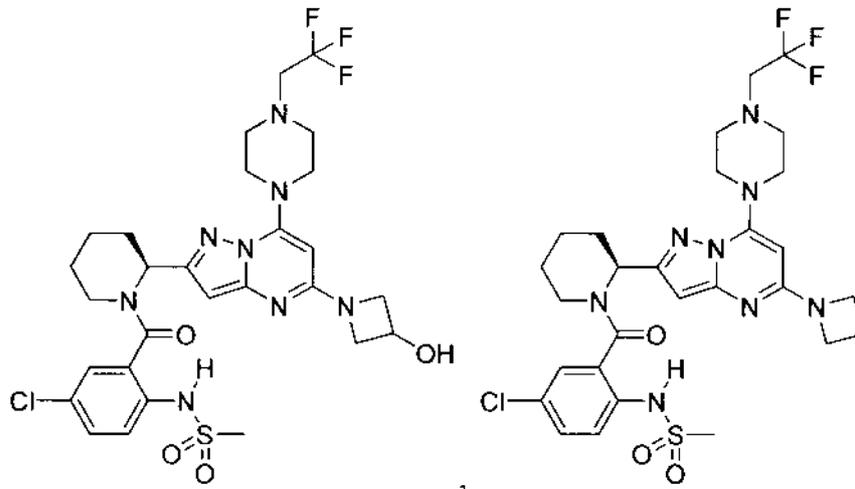
5



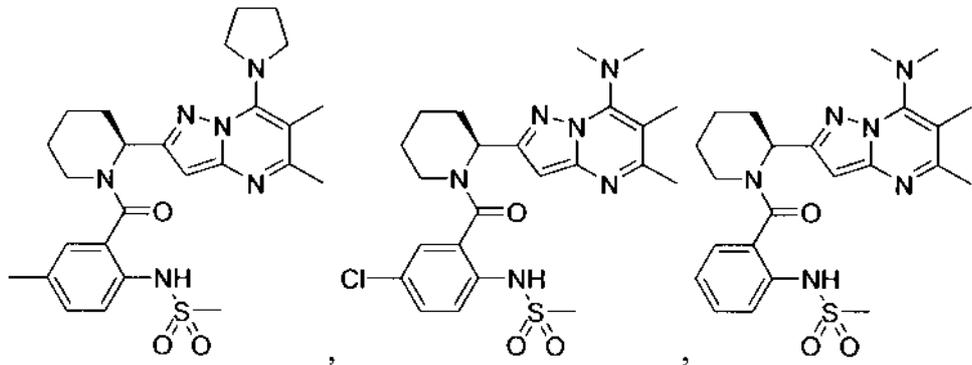
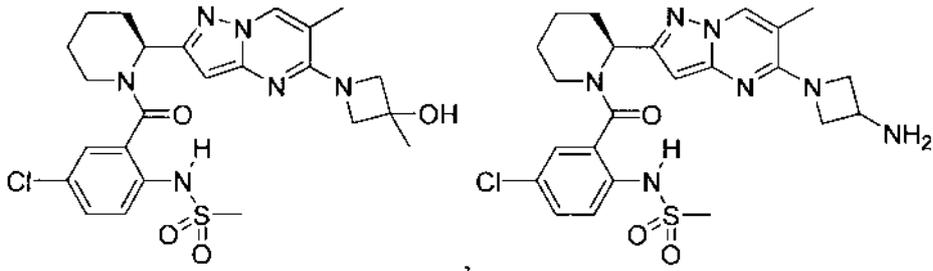
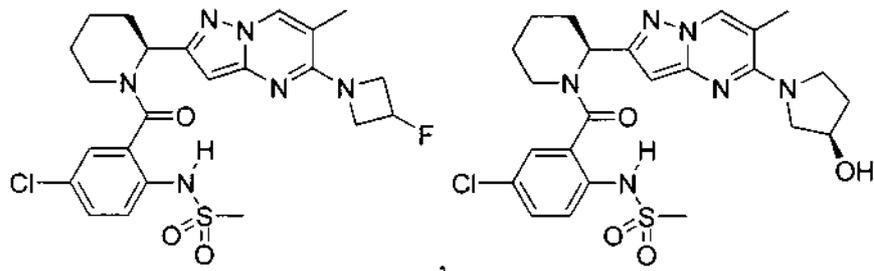


5

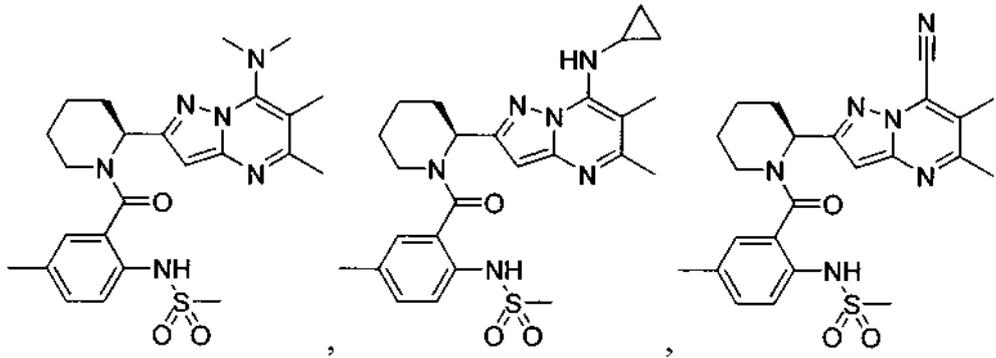


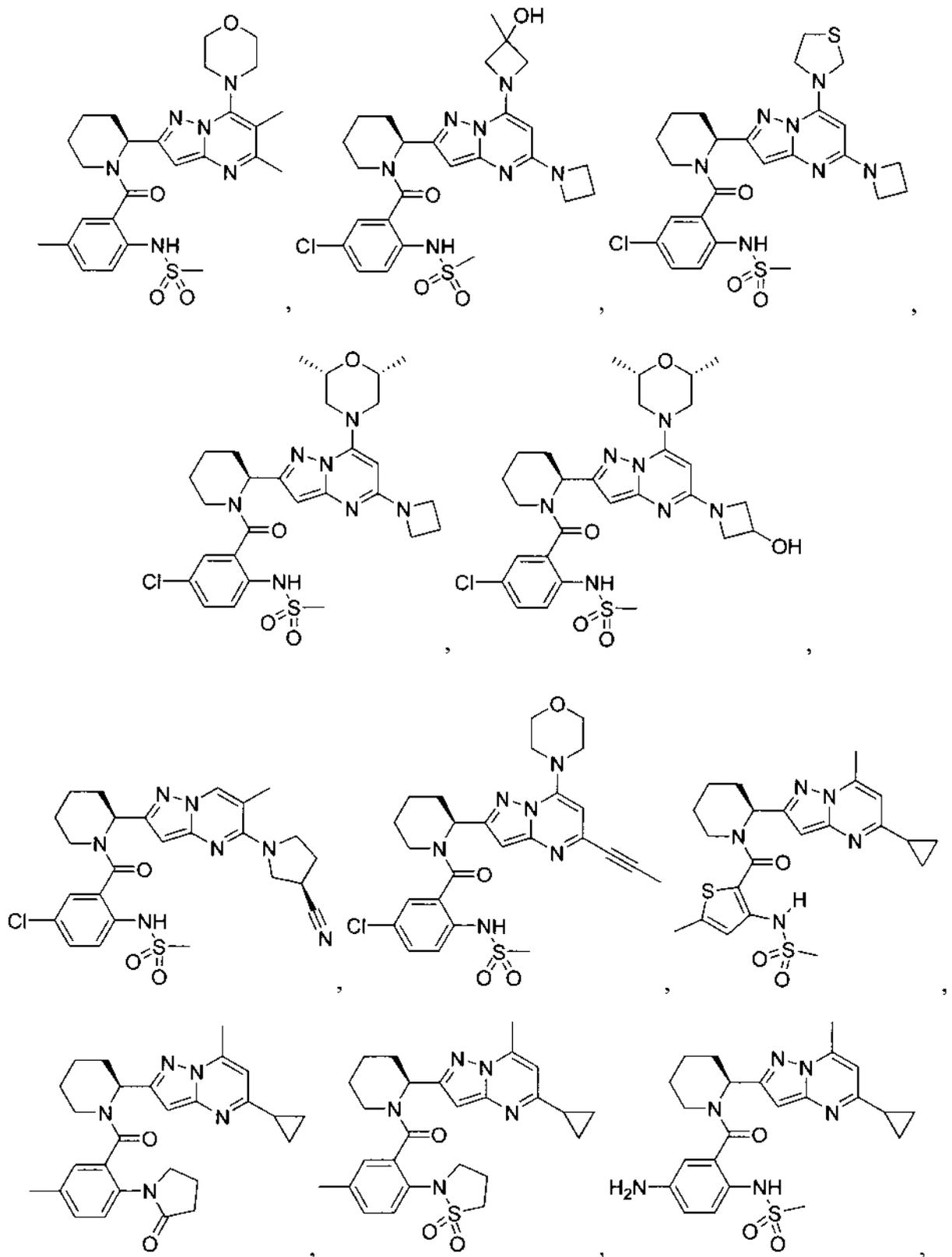


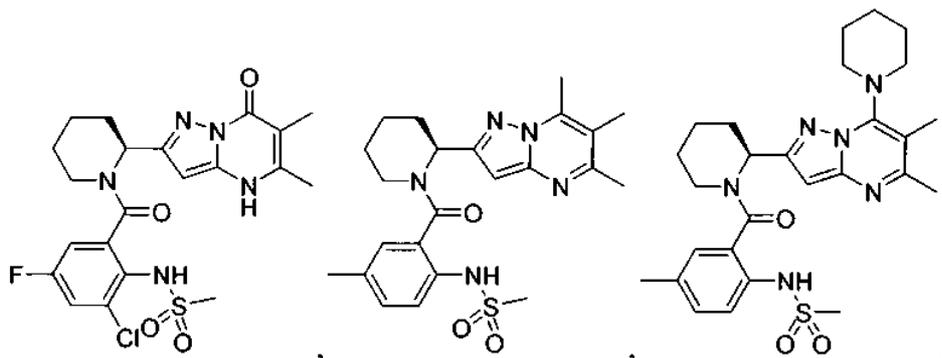
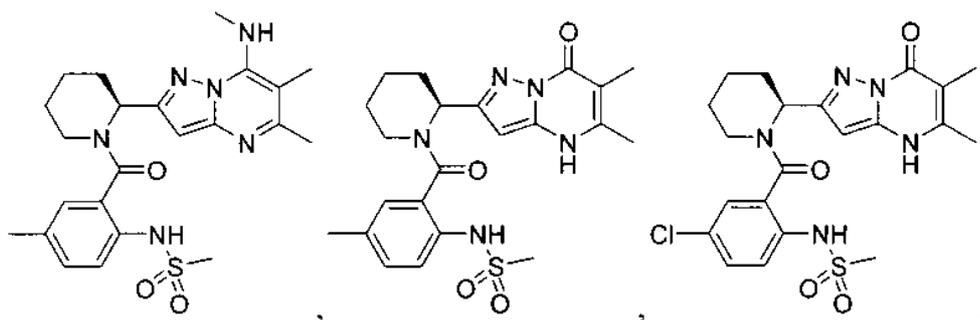
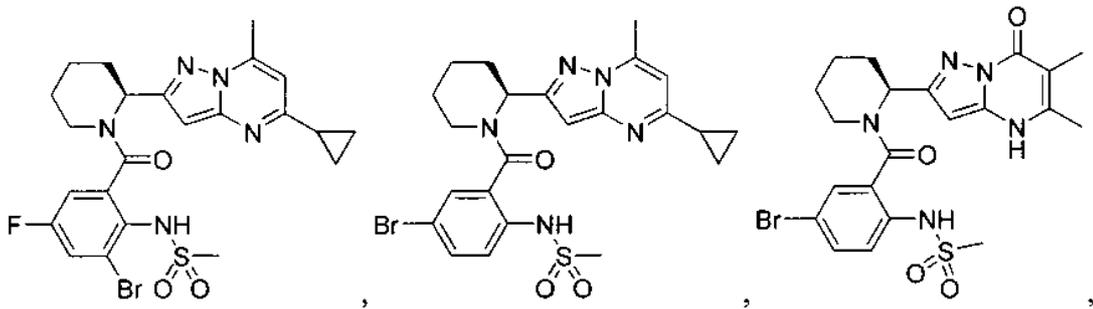
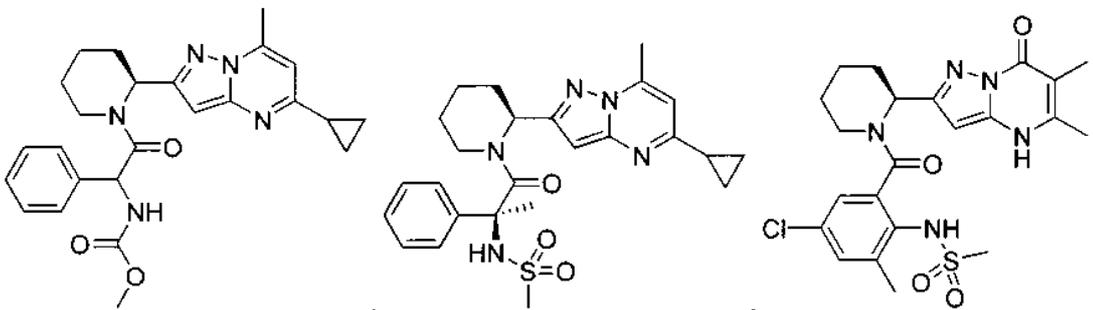
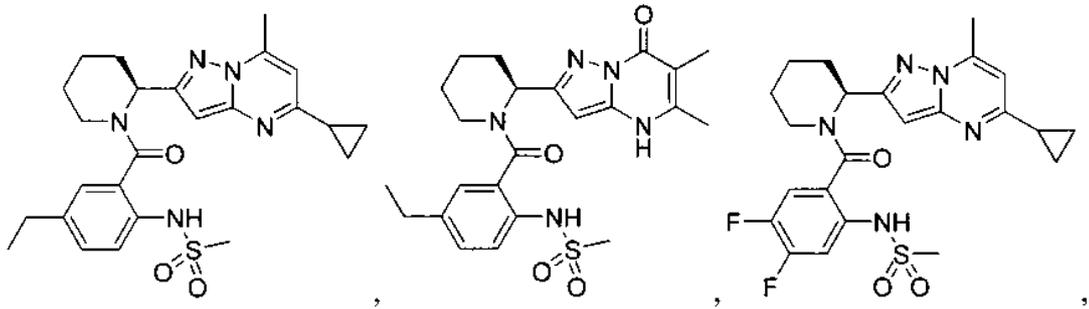
5

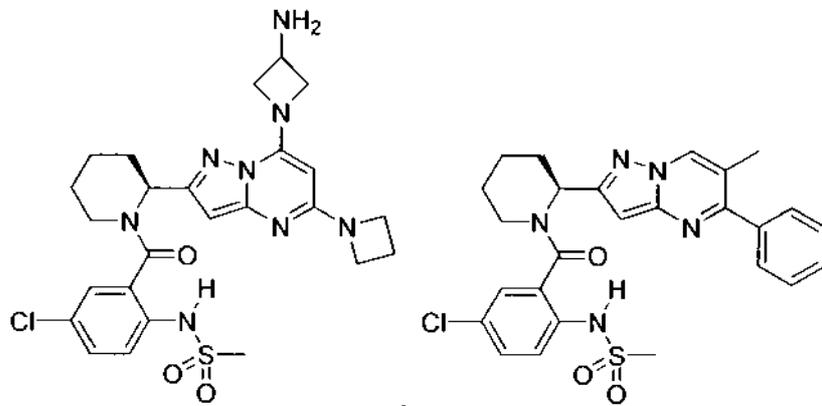
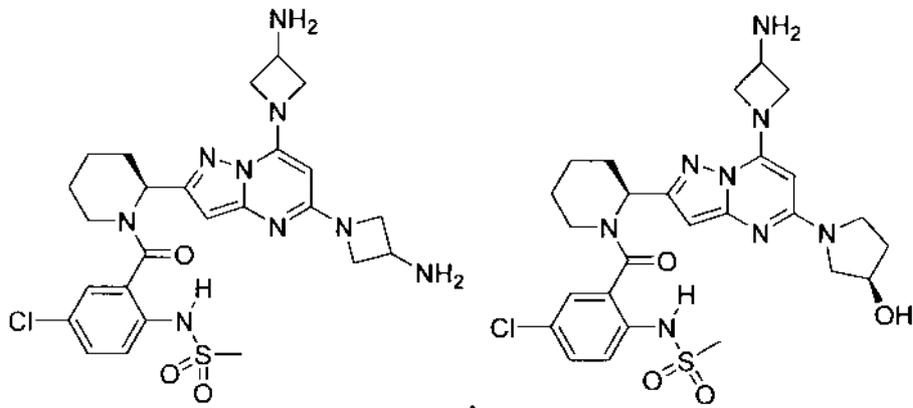
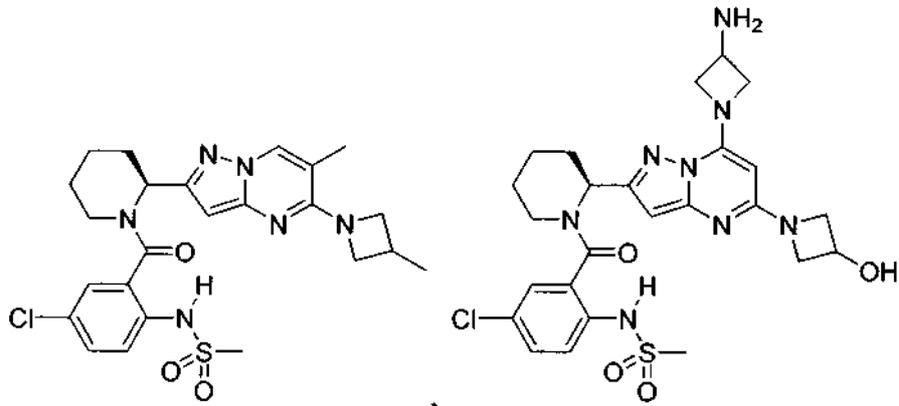


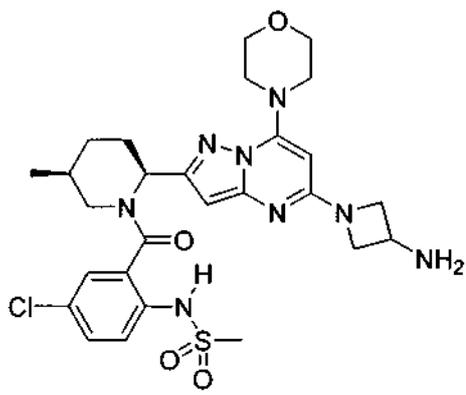
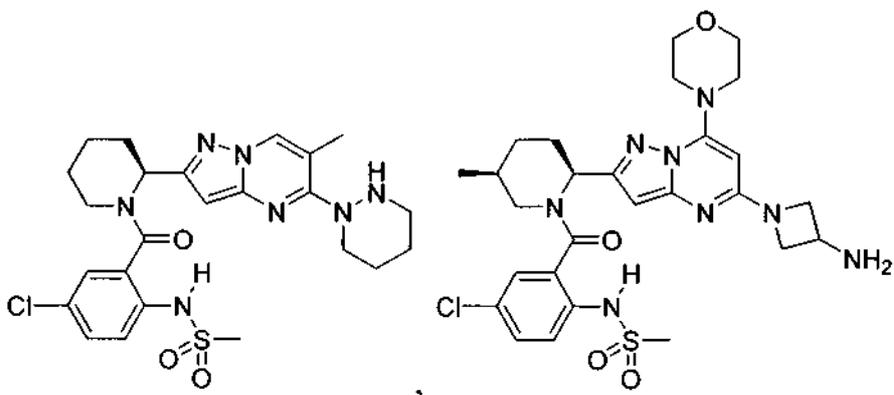
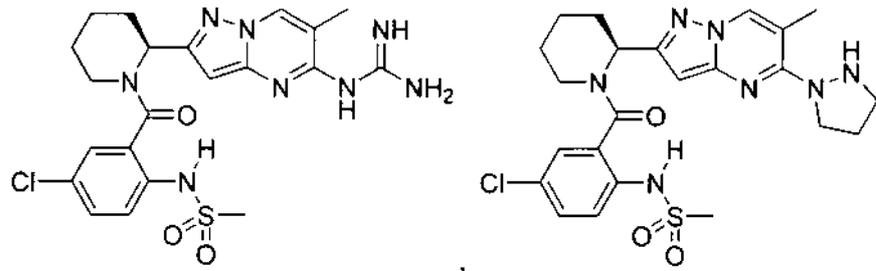
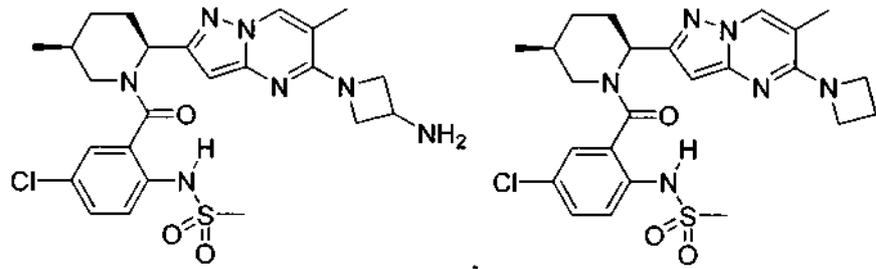
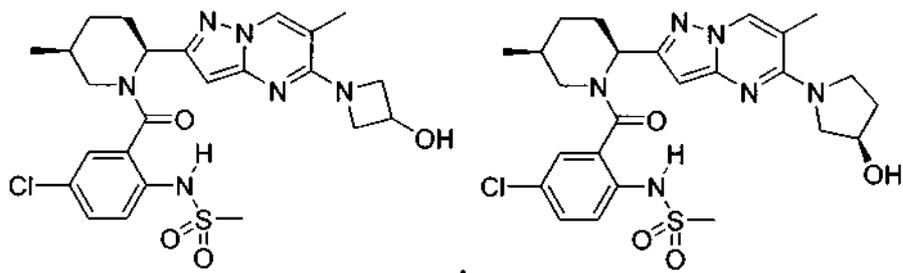
5



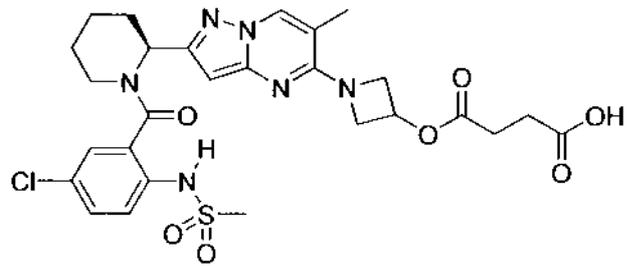
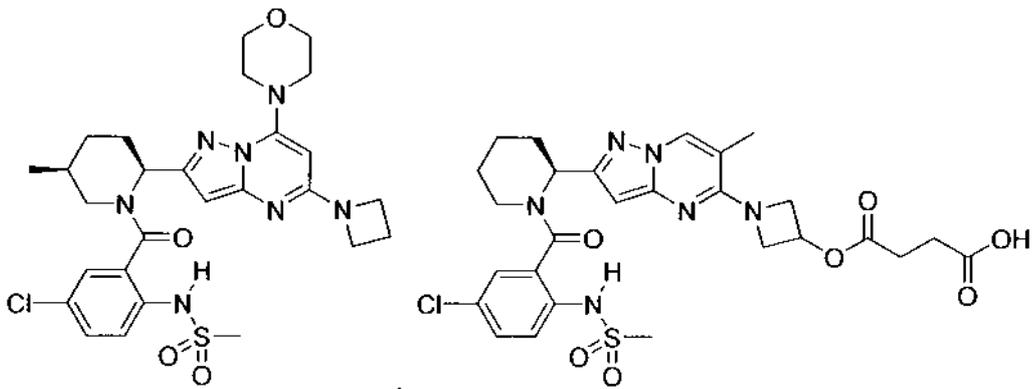


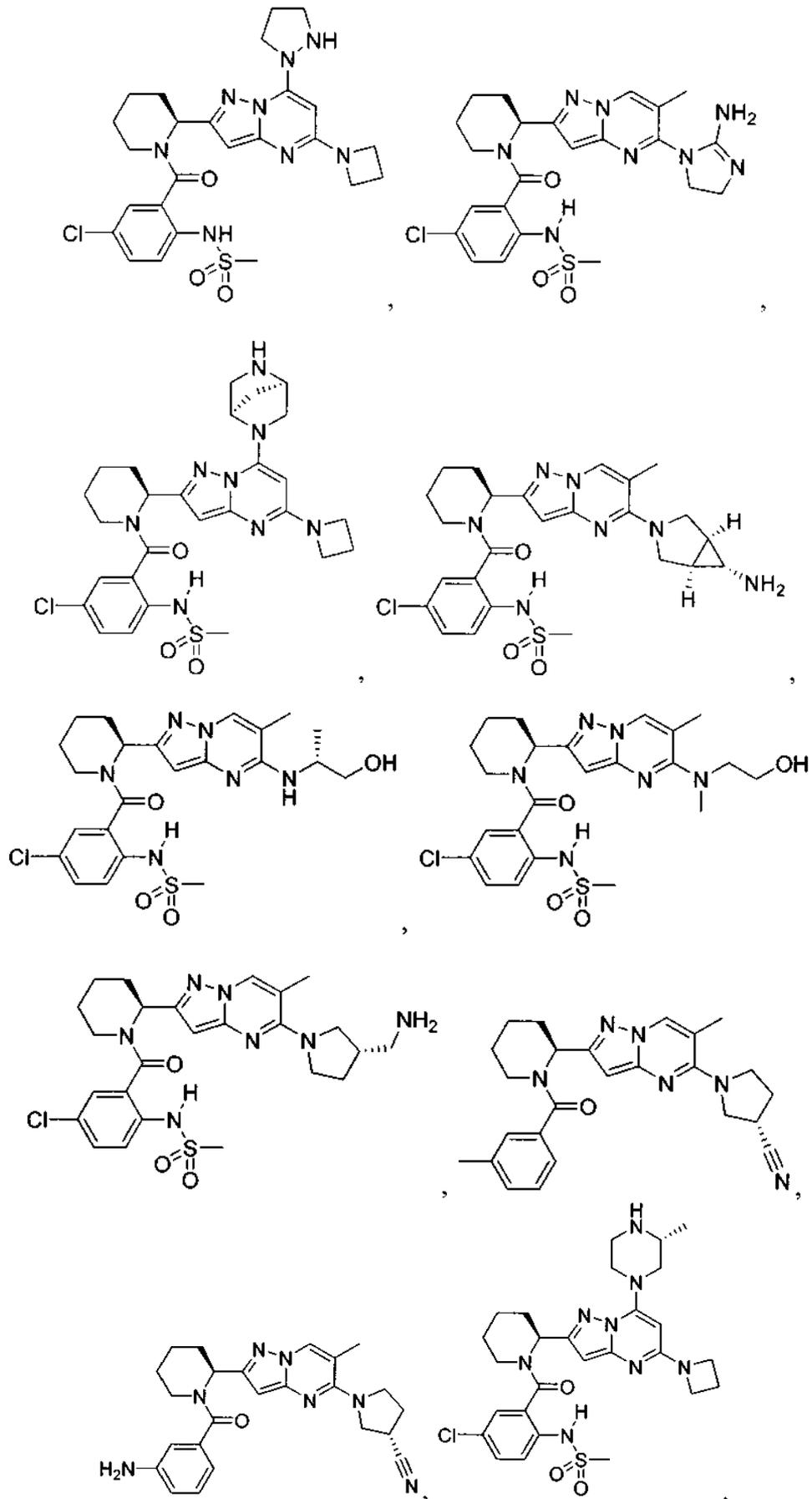


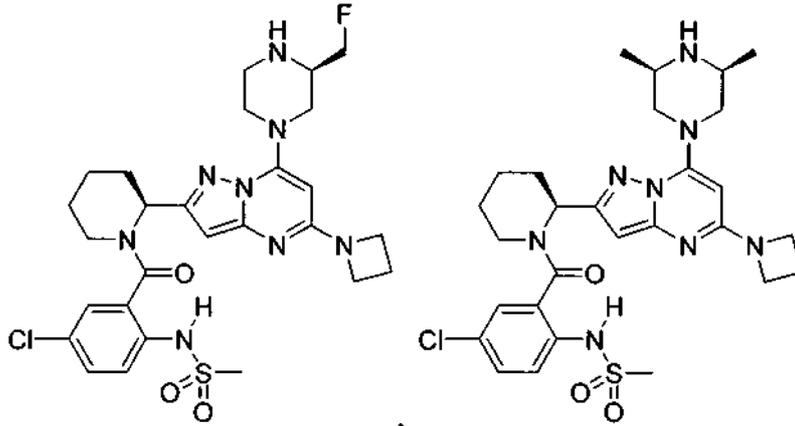
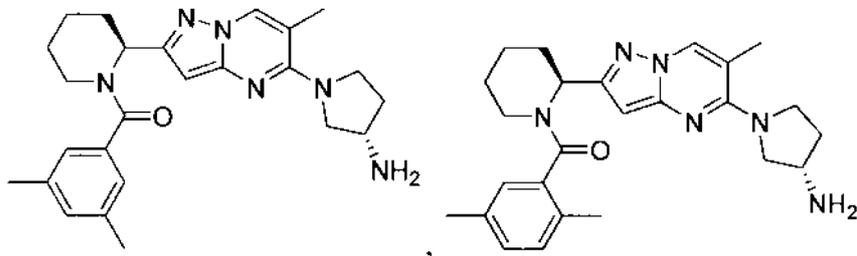
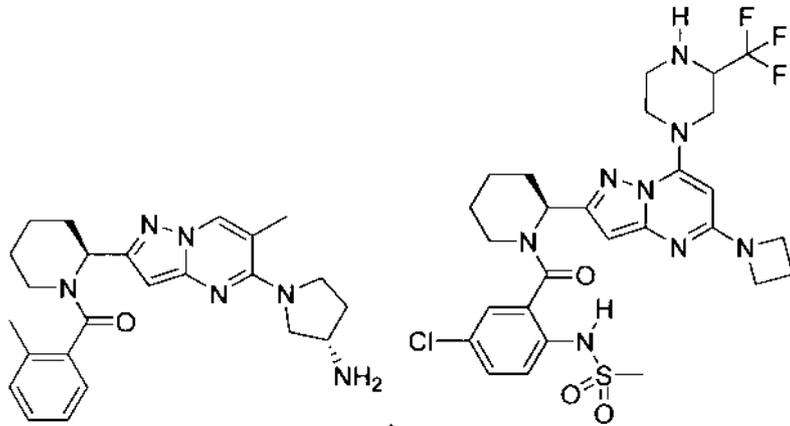
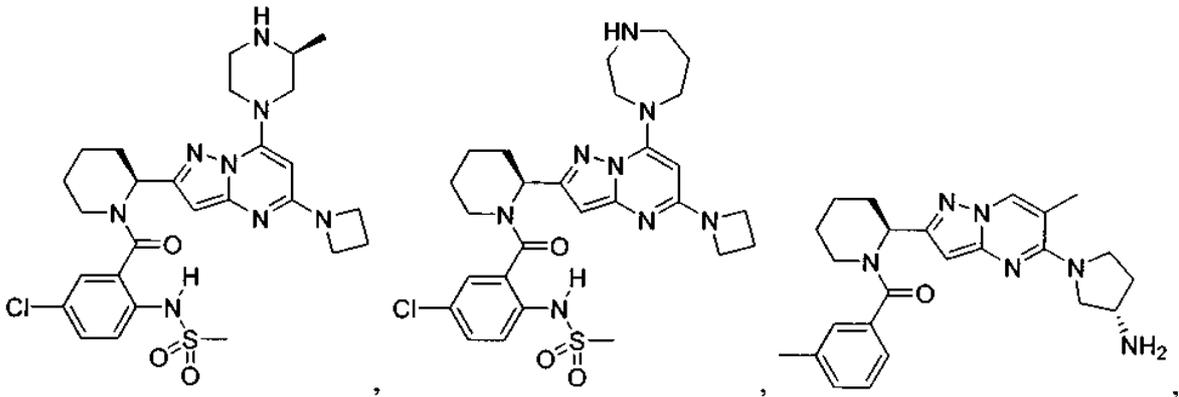




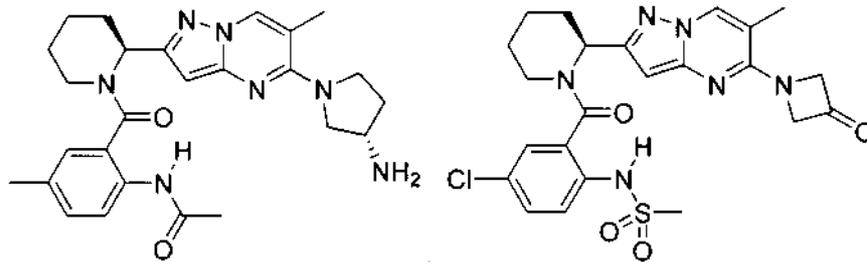
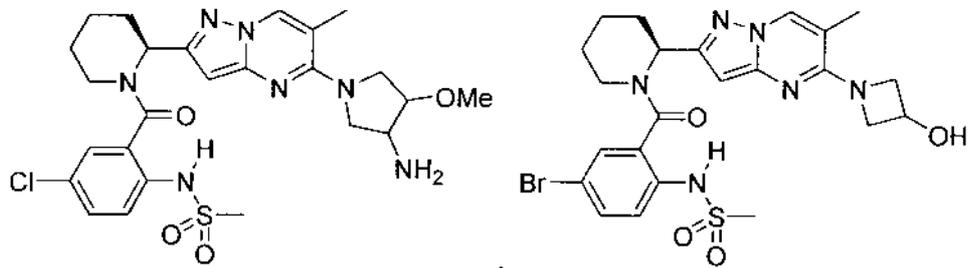
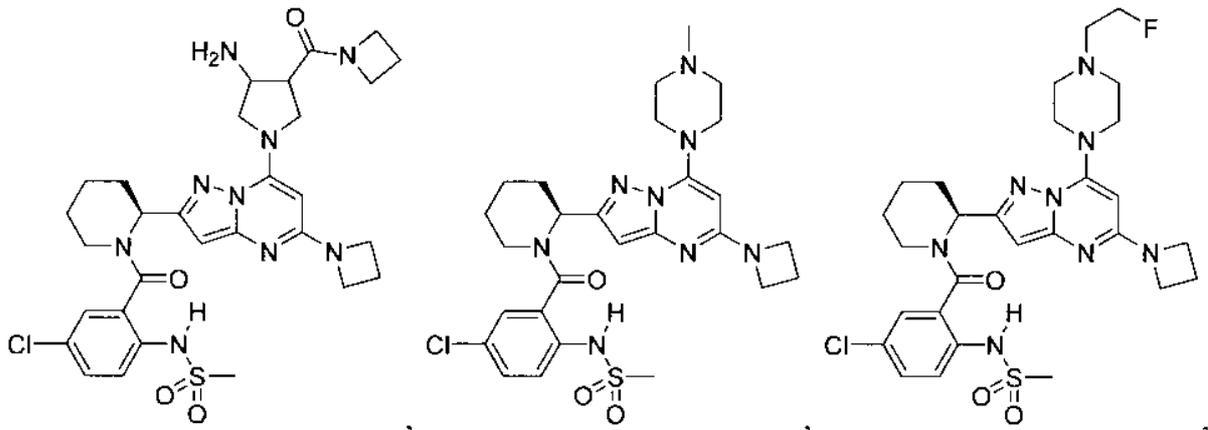
5



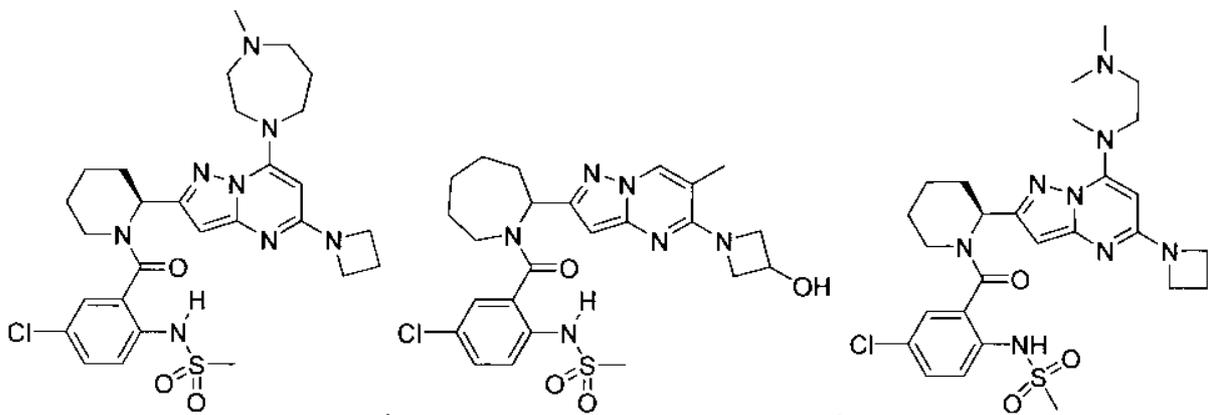
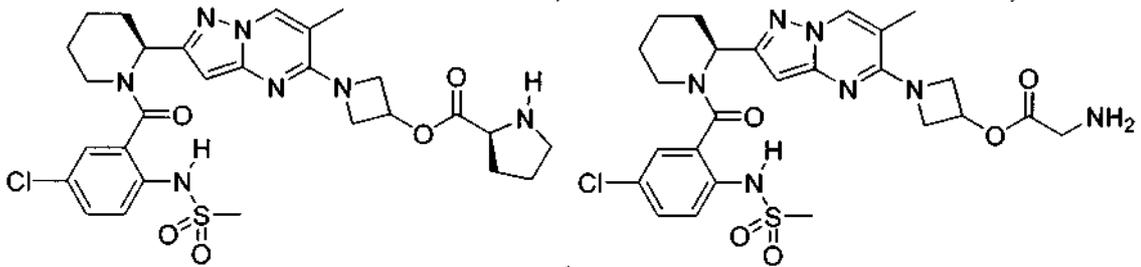


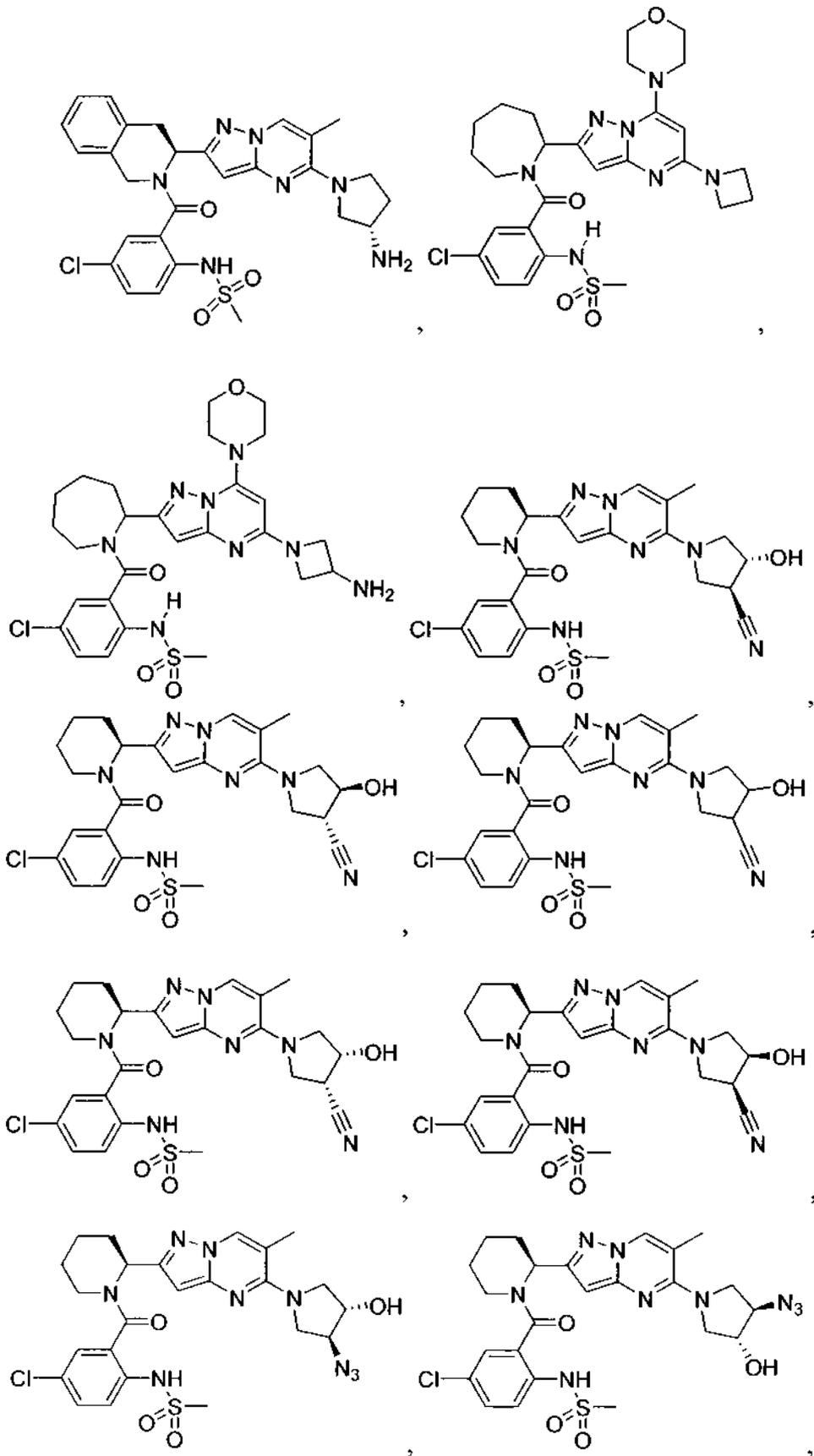


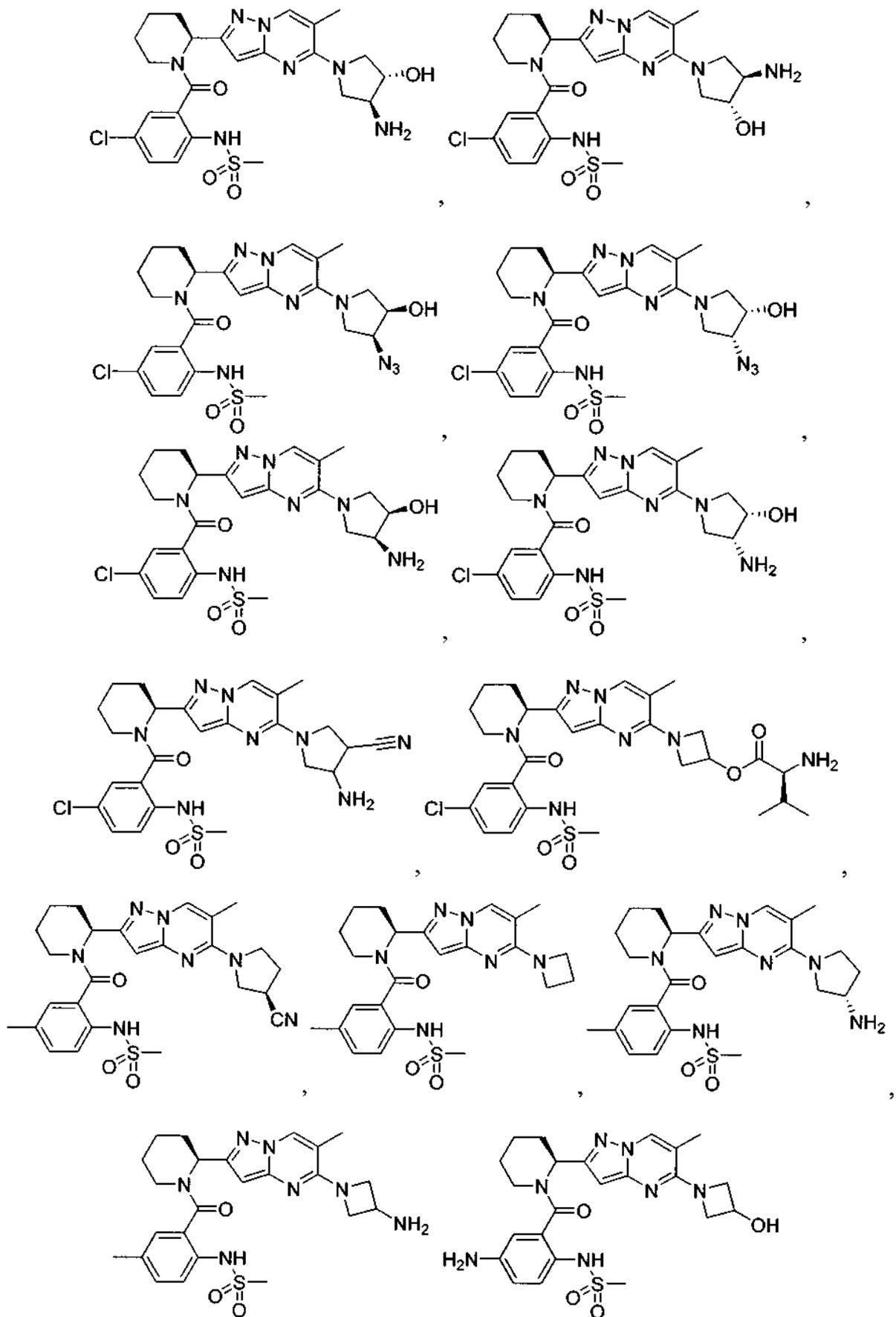
5

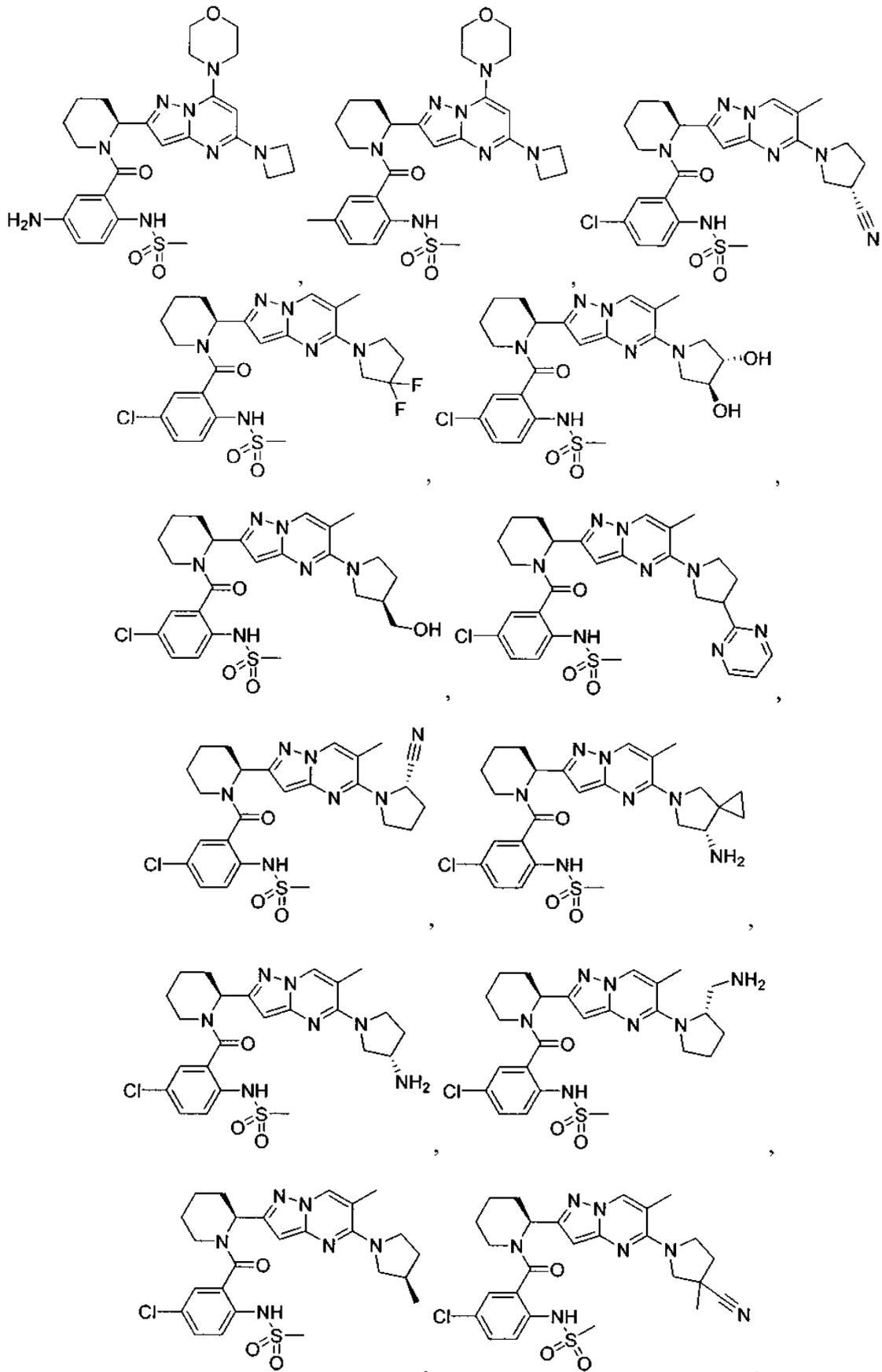


5

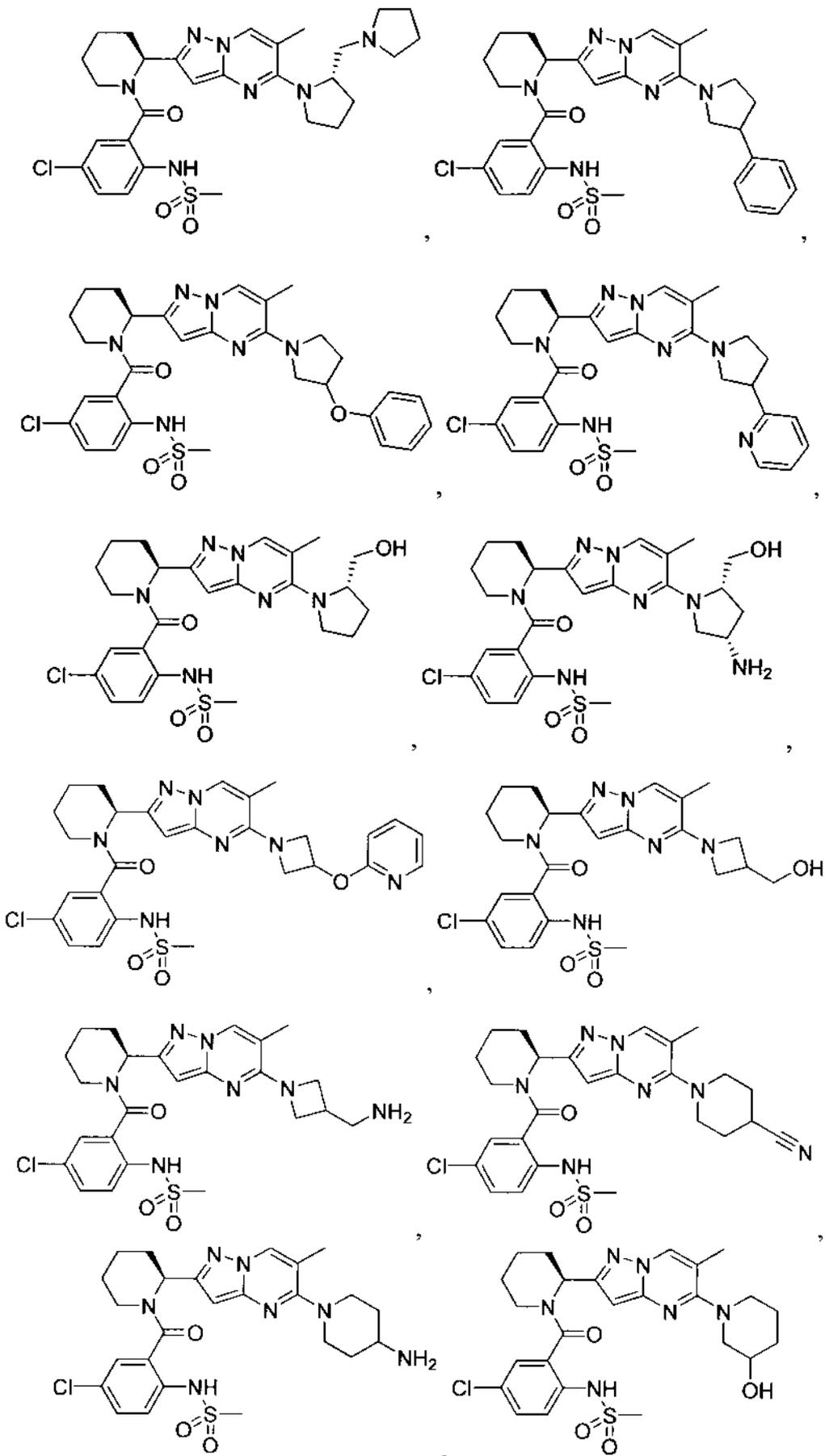


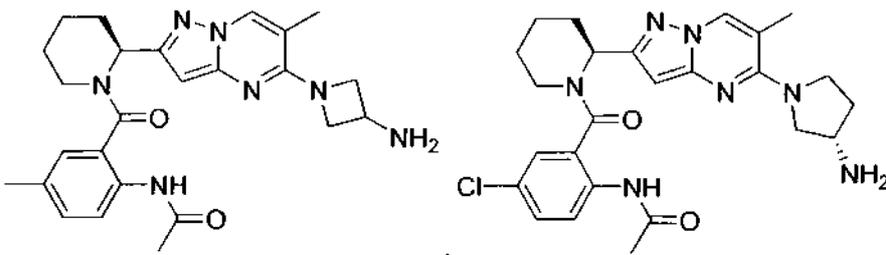
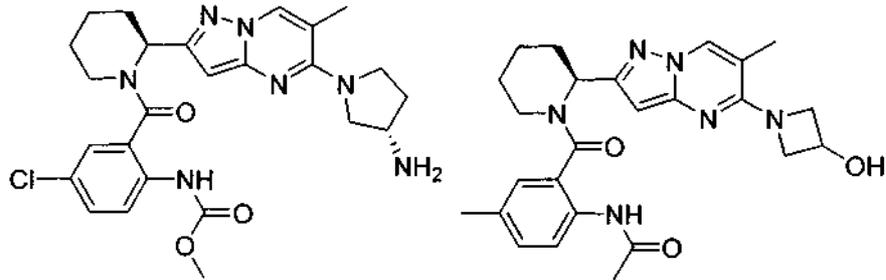
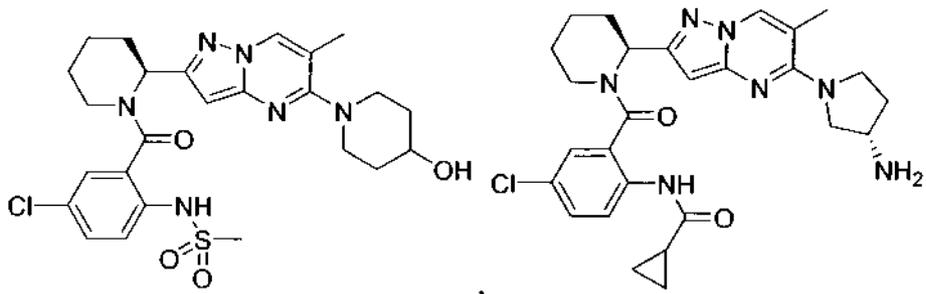




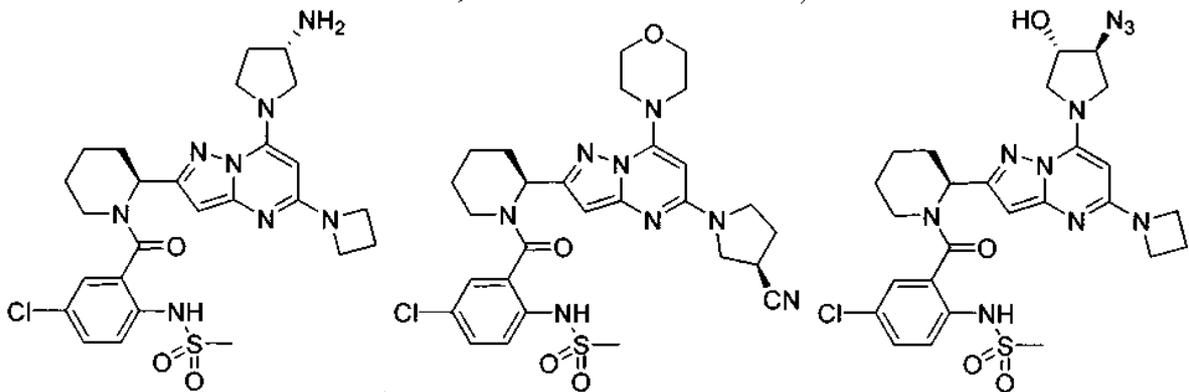
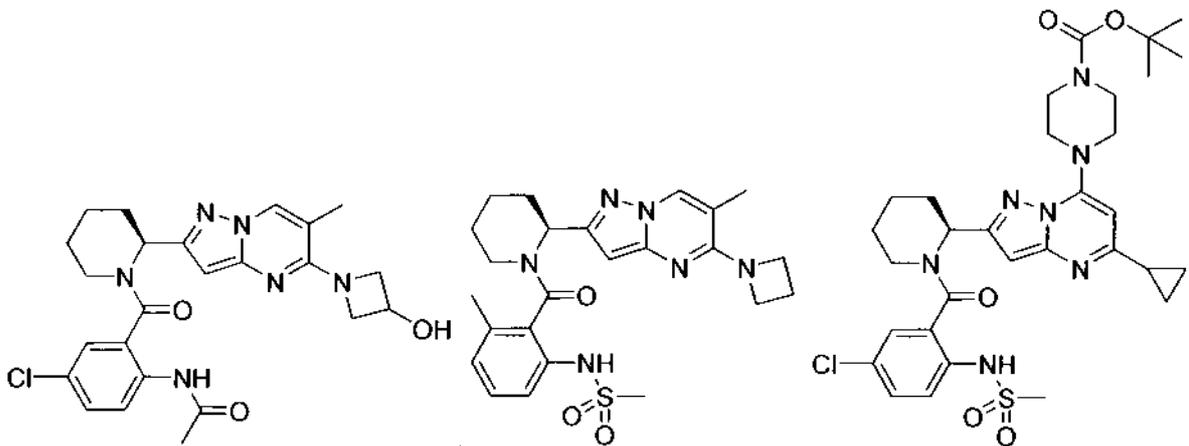


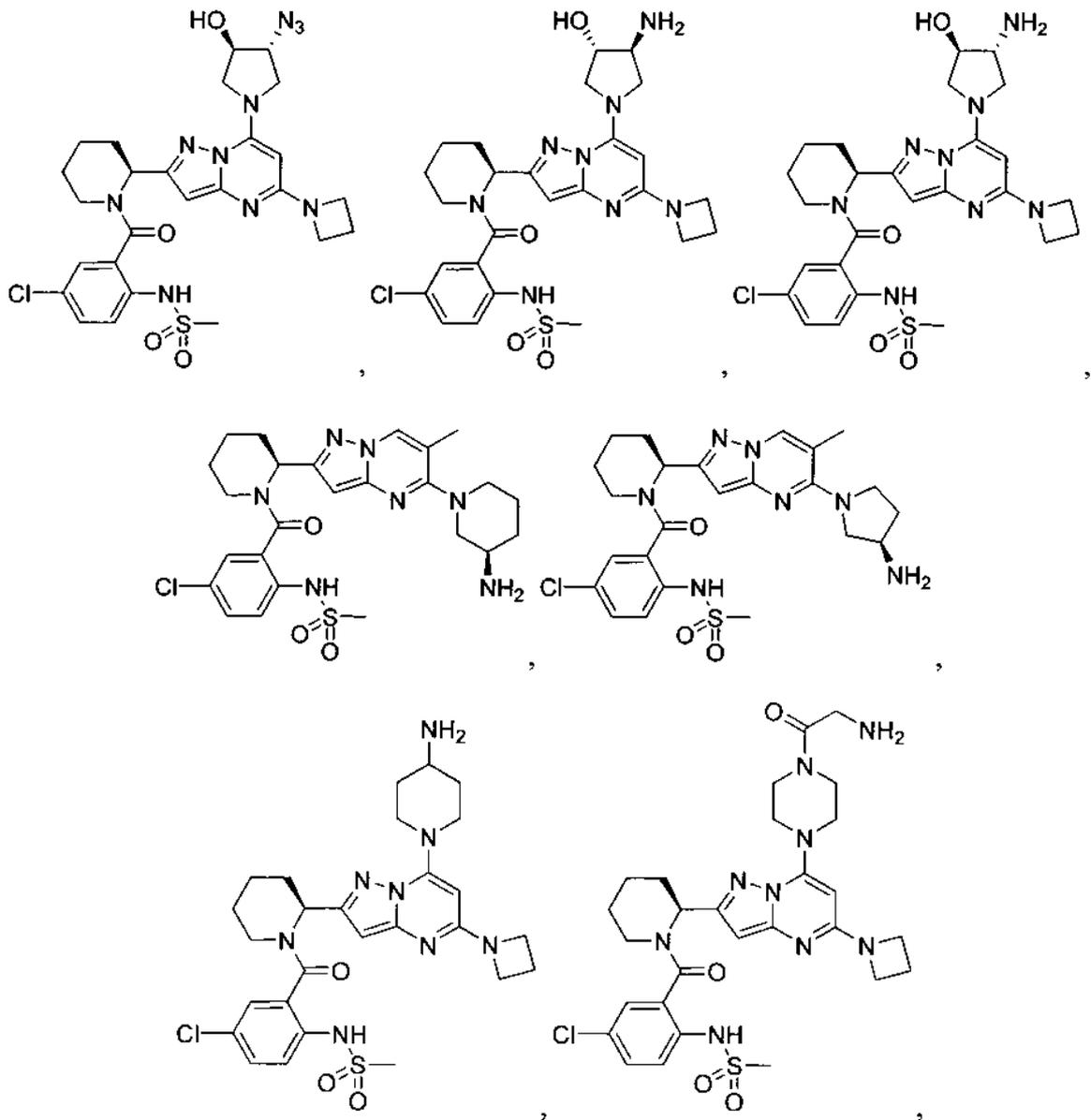
5

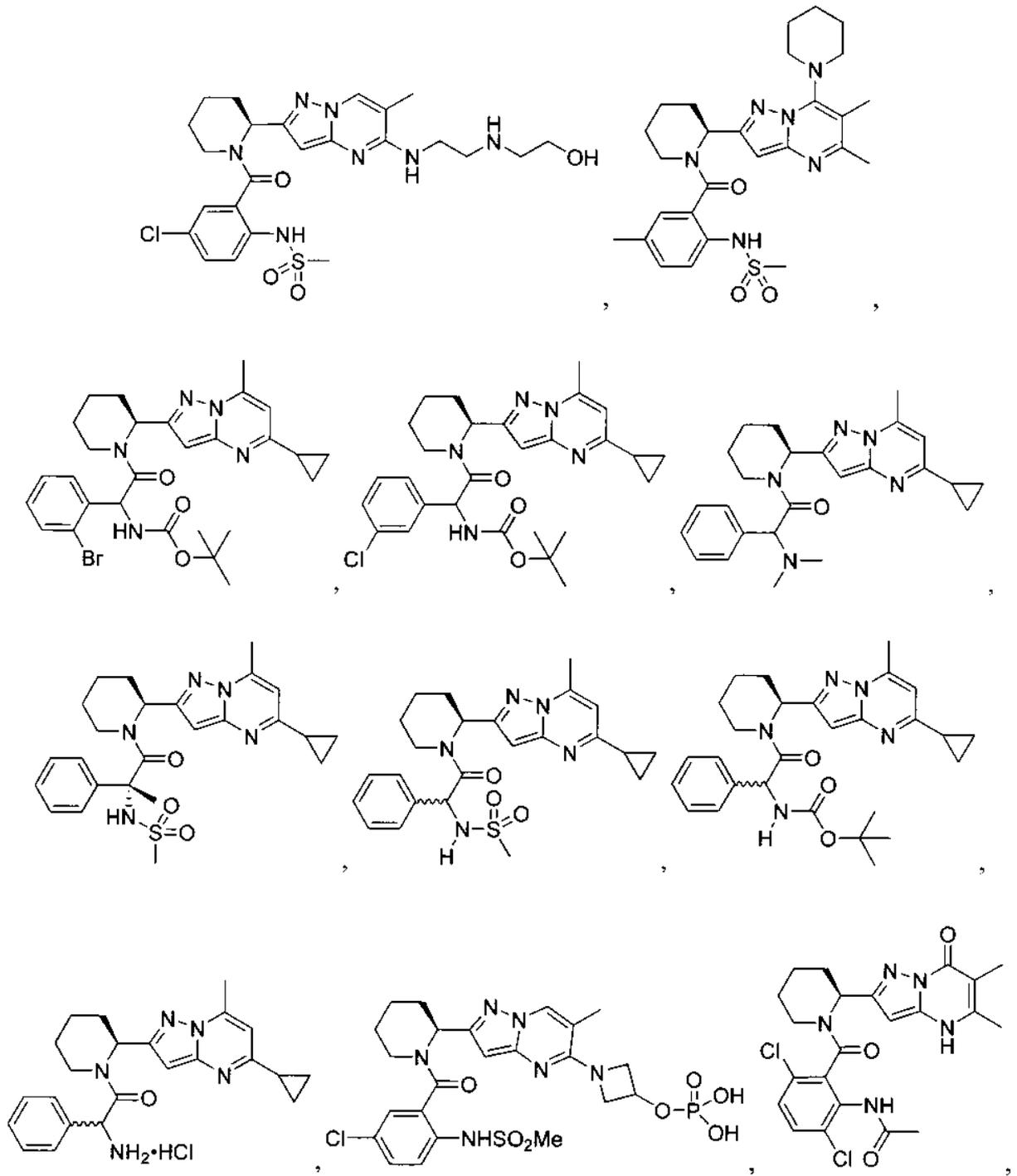


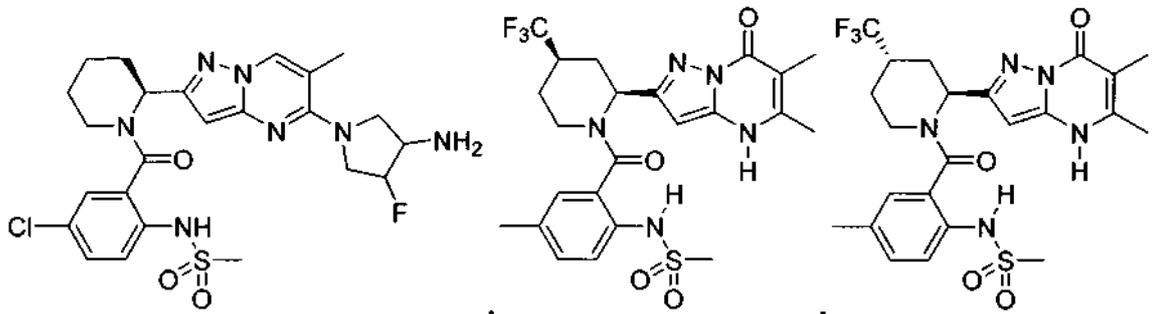
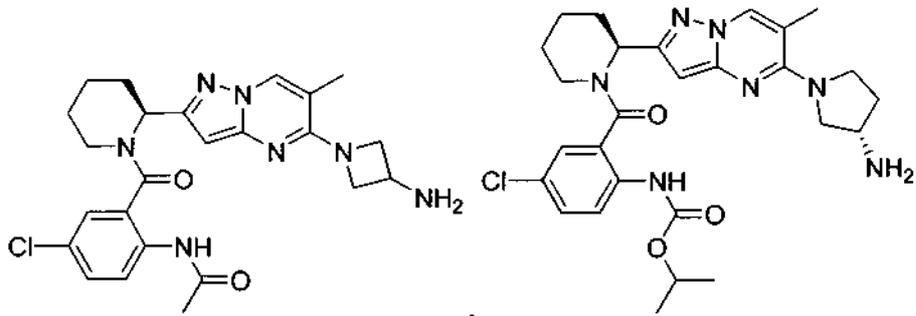
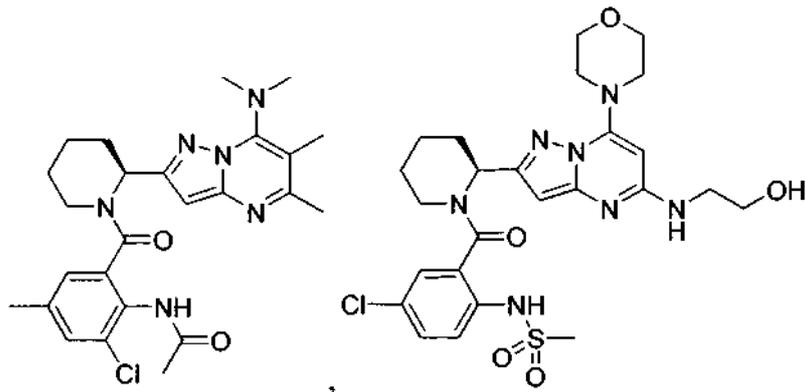


5

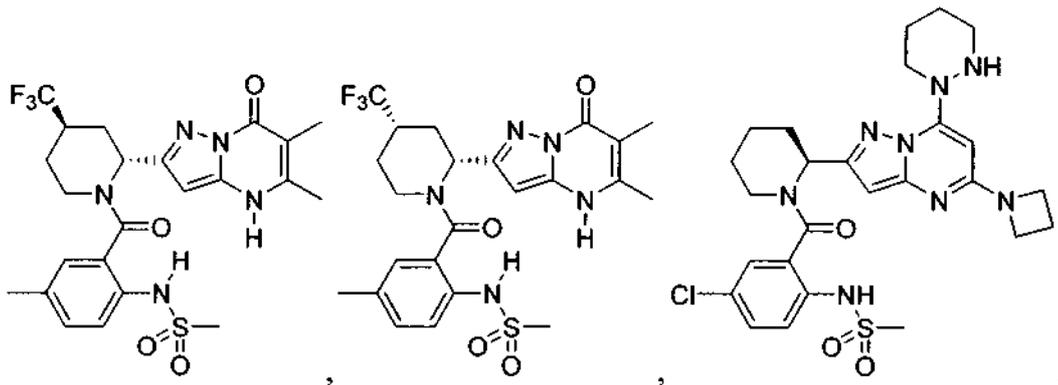


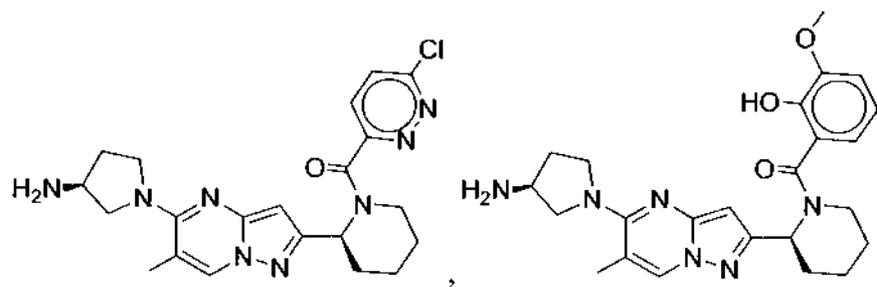
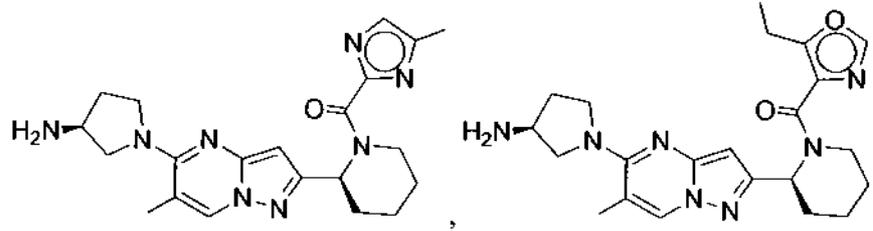
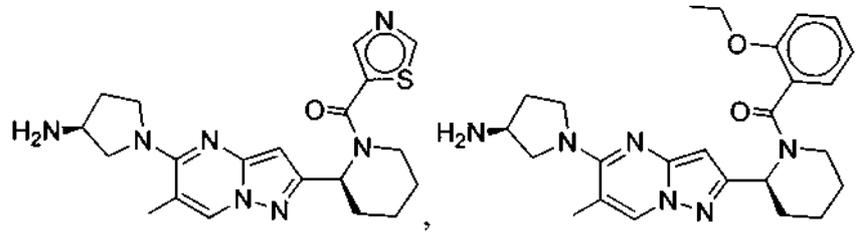
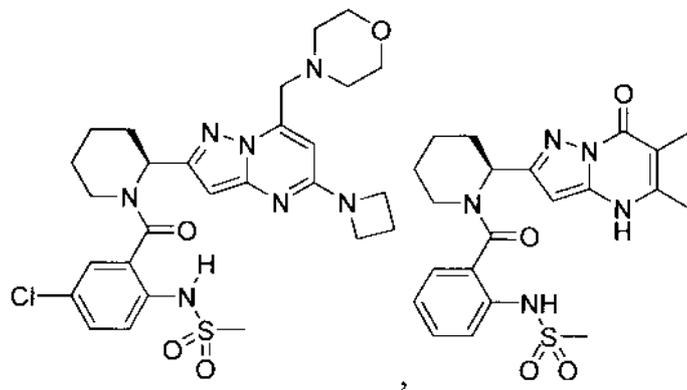
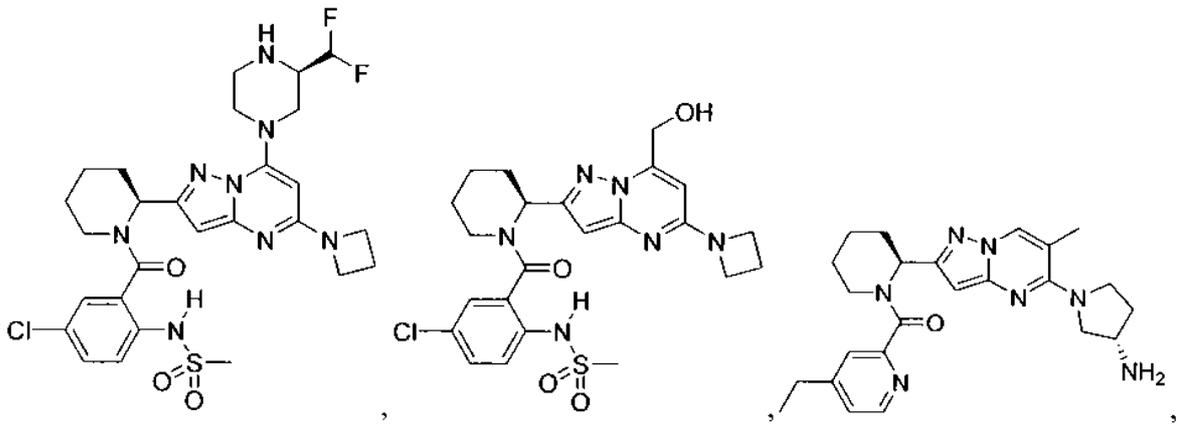




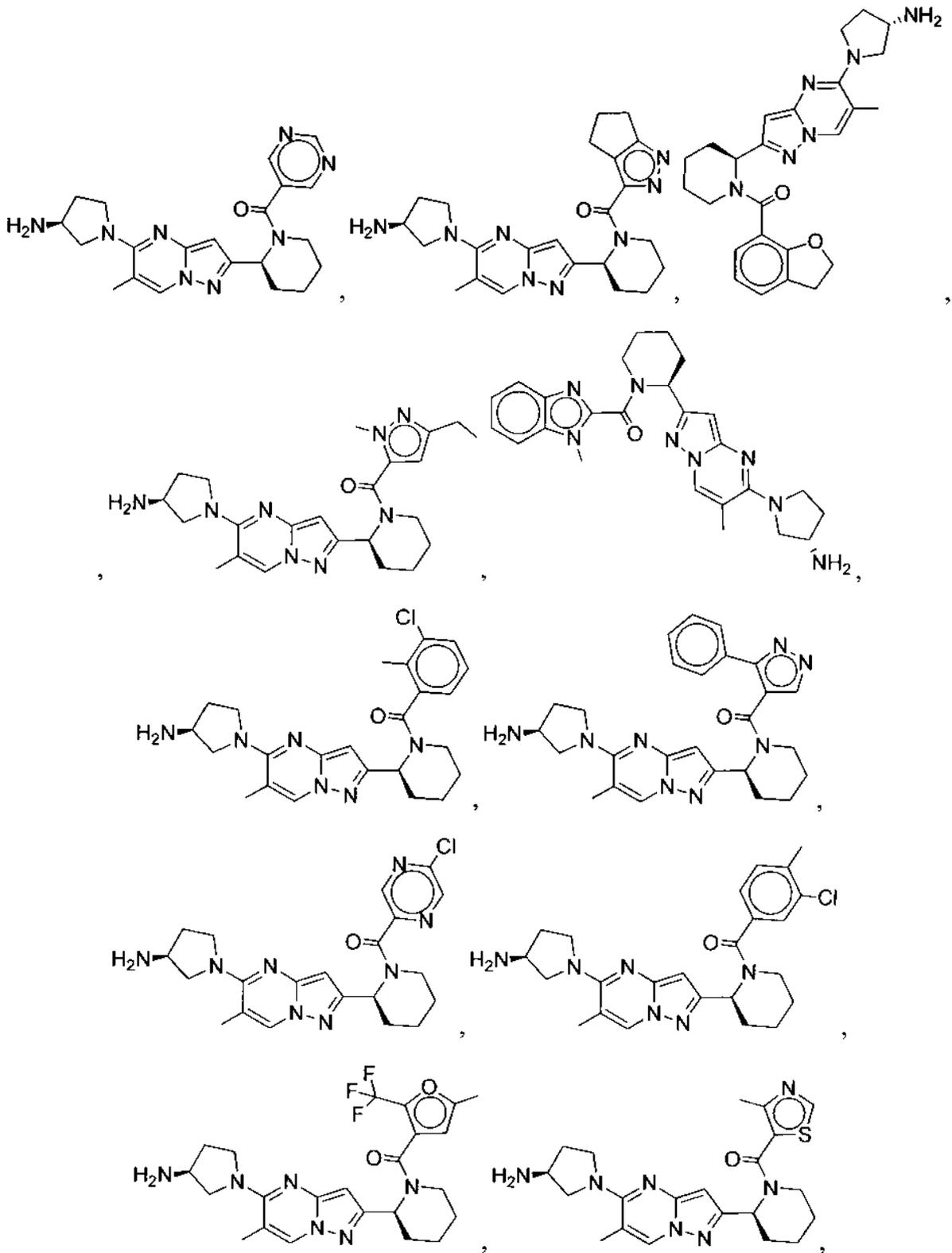


5

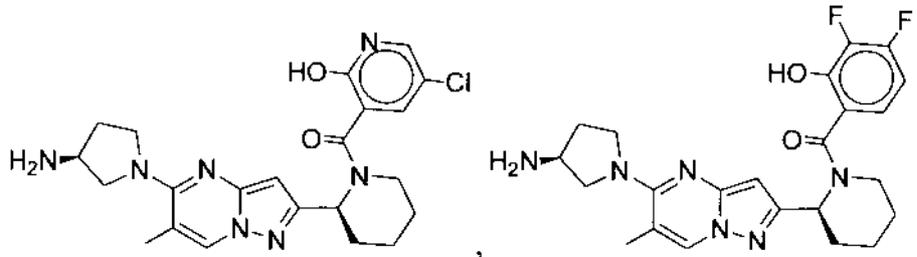
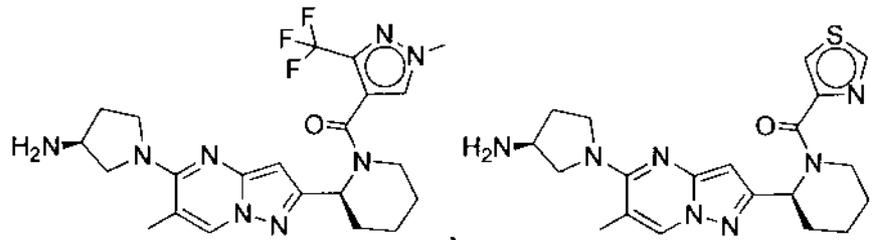
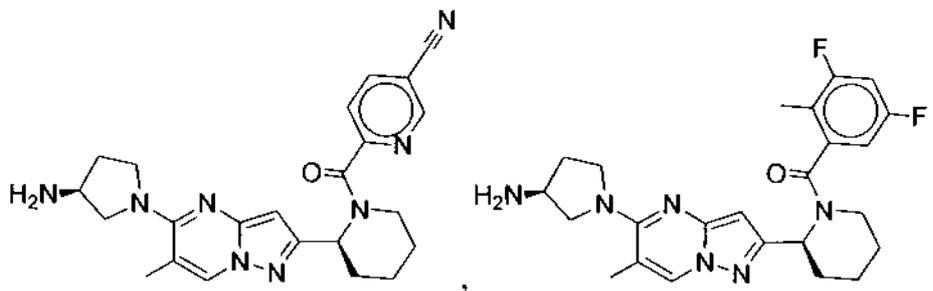




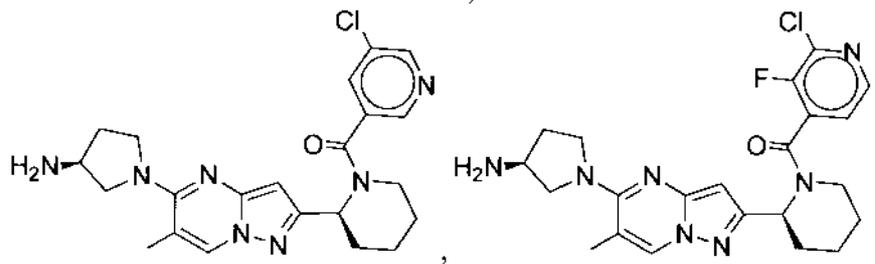
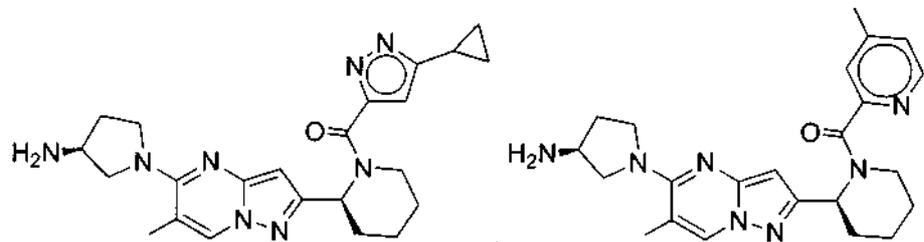
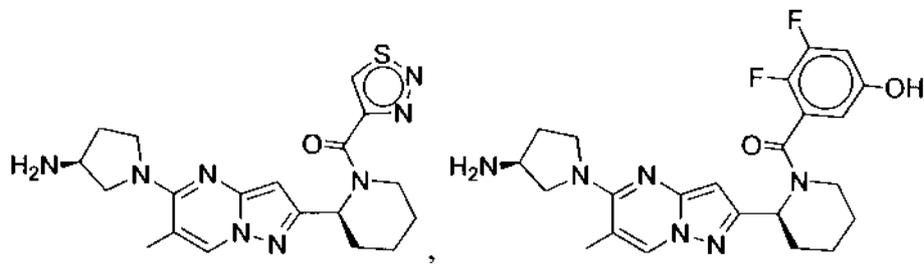
5



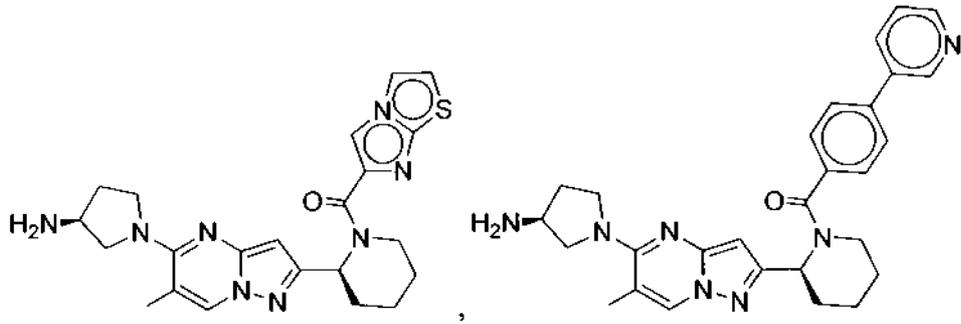
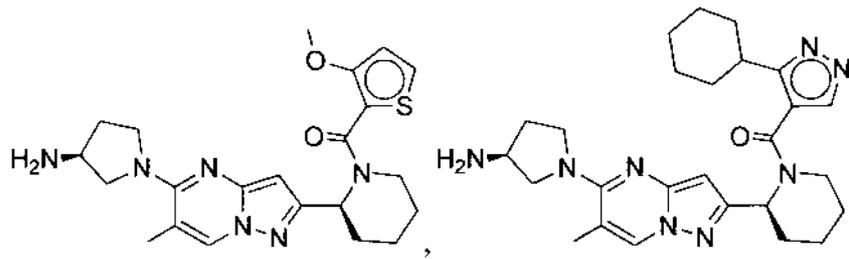
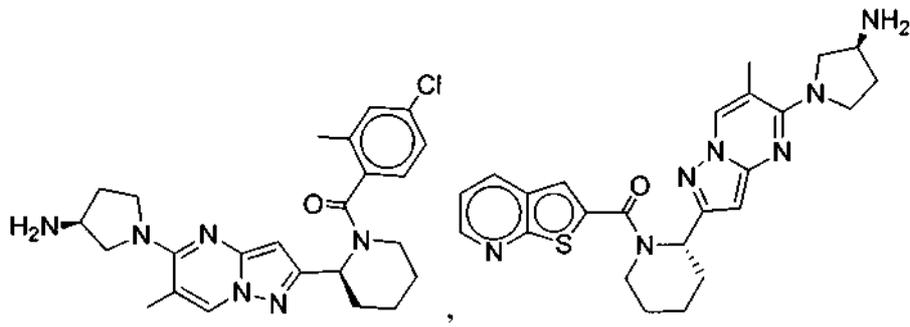
5



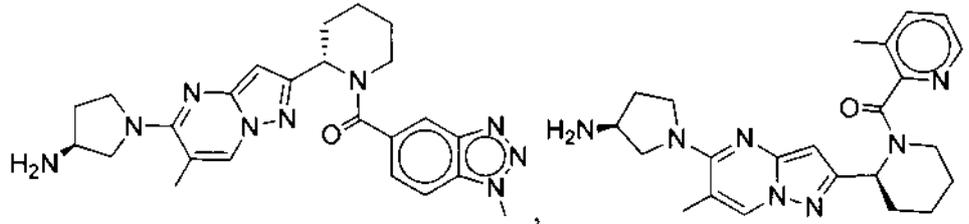
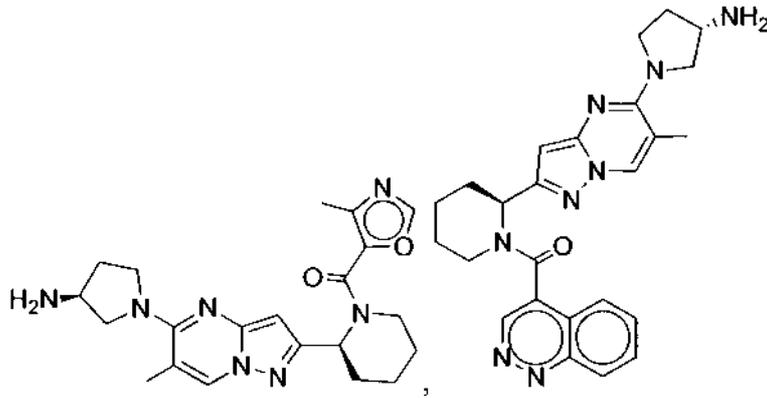
5

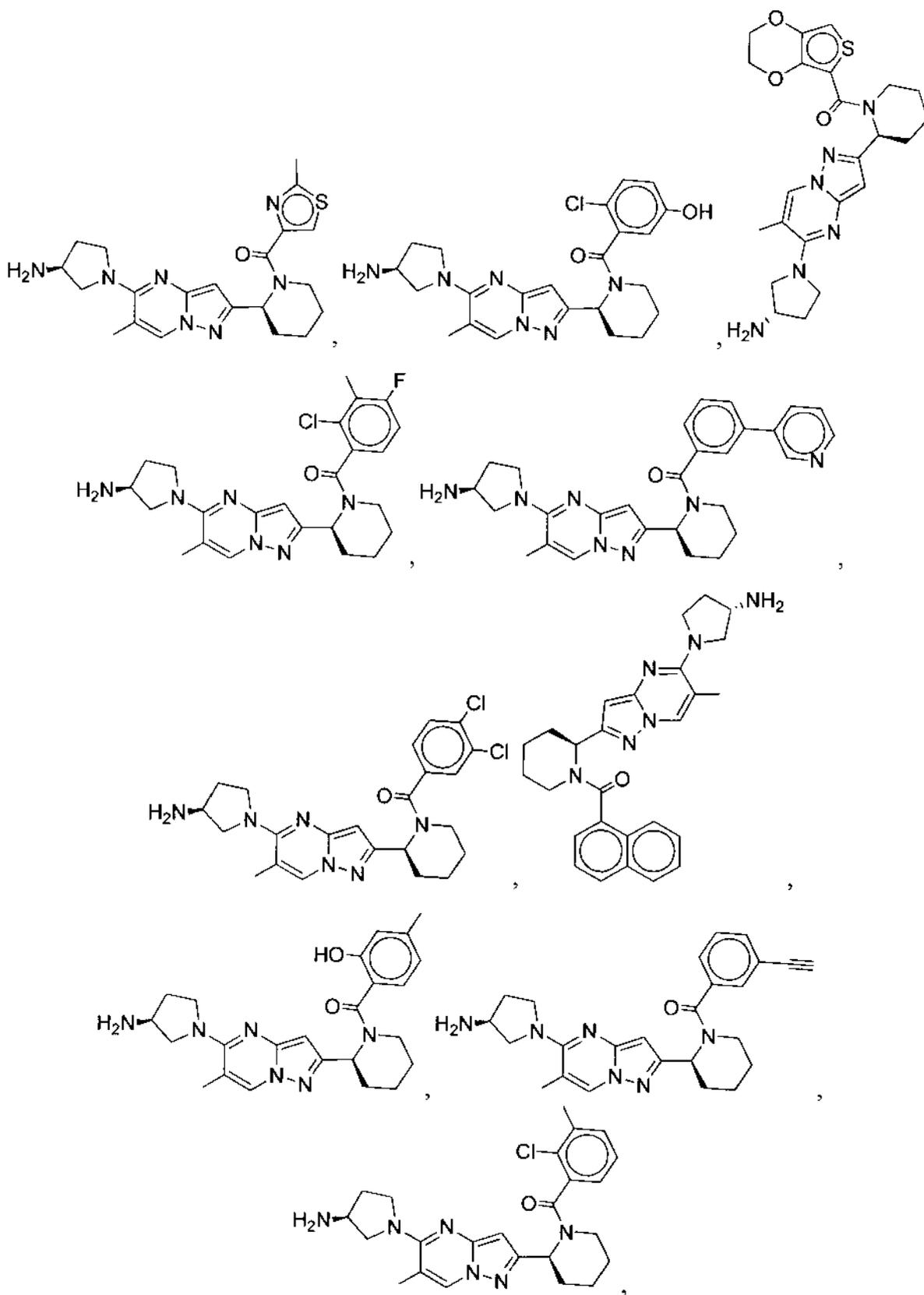


10

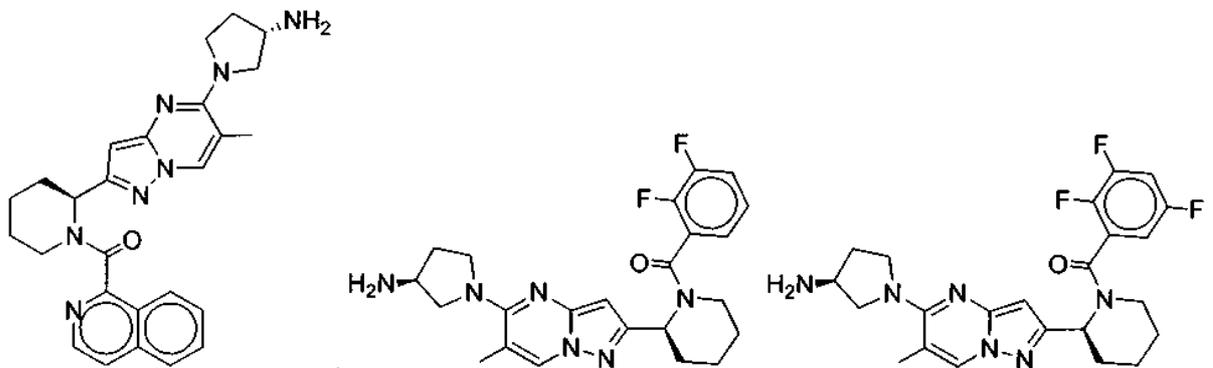
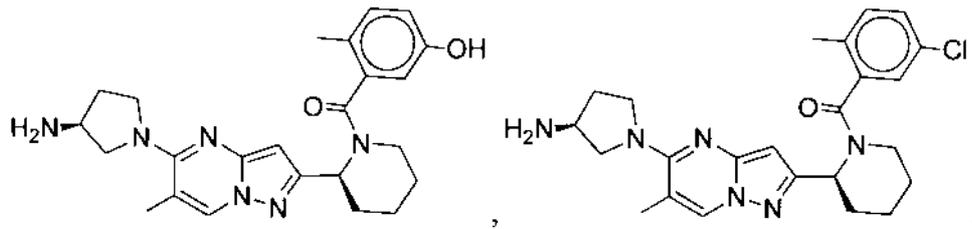
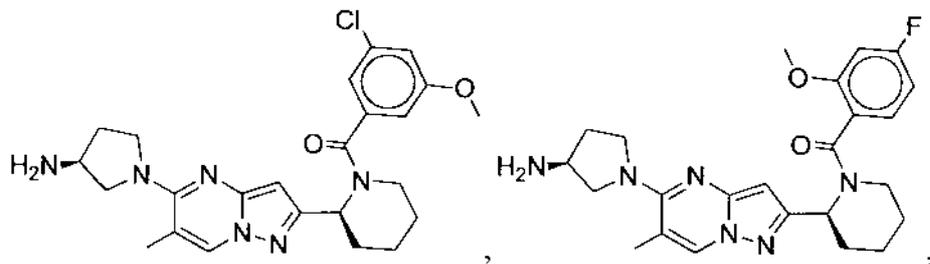


5

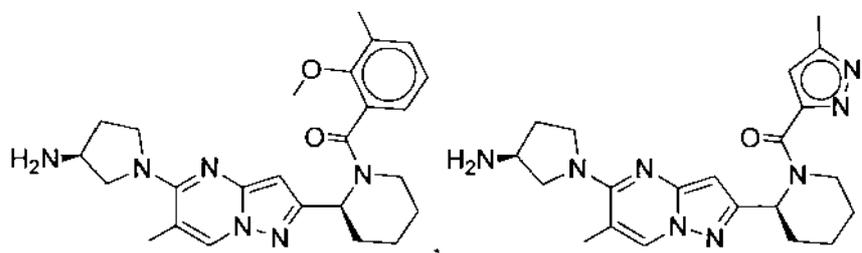
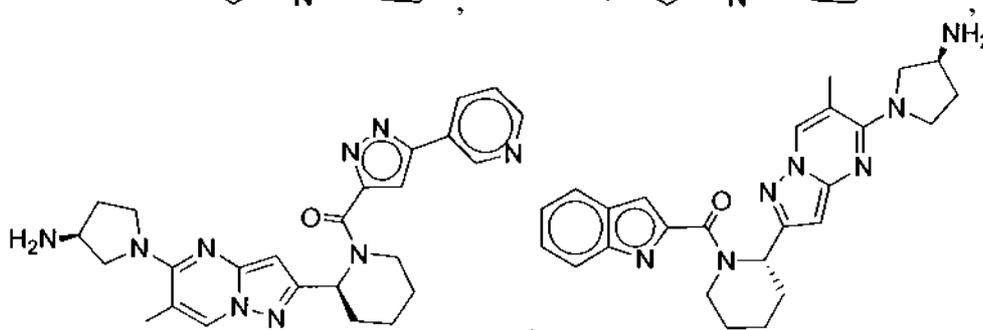
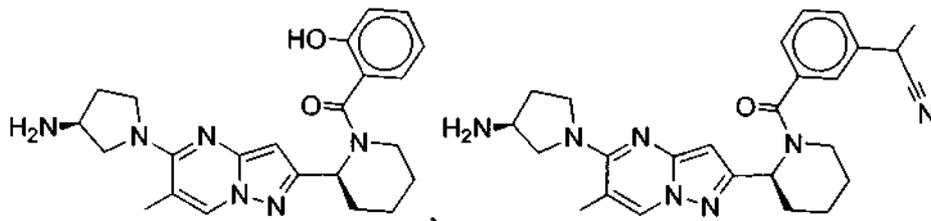




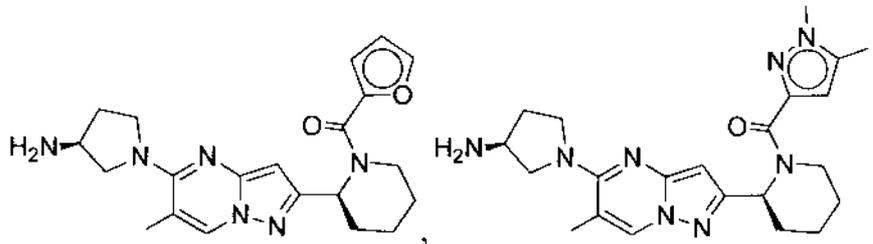
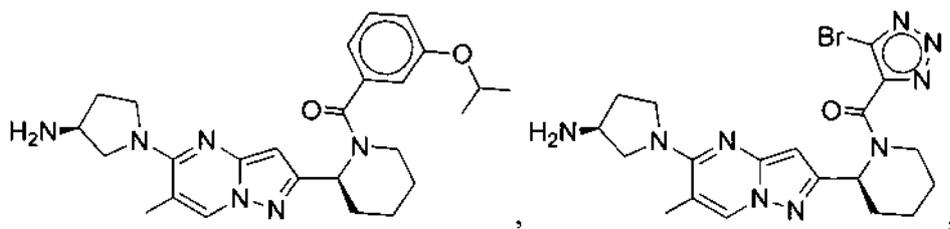
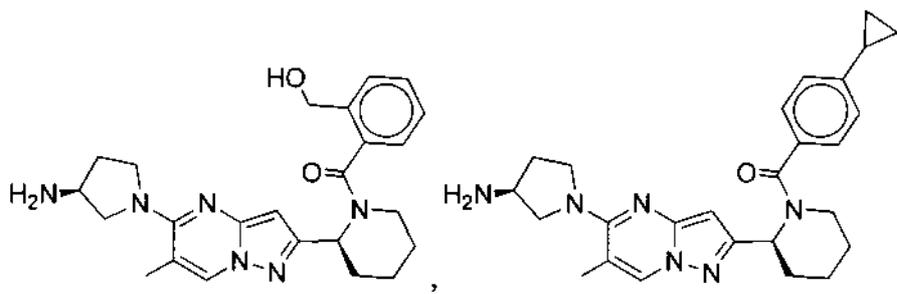
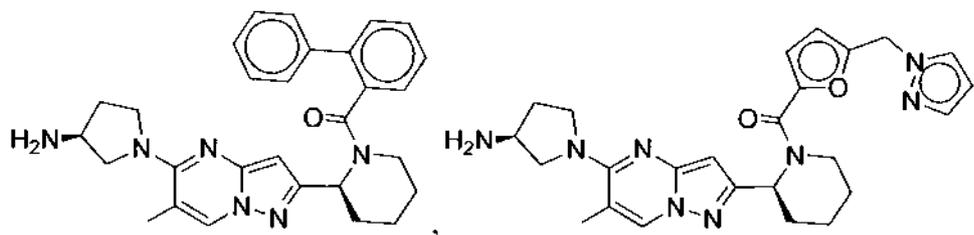
5



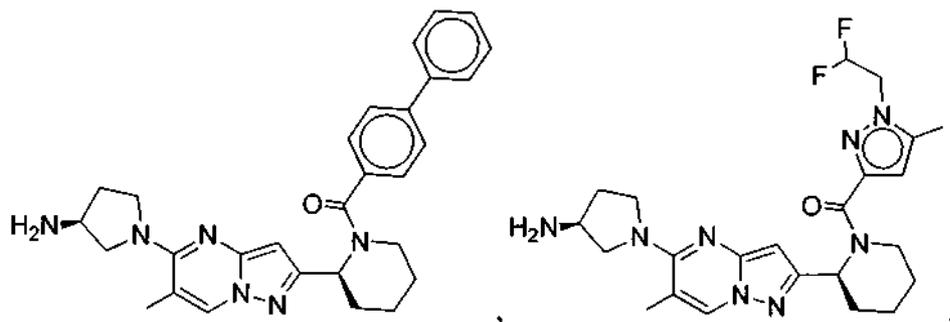
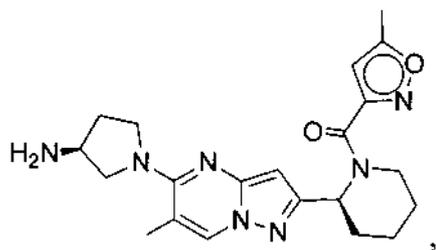
5 ,



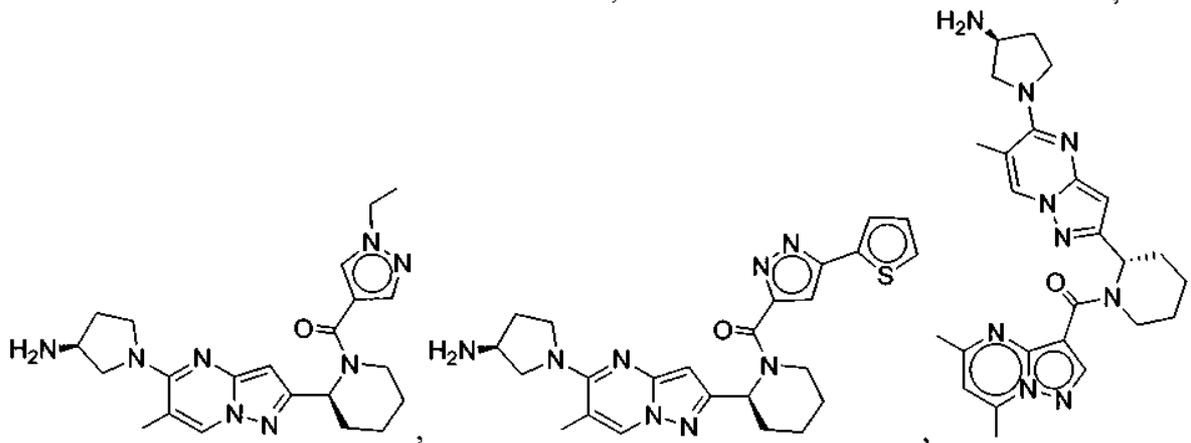
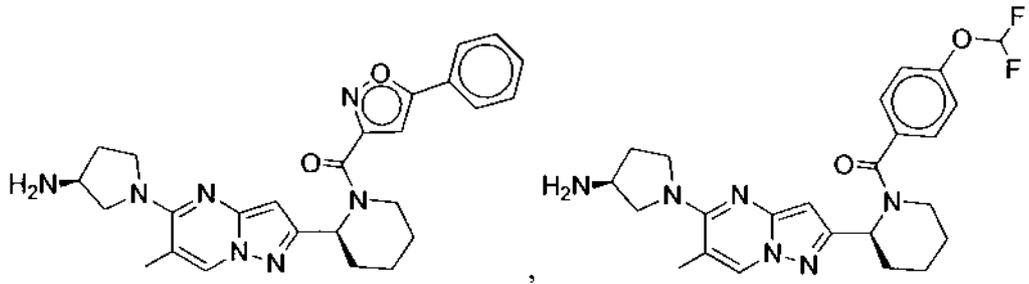
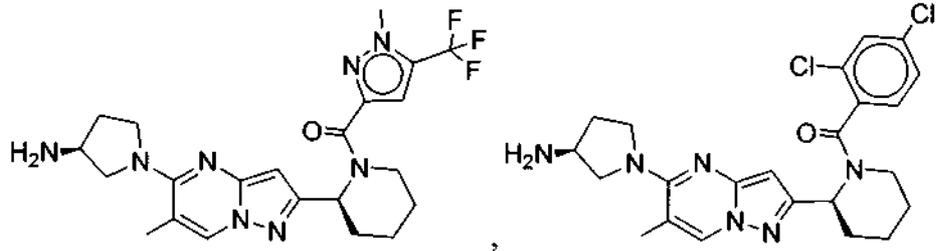
10



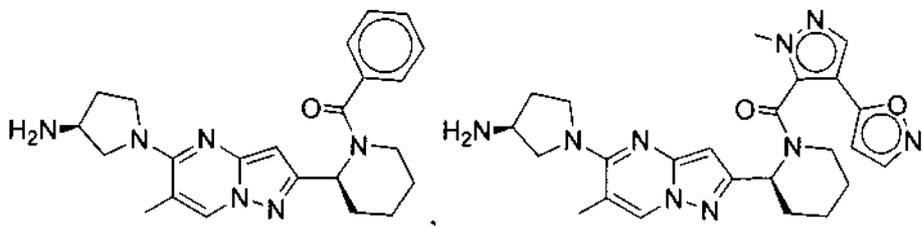
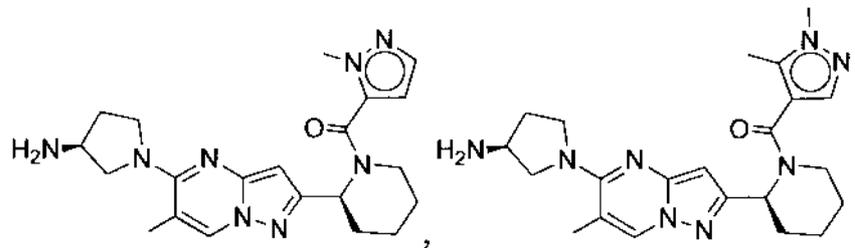
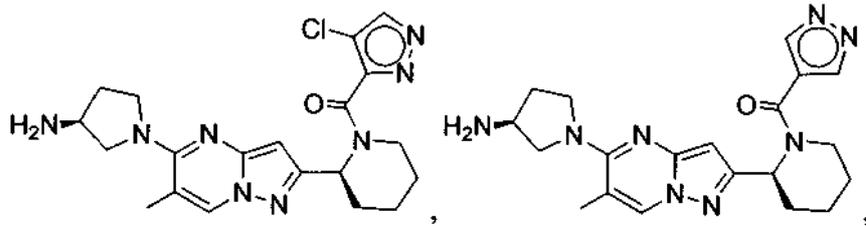
5



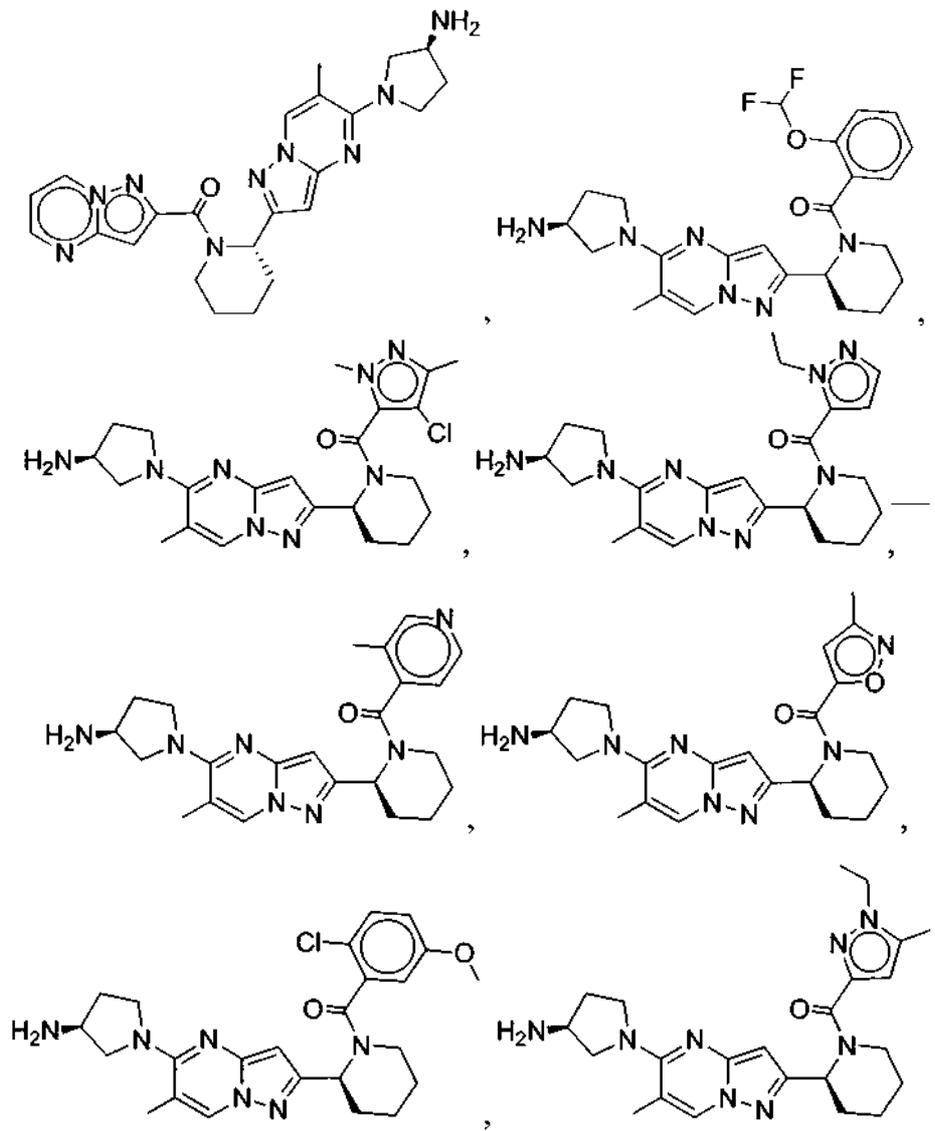
10



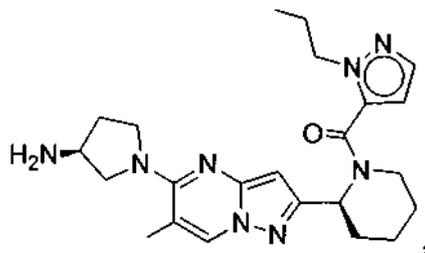
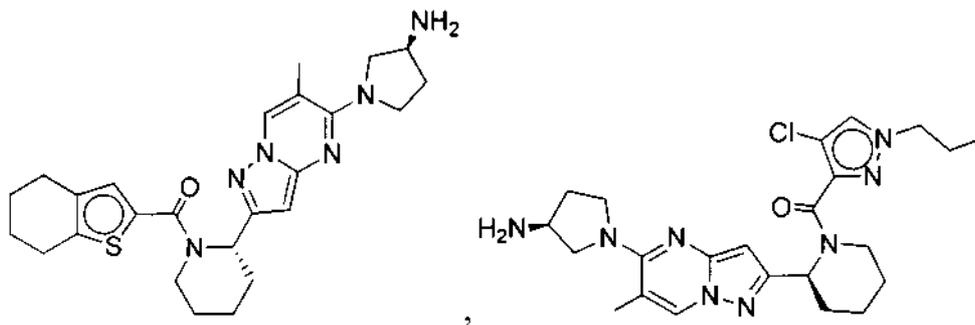
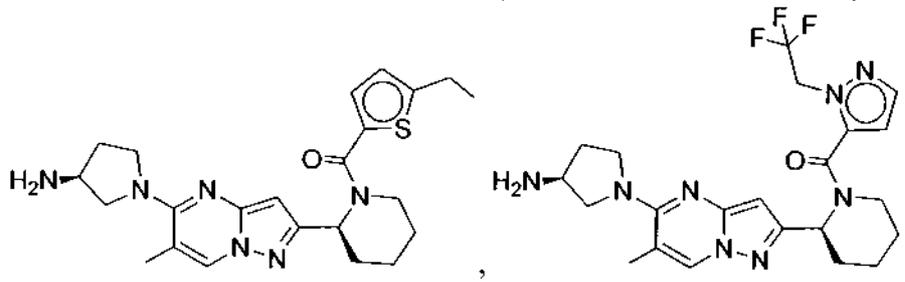
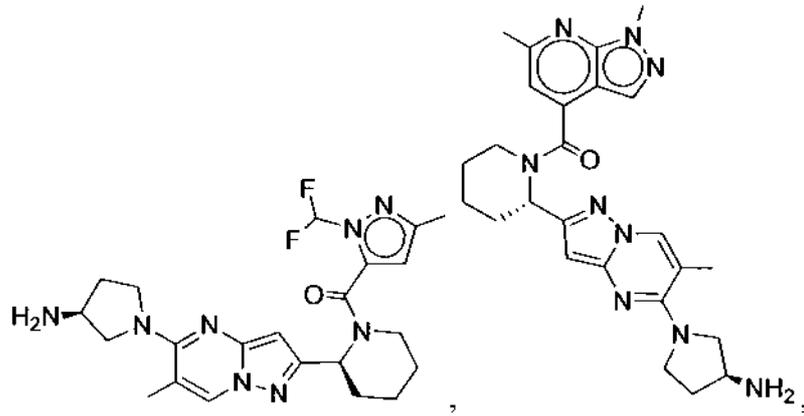
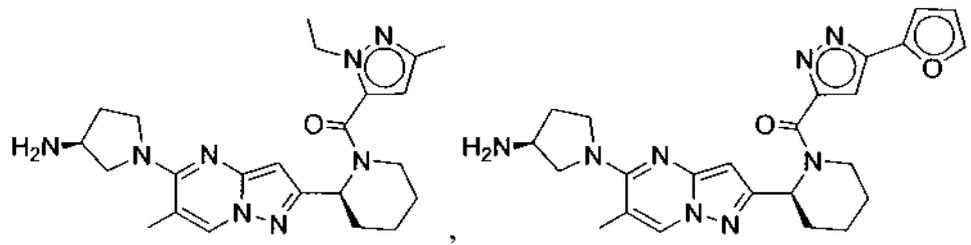
5



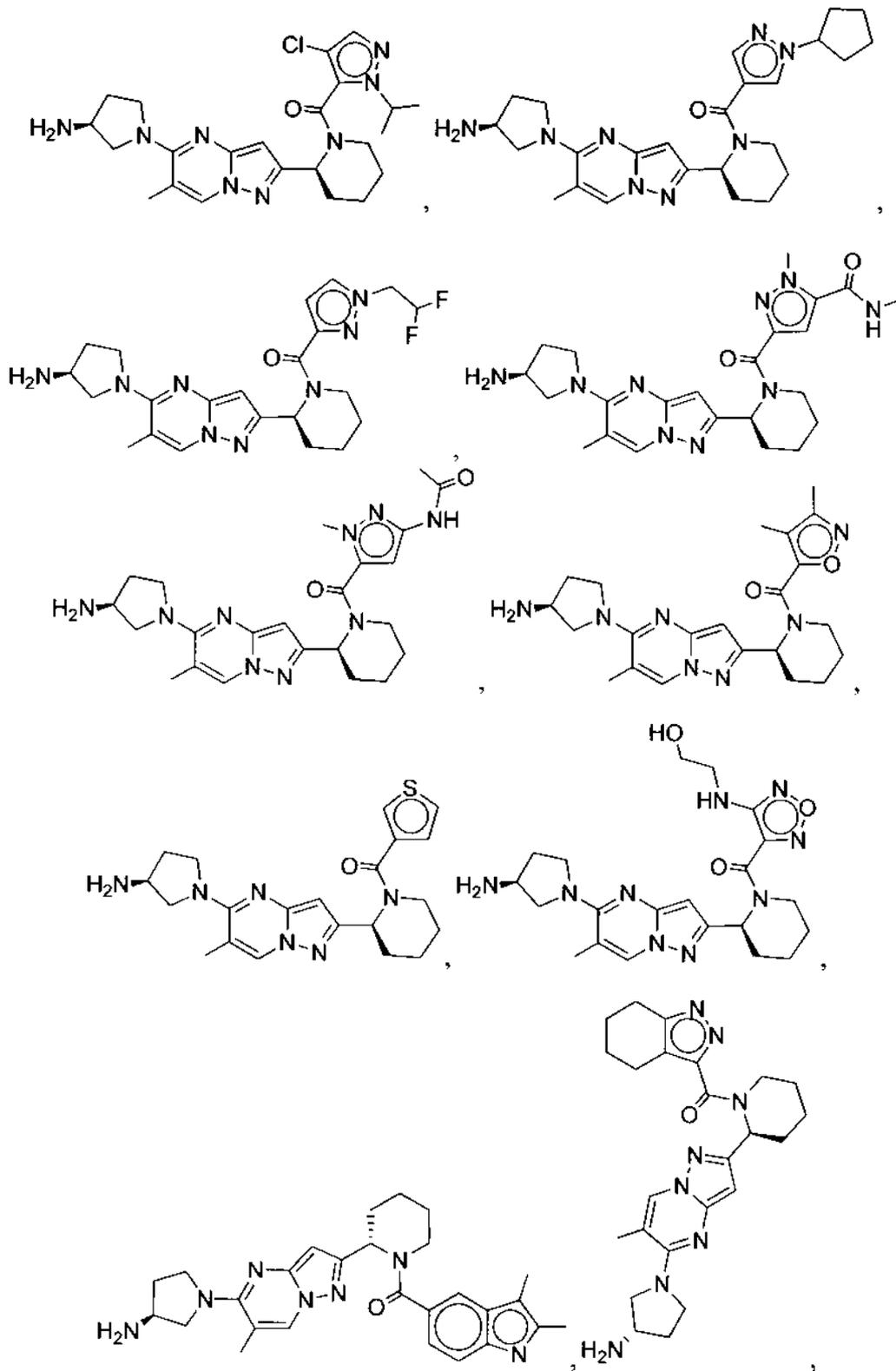
10



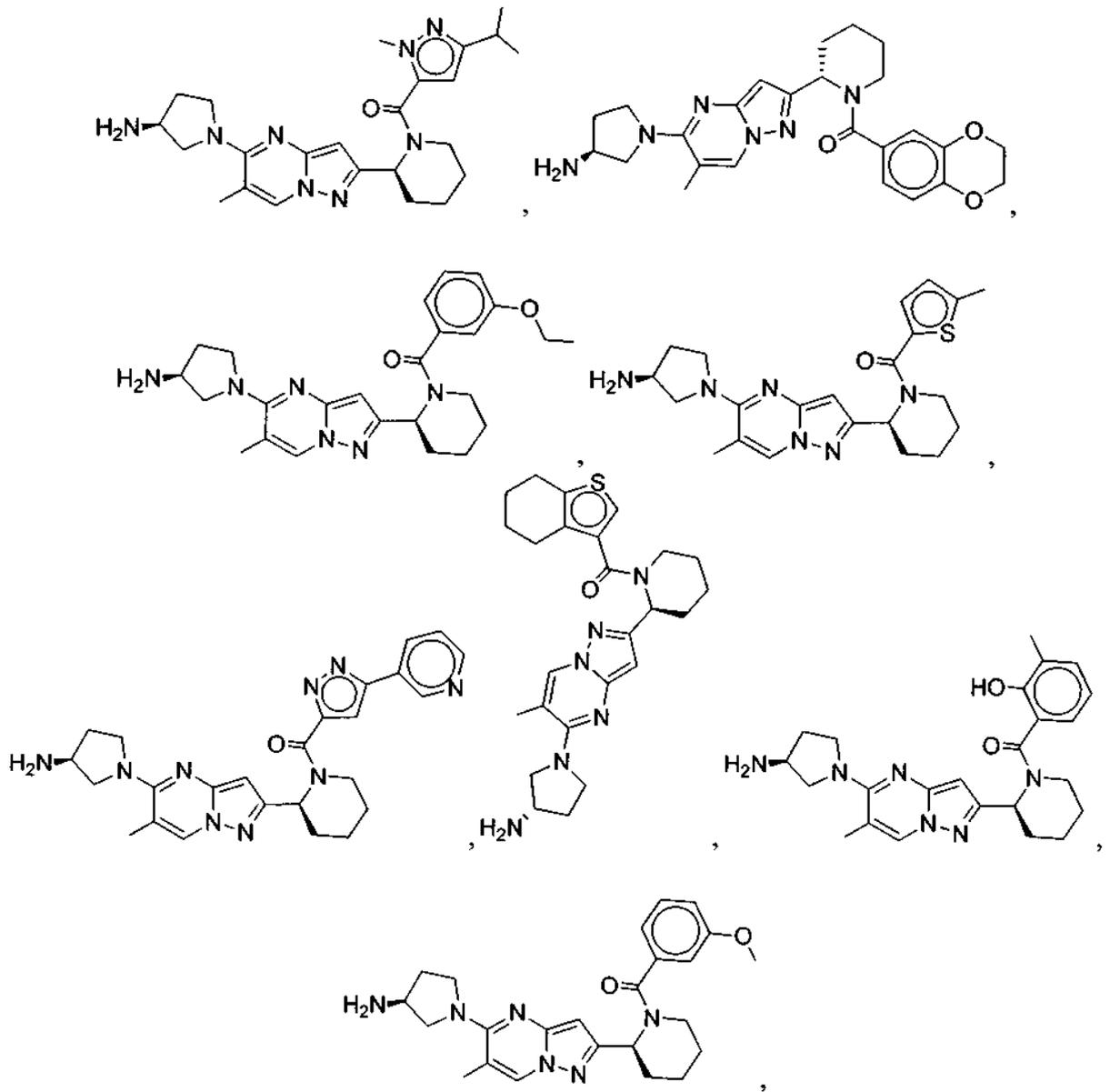
5

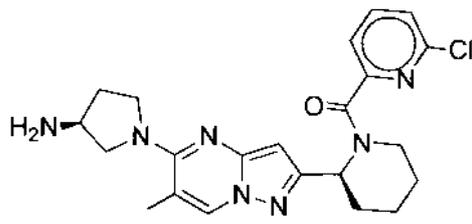
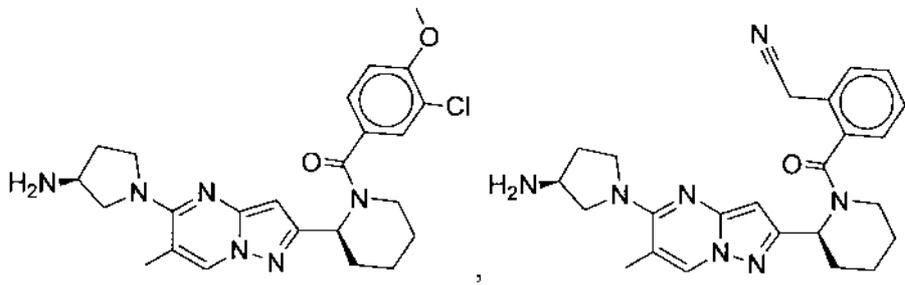
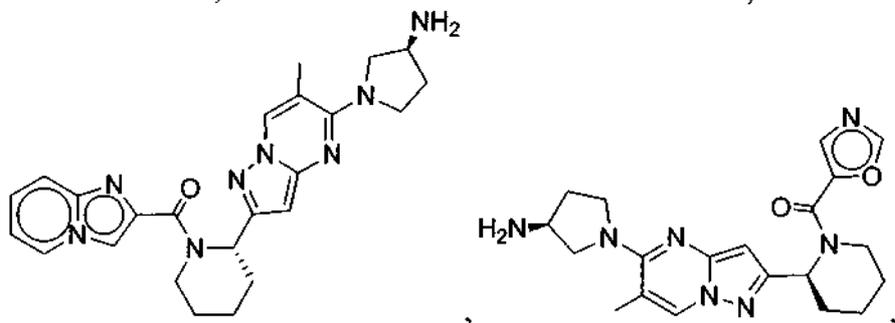
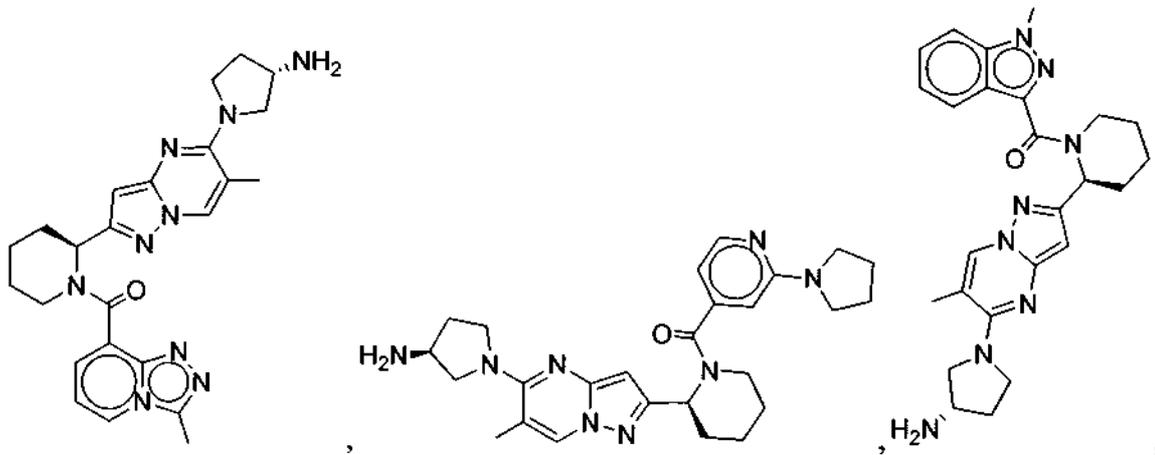
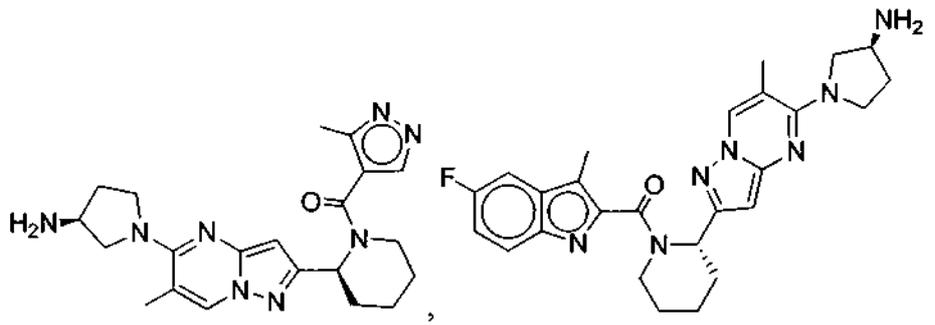


5

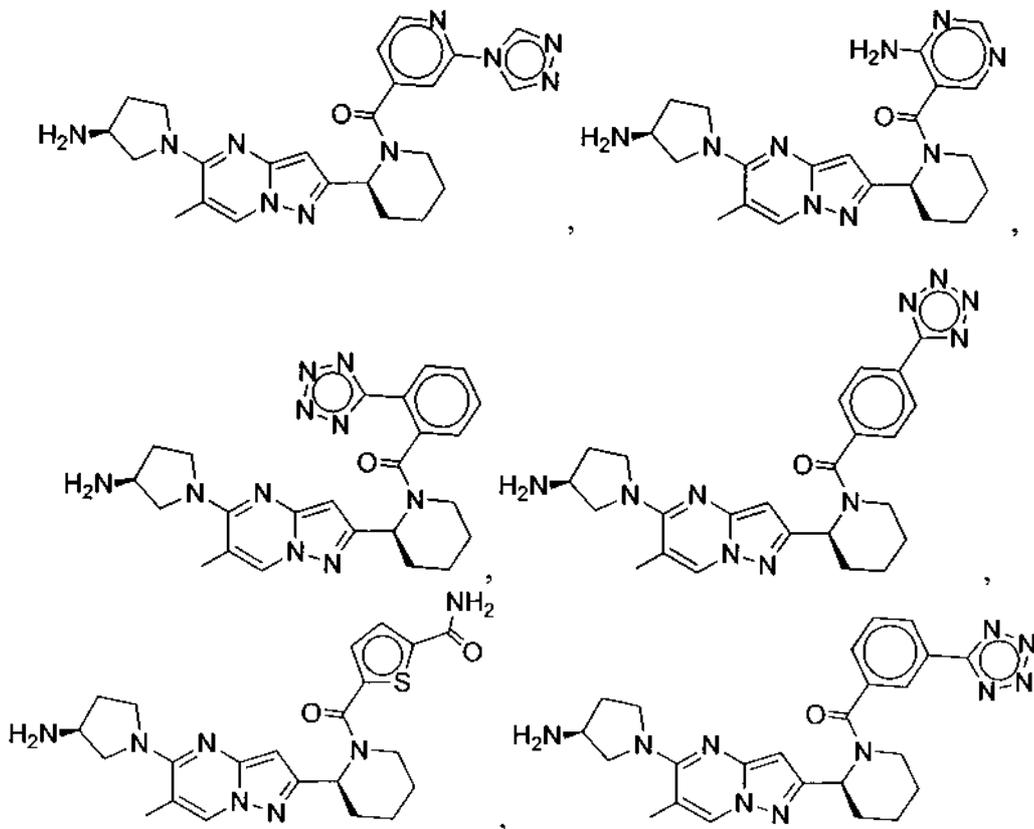


5

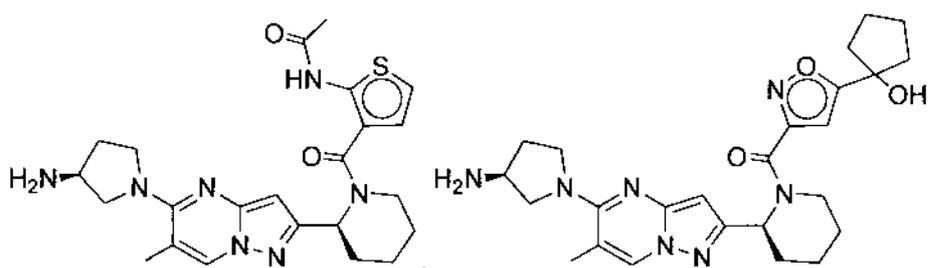
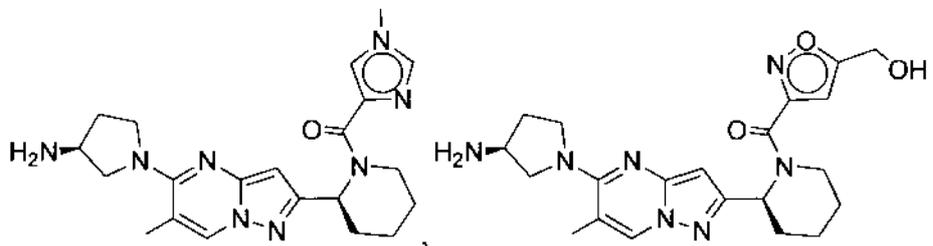
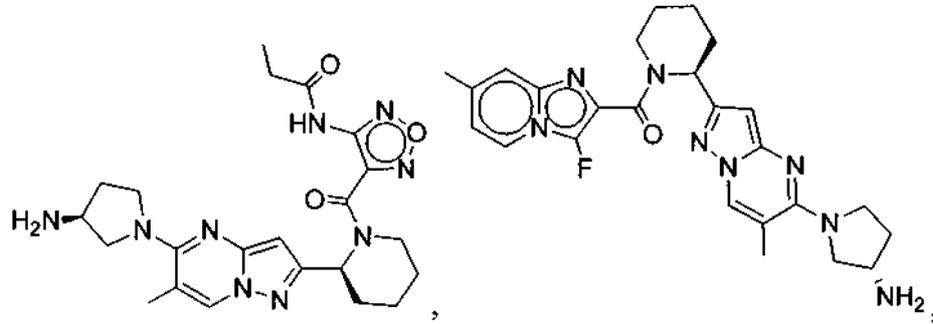




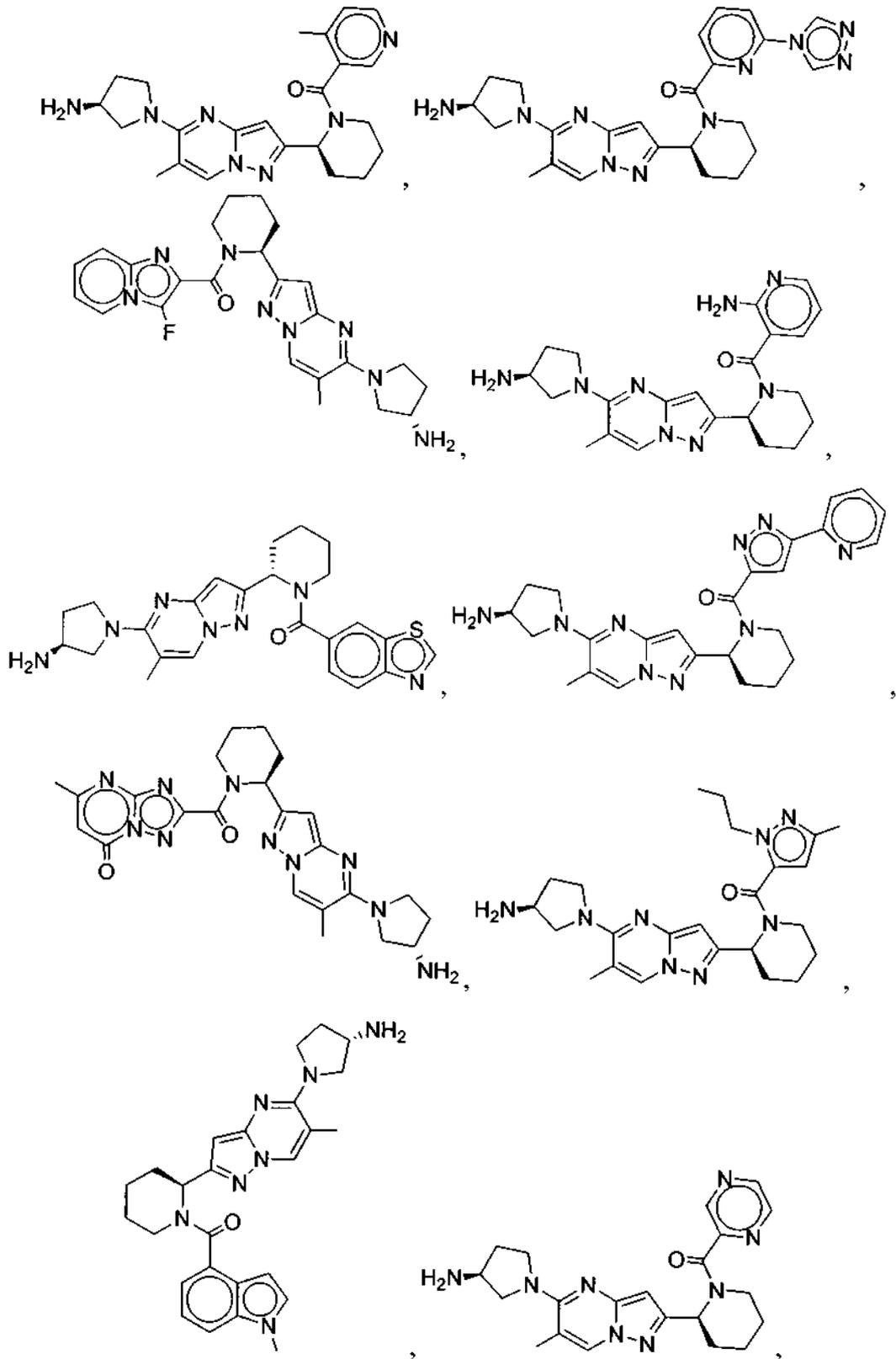
5

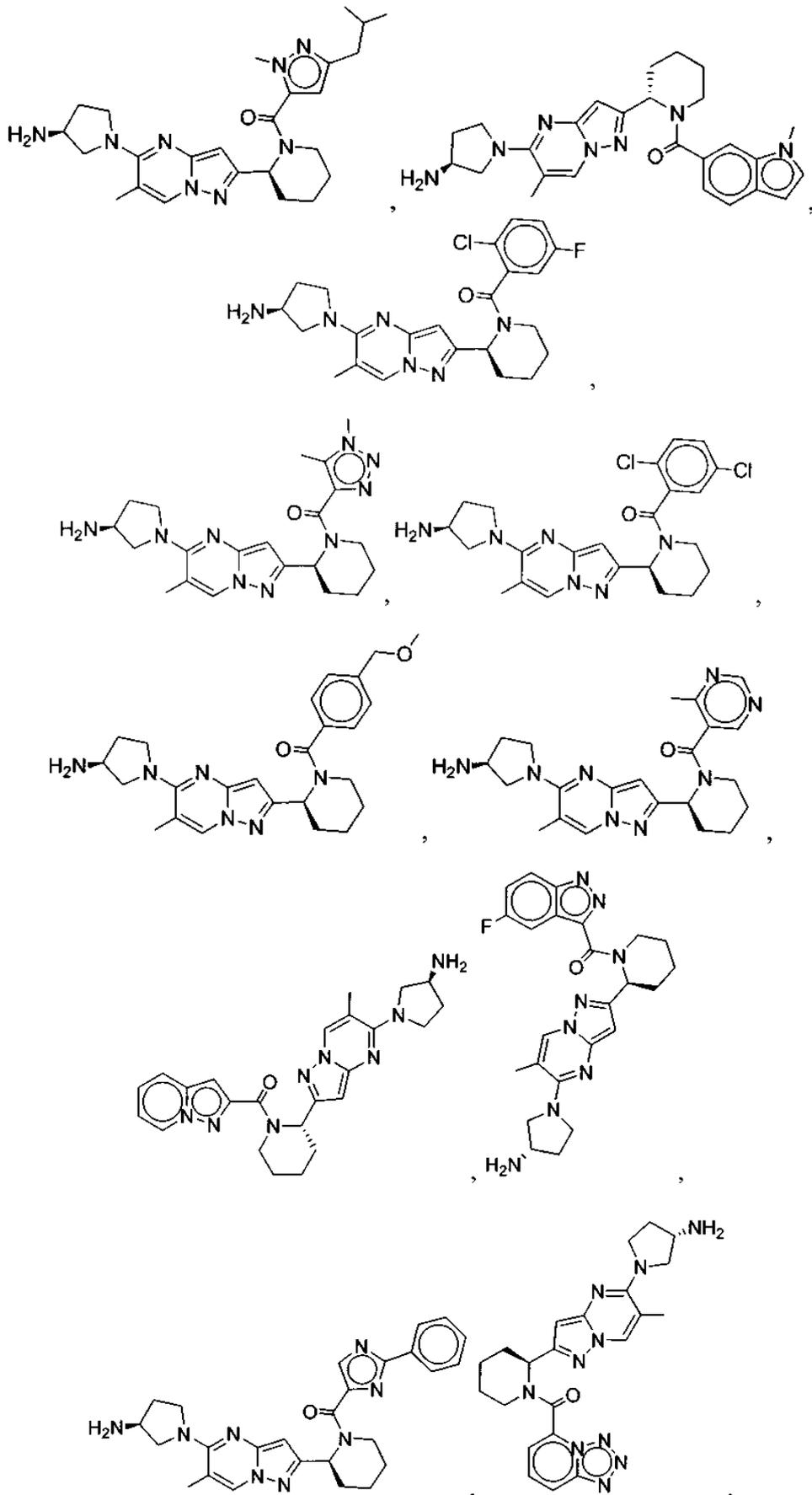


5

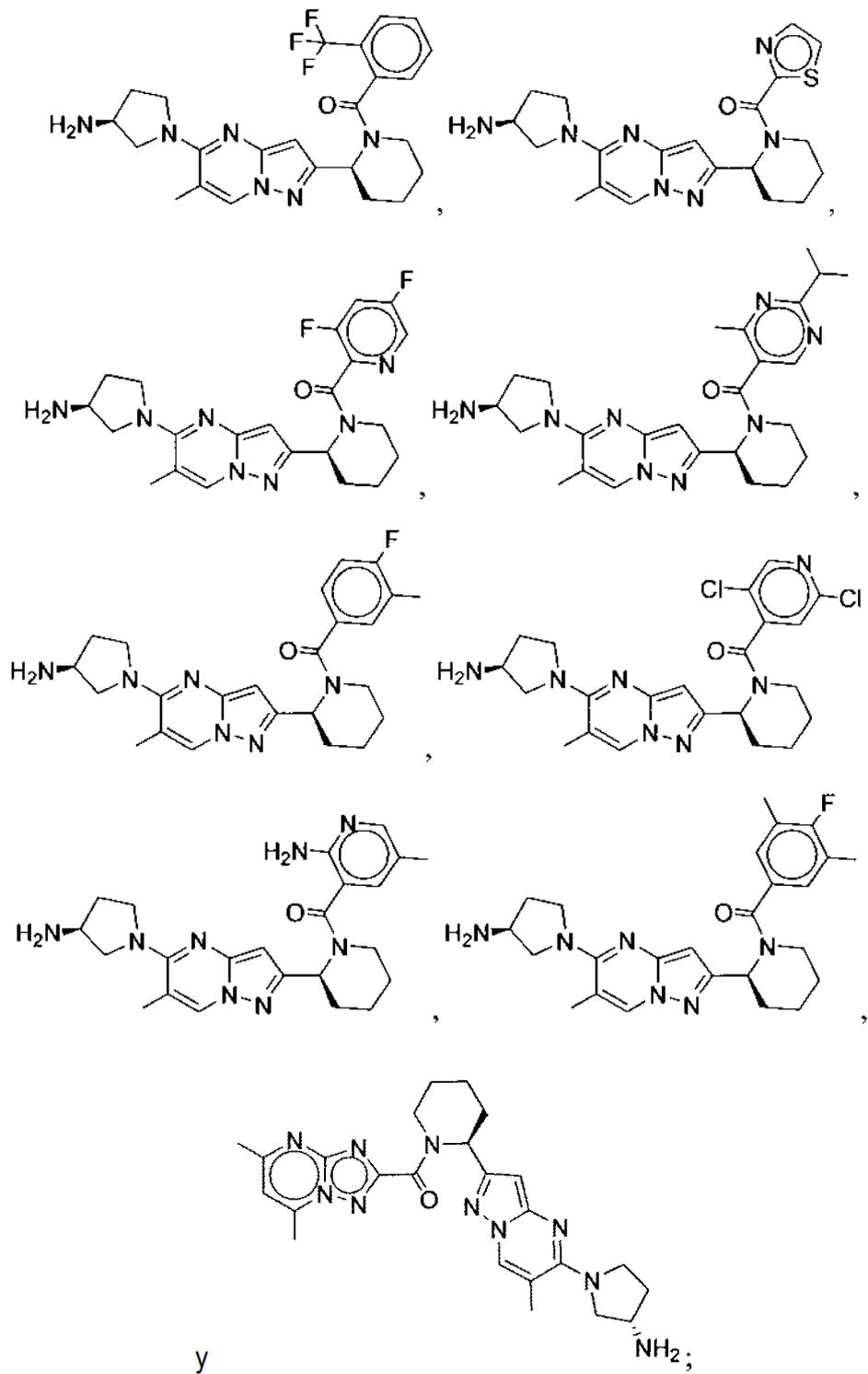


10



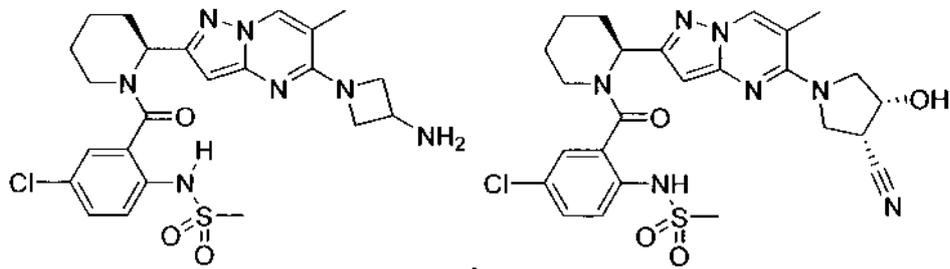
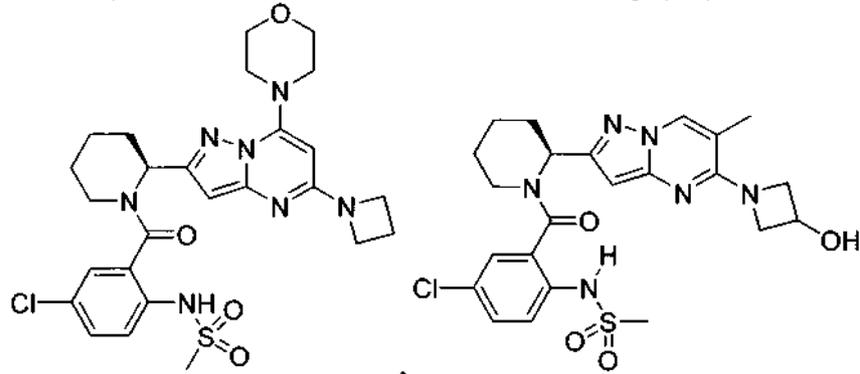


5

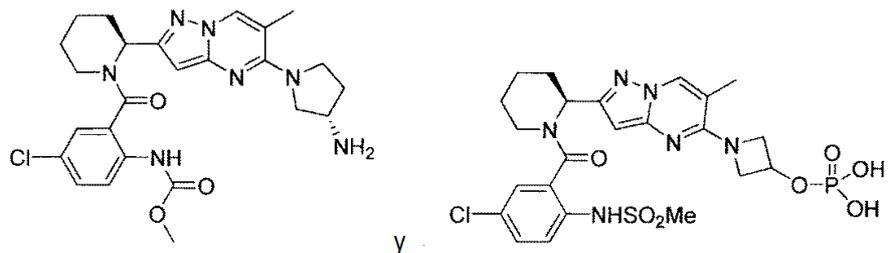
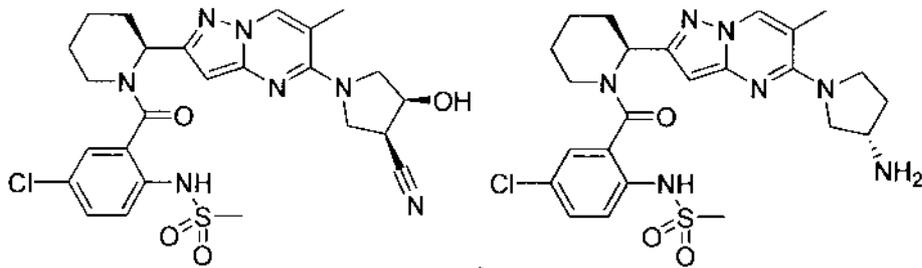


10 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula I-IX se seleccionan entre el grupo que consiste en:

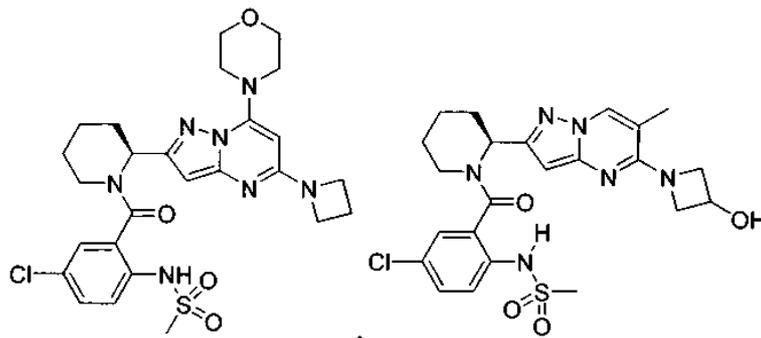


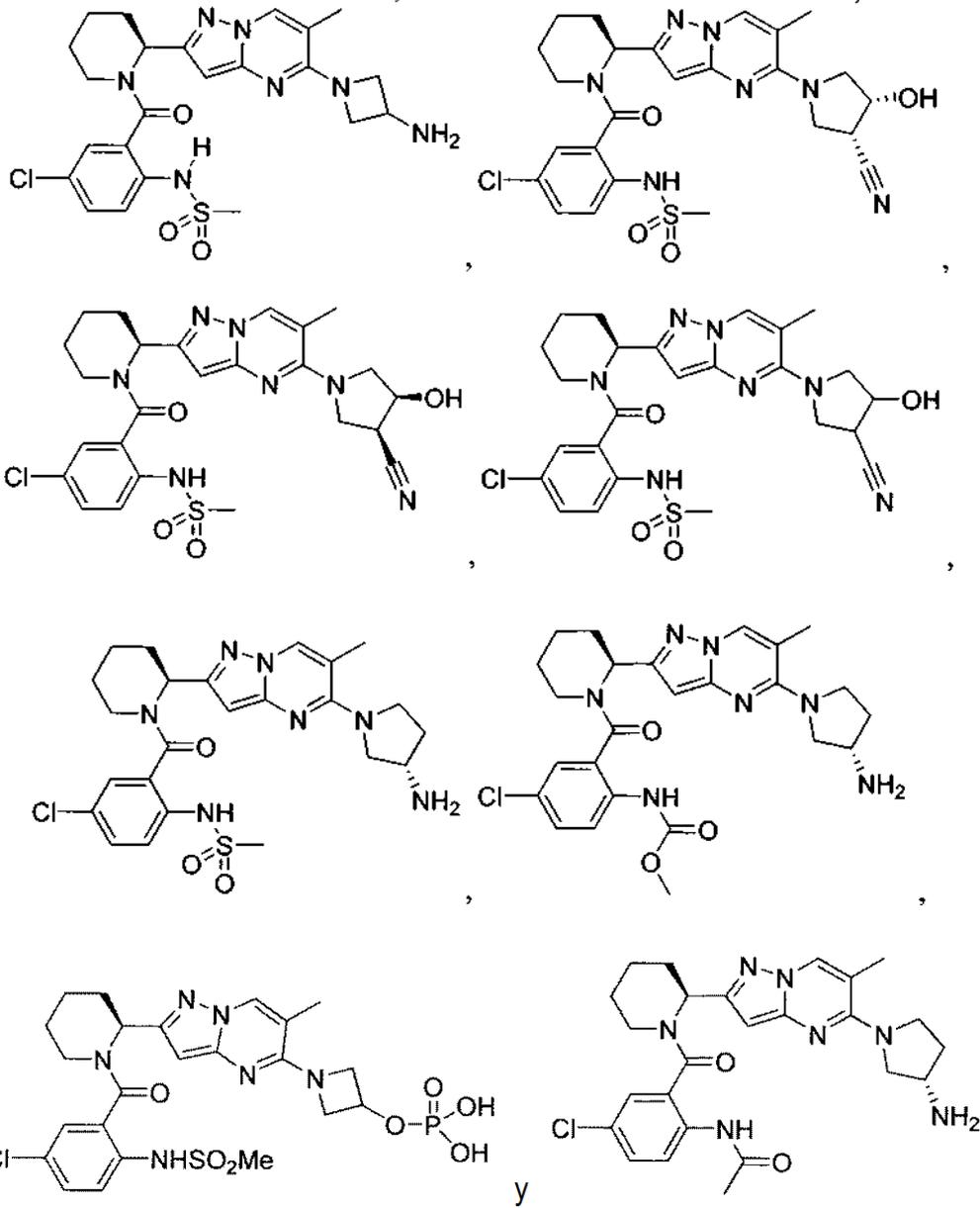
5



10 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula I-IX se seleccionan entre el grupo que consiste en:

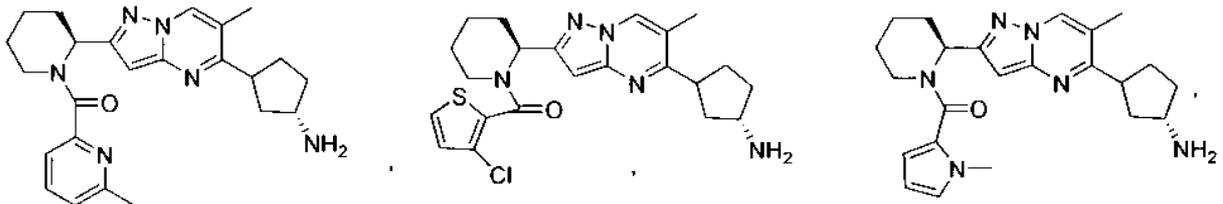




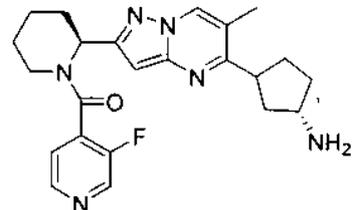
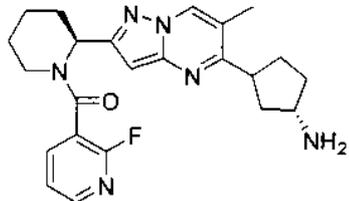
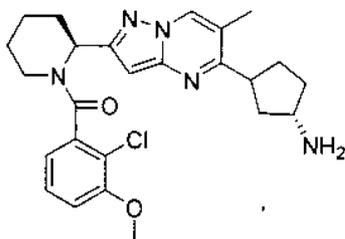
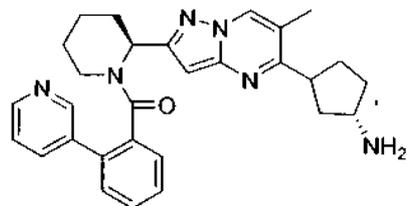
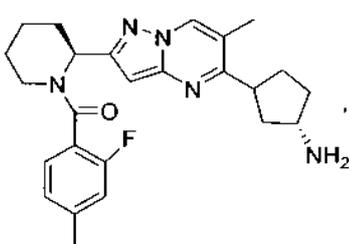
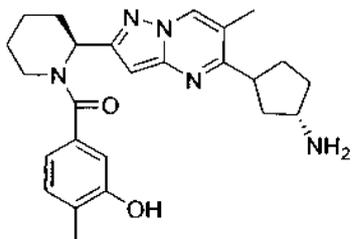
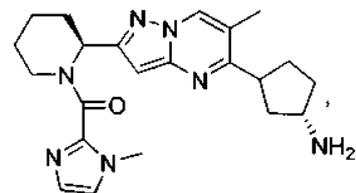
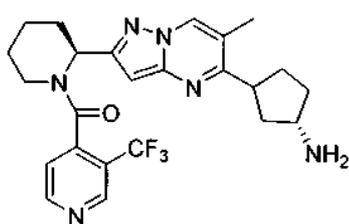
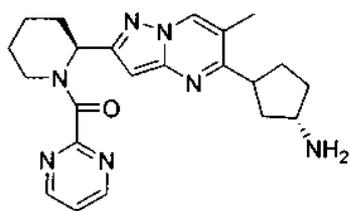
y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En otra realización los compuestos de Fórmula I-IX se seleccionan entre los compuestos descritos en uno cualquiera de los Ejemplos 258-412, y sales de los mismos.

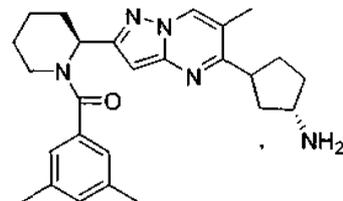
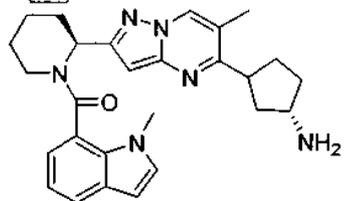
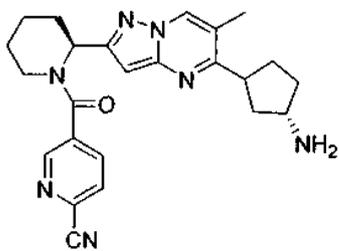
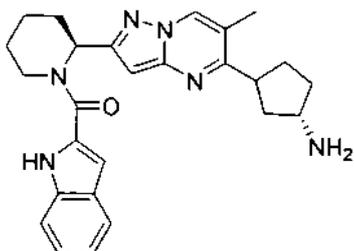
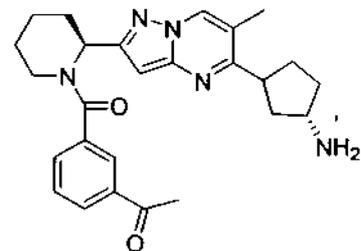
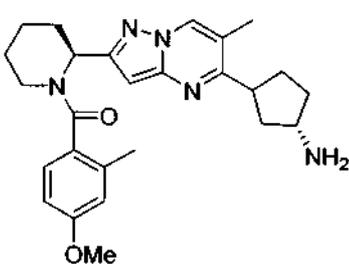
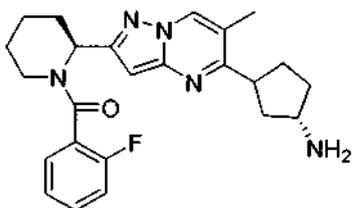
En otra realización, los compuestos de Fórmula I-IX se seleccionan entre el grupo que consiste en:



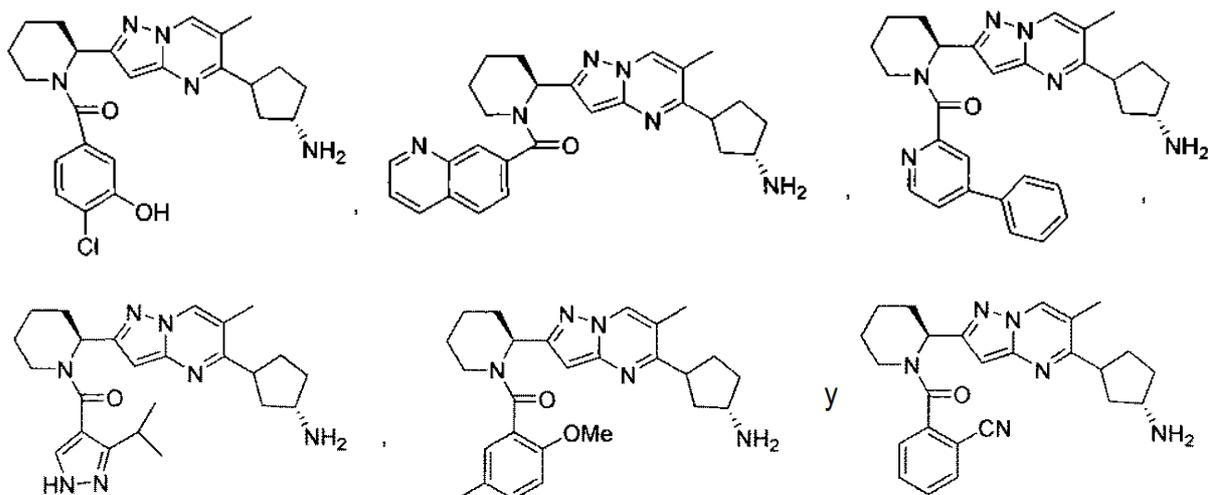
15



5



10



5 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DEFINICIONES

10 A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento se intenta que tengan los siguientes significados:

15 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir de manera independiente el producto del nombre comercial y el ingrediente o ingredientes farmacéutico activos del producto de nombre comercial.

20 Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula I" significa un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo. De forma análoga, con respecto a intermediarios aislados, la frase "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de la fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

25 "Alquilo" es hidrocarburo que contiene átomos de carbono normal, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀ alquilo), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₈), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, C₁-C₆ alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-C(CH₂)₇CH₃).

35 "Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, se une a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La porción de alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-O-CH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

40 "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza con un átomo de halógeno. La porción de alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ y similares.

45 "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un carbono-carbono, doble enlace sp². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero sin

limitación, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$) y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

5 "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un carbono-carbono, triple enlace *sp*. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

10 "Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico o da cadena ramificada o lineal, saturado que tienen dos centros radicales monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos diferentes de carbono de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquilenilo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y similares.

20 "Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico o de cadena ramificada o lineal, insaturado que tiene dos centros radicales monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

25 "Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico o de cadena ramificada o lineal, insaturado que tiene dos centros radicales monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alquino precursor. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

30 "Amino" se refiere generalmente a un radical nitrógeno que puede considerarse un derivado de amoniaco, que tiene la fórmula $-\text{N}(\text{X})_2$, donde cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, etc. La hibridización del nitrógeno es aproximadamente sp^3 . Los tipos no limitantes de amino incluyen NH_2 , $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{carbociclilo})$, $-\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})_2$, $-\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})(\text{heteroarilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen NH_2 , $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, $-\text{NH}(\text{bencilo})$, $-\text{N}(\text{bencilo})_2$, etc. Alquilamino sustituido se refiere generalmente a grupos alquilamino, como se ha definido anteriormente, en el que al menos un alquilo sustituido, como se define en el presente documento, se une al átomo de amino nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluyen $-\text{NH}(\text{alquilen-C}(\text{O})\text{-OH})$, $-\text{NH}(\text{alquilen-C}(\text{O})\text{-O-alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilen-C}(\text{O})\text{-OH})_2$, $-\text{N}(\text{alquilen-C}(\text{O})\text{-O-alquilo})_2$, etc.

45 "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático obtenido a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

50 "Aralalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , se reemplaza con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

55 "Aralalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo descritos en el presente documento, y la porción alquenilo del arilalquenilo pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo descritos en el presente documento. El grupo arilalquenilo pueden comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

65 "Aralalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo descritos en el presente documento, y la porción de alquinilo del arilalquinilo pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo descritos en el presente documento. El grupo arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de

carbono, por ejemplo, el resto alquililo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

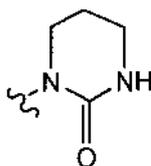
El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido", a menos que se indique otra cosa, significa alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente no de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R^b, -O-, =O, -OR^b, -SR^b, -S-, -NR^b₂, -N+R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR^b)NR^b₂, en el que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o resto profármaco. Los grupos alquileo, alquienilo y alquinileno también pueden sustituirse de manera similar. A menos que se indique otra cosa, cuando el término "sustituido" se usa en conjunción con grupos, tales como arilalquilo, que tiene dos o más restos capaces de la sustitución, los sustituyentes pueden unirse al resto arilo, al resto alquilo o a ambos.

El término "profármaco", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra al sistema biológico genera la sustancia fármaco, es decir, principio activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, reacción o reacciones químicas catalizadas por enzima, fotólisis, y/o reacción o reacciones químicas metabólicas. Un profármaco, por lo tanto se modifica covalentemente de forma análoga o latente de un compuesto terapéuticamente activo.

Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I-IX deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que puede formularse en una composición farmacéuticamente estable. Los compuestos de Fórmula I- VI que tienen tal estabilidad se contemplan como que caen dentro del alcance de la presente invención.

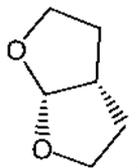
"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que se une a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), una alquil amina (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.), o un tioalquil éter (por ejemplo, -CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂), o un grupo alquilo tiol (por ejemplo, -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C₁-C₆ significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento incluye a modo de ejemplo y sin limitación los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 al presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que incluyen grupo carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y sin limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo,

6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolínilo, fenantridinilo, acridínilo, pirimidínilo, fenantrolínilo, fenazínilo, fenotiazínilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidínilo, morfolinilo, oxazolidínilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranilo:



10 A modo de ejemplo y sin limitación, los carbonos unidos a heterociclos se enlazan en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los carbonos unidos a heterociclos incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

20 A modo de ejemplo y sin limitación, los nitrógenos enlazados a heterociclos se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Aún más normalmente, los nitrógenos unidos a heterociclos incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

25 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o un átomo de carbono sp^3 se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquileno-). Los grupos heterociclilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, en los que la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos descritos anteriormente, que incluyen los descritos en Principios de la Química Heterocíclica Moderna. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquilo del heterociclilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y sin limitación 5 miembros de azufre, oxígeno y/o nitrógeno que contienen heterociclos, tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., 6 miembros de azufre, oxígeno y/o nitrógeno que contienen heterociclos, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

40 "Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquenileno-). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, que incluyen los descritos en Principios de la Química Heterocíclica Moderna, y la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo descritos en el presente documento. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquenilo del heterociclil alquenilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

50 "Heterociclilalquinilo" se refiere a radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplazada con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquinileno-). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, que incluyen los descritos en Principios de la Química Heterocíclica Moderna, y la porción alquinilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo descritos en el presente documento. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquinilo del heterociclil alquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del

grupo heterocíclico alquilino es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterocíclico es de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterocíclico aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos los anillos aromáticos citados en la definición de "heterocíclico", que incluyen piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"Carbociclo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espiro condensados. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Los ejemplos no limitantes de carbociclos bicíclicos incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno y decalina.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos en el anillo, aún más normalmente de 5 o 6 átomos en el anillo. Los cicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Los grupos cicloalquilo incluyen anillos de hidrocarburo mono, bi y policíclicos, ya sean condensados, puenteados o espiro. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, biciclo[3.1.0]hex-6-ilo y similares.

"Carbocíclicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono se reemplaza con un radical carbocíclico como se describe en el presente documento. Los ejemplos típicos, pero no limitantes, de grupos carbocíclicilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

"Arlheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido ya sea a un átomo de carbono o un heteroátomo) se ha reemplazado por un grupo arilo como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden enlazarse un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, con la condición de que el grupo arilheteroalquilo resultante proporciona un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo pueden tener las fórmulas generales -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquilenos en las fórmulas generales anteriores puede sustituirse adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en el presente documento.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo alquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia un resto particular del compuesto de Fórmula I-IX (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más hidrógenos del resto pueden reemplazarse por sustituyentes, tales como los citados en la definición de "sustituido" o como se indique de otra manera.

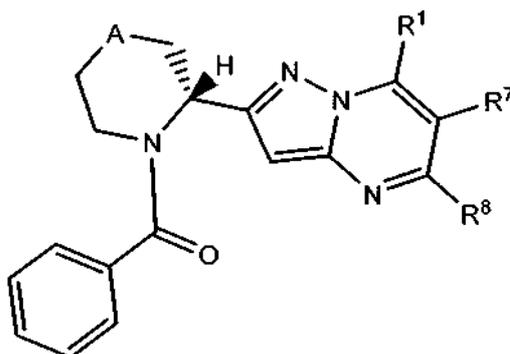
La expresión "opcionalmente reemplazado" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I-IX (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo (C₁-C₃) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o -NR^a-) significa que uno o más grupos de metileno del (C₁-C₃) pueden reemplazarse por 0, 1, 2, o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S- o NR^a-).

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-IX pueden presentarse en un grado

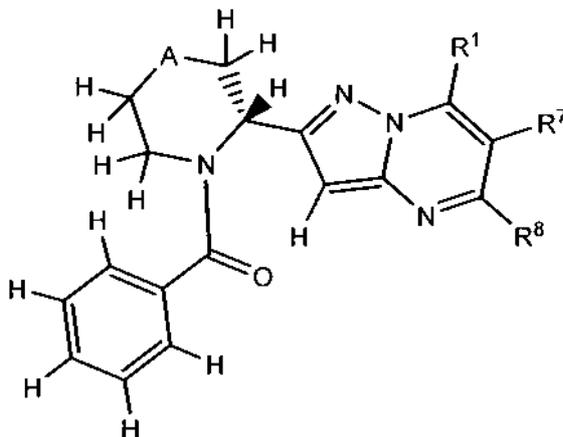
recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede referirse a otra instancia de sí mismo. Las reacciones múltiples pueden ser directas o indirectas a través de una secuencia de otros sustituyentes. Debido a la naturaleza de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos pueden estar presentes en cualquier realización dada. Un experto ordinario en la materia de la química médica entenderá que el número total de tales sustituyentes se limita razonablemente por las propiedades del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, propiedades físicas, tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra la diana pretendida, y propiedades prácticas tales como la facilidad de la síntesis. Los sustituyentes recursivos pueden ser un aspecto pretendido de la invención. Un experto ordinario de la materia de la química médica entenderá la versatilidad de tales sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos están presentes en una realización de la invención, pueden citarse otros ejemplos de sí mismos, 0, 1, 2, 3, o 4 veces.

La expresión "átomo o átomos de carbono no terminales" en referencia a un resto alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilenilo, alqueniлено o alquinileno se refiere a los átomos de carbono en los restos que intervienen entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono en el resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y sin limitación, en el resto alquilo $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_3$ o el resto alquilenilo $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_2-$ los átomos de C^* se considera que son átomos de carbono no terminales.

A menos que se especifique lo contrario, los átomos de carbono de los compuestos de Fórmula I-IX se pretende que tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructuras químicas en las que los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro deberían asumirse como hidrógeno. Por ejemplo,



tiene el mismo significado que



"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su totalidad. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como un intermedio en la síntesis de la sustancia fármaco precursora. Los grupos protectores químicos y estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para asistir en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo hacer y romper enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. Los grupos funcionales de protección de un compuesto alteran otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse por herramientas analíticas comunes. Los intermedios

químicamente protegidos pueden ellos mismos ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibirse alterados, y en algunos casos, las propiedades optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como paso a través de membranas celulares y resistencia a la degradación o secuestro enzimático.

5 En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos pueden referirse como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco precursor en un profármaco, por lo que el fármaco precursor se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco precursor, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco precursor. Los grupos protectores se eliminan o bien *in vitro*, en el caso de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

15 "Resto profármaco" significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con, por ejemplo cualquier compuesto de profármaco fosfato o fosfonato de la invención, incluyen pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfatasa. restos de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, absorción y lipofiliidad para optimizar la administración de fármacos, biodisponibilidad y eficacia. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

25 Se cita que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, atropisómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de Fórmula I-IX y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se abarcan por la presente invención. Todas las mezclas de tales enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

30 Un compuesto de Fórmula I-IX y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa en el presente documento, el polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede ser el resultado de diferencias en el cristal de embalaje (polimorfismo de embalaje) o diferencias en el embalaje entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en este documento, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a las diferencias en el cristal de embalaje (embalaje pseudopolimorfismo) o debido a las diferencias en el embalaje entre diferentes conformeros de la misma molécula (Pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I-IX y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Un compuesto de Fórmula I-IX y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de un sólido amorfo. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay ninguna orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Aditivos, incluidos los disolventes, se pueden utilizar para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I-IX y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 El Modificador "aproximadamente" usado en conexión con una cantidad, se incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye los grados de error asociados a la medición de una cantidad particular).

55 El término "tratar", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir el avance de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, tal como se acaba de definir "tratar" anteriormente.

60 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, es la cantidad de compuesto de fórmula I-IX presente en una composición descrita en el presente documento que se necesita para proporcionar un nivel de fármaco deseado en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y los pulmones, o, de forma alternativa, en el torrente circulatorio de un sujeto que se va a tratar, para dar una respuesta fisiológica anticipada o un efecto biológico deseado cuando dicha composición se administra mediante la vía de administración elegida. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo el compuesto concreto de fórmula I-IX, la actividad específica de la composición, el dispositivo de dispensación empleado, las características físicas de la composición, su uso previsto, así como consideraciones del paciente tales como la gravedad del estado patológico, la cooperación del paciente, etc., y un experto en la técnica puede determinarla fácilmente con referencia a la información proporcionada en el presente documento.

65

La expresión "solución salina isotónica" significa una solución acuosa que contiene NaCl al 0,9 % (p/v).

La expresión "solución salina hipertónica" significa una solución acuosa que contiene NaCl de más del 0,9 % (p/v). Por ejemplo, una solución salina hipertónica contendría NaCl al 3 % (p/v)

5 Cualquier referencia a los compuestos de la invención descritos en el presente documento también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales procedentes de una base apropiada, tal como un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² y Mg⁺²), amonio y NR₄⁺ (en el que R se define en el presente documento).

10 Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o de un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y (d) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo, y yodo.

20 Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como Na⁺ y NR₄⁺.

25 Para su uso terapéutico, las sales de los principios activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir serán sales procedentes de un ácido o base fisiológicamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no sean fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, procedan o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

30 Debe apreciarse que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos de la invención en so forma no ionizada, así como zwitteriónica y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

35 Los compuestos de la invención, ejemplificados por la Fórmula I-IX pueden tener centros quirales, por ejemplo átomos de carbono o de fósforo quirales. Los compuestos de la invención incluyen por lo tanto mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, que incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquier o en todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Ambas mezclas racémicas y diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de su enantiómero o socios diastereoméricas, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en su individual, de manera sustancial ópticamente isómeros puros mediante técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de las sales diastereoméricas formadas con agentes auxiliares ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguidas de la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

45

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no son superponibles de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en sus imágenes especulares.

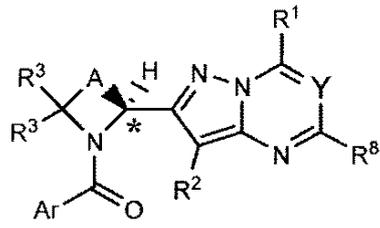
50 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

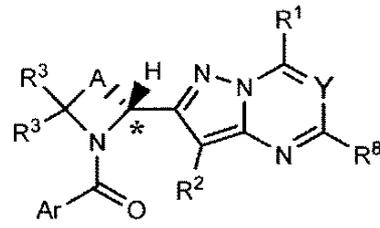
55

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles la una de la otra. Los ejemplos no limitantes de enantiómeros de la presente invención se representan en la Fórmula I-VI mostrada a continuación, en la que una posición de quiralidad se marca con un asterisco.

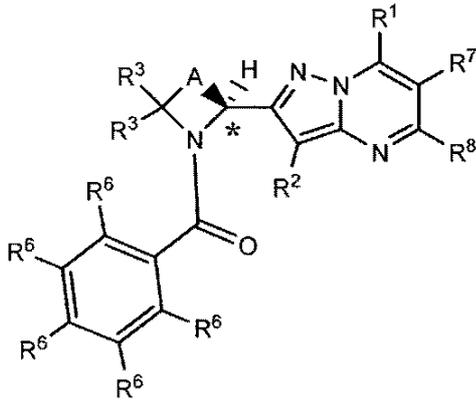
60



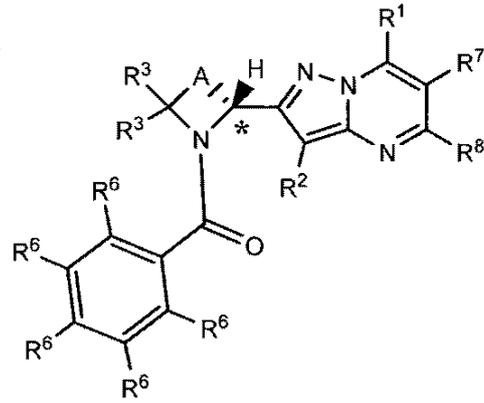
Fórmula I



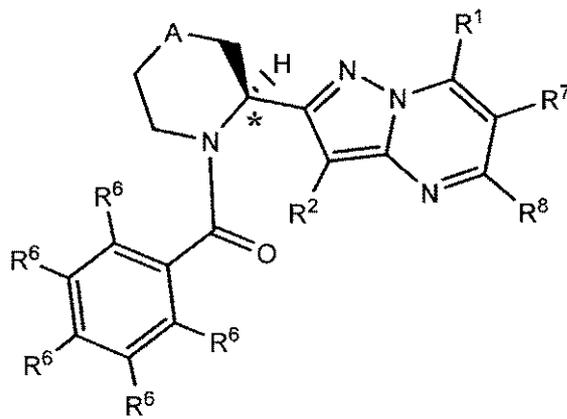
Fórmula II



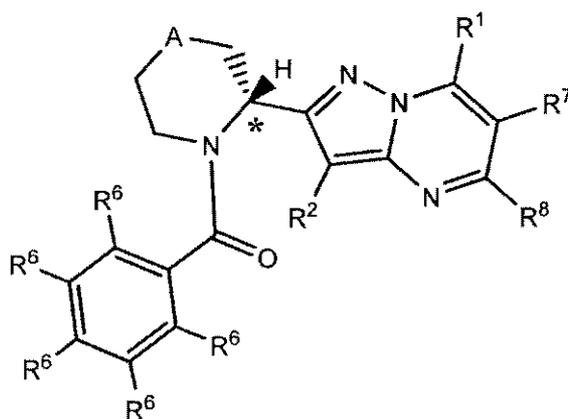
Fórmula III



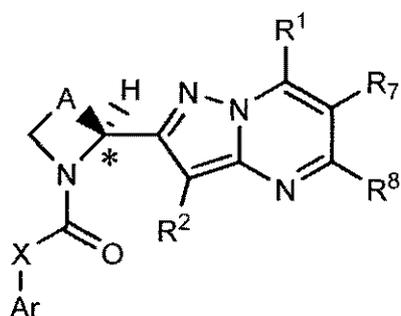
Fórmula IV



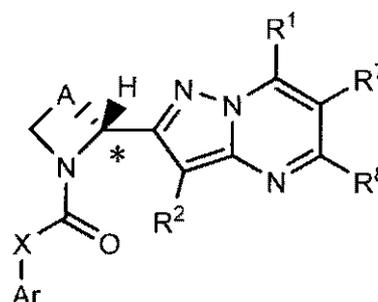
Fórmula V



Fórmula VI



Fórmula VII



Fórmula VIII

La quiralidad en la posición asterisco es una característica de la invención de las Fórmulas I-VIII. En una realización, los compuestos de la invención de Fórmula I-VIII son al menos el 60 % de un enantiómero solo en la posición asterisco. Preferentemente, los compuestos de la invención de las Fórmulas I-VIII son al menos el 70 % de un enantiómero solo en la posición asterisco, más preferentemente al menos el 80 % de un enantiómero solo, más preferentemente al menos el 90 % de un enantiómero solo y más preferentemente al menos el 95 % de un enantiómero solo. En una realización la estereoquímica preferida en el carbono marcado como un asterisco como se muestra anteriormente para la Fórmula I-VIII es la estereoquímica (S). En otra realización, la estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco como se muestra anteriormente para la Fórmula I-VIII es la estereoquímica (R).

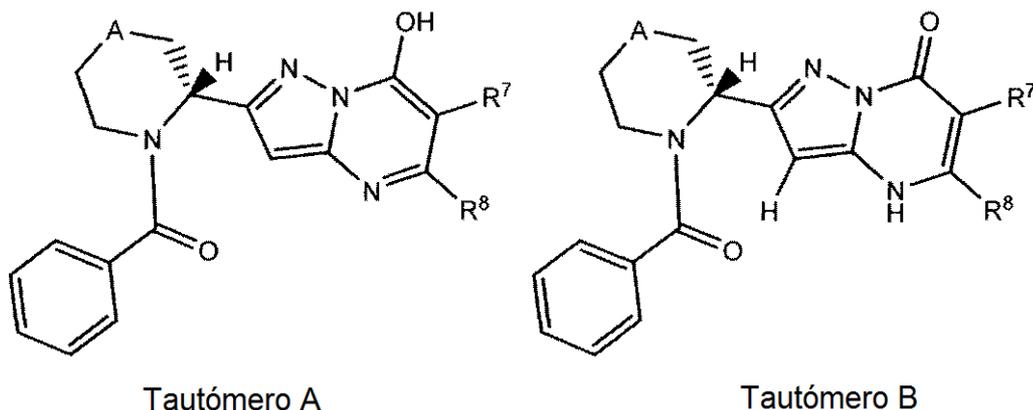
Las definiciones estereoquímicas usadas en el presente documento generalmente siguen a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos pueden existir en formas ópticamente activas, es decir, tienen la habilidad para rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar la señal de rotación del plano de la luz polarizada por el compuesto, con S, (-), o l significa que el compuesto es levógiro mientras que un compuesto con el prefijo R, (+), o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares unos de los otros. Un estereoisómero específico también puede denominarse como enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se llama a menudo mezcla racémica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina como mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir cuando no ha habido ninguna estereoselectividad y estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

Los compuestos de la Fórmula I-IX también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Los ejemplos no limitantes de estos isótopos incluyen D, T, ^{14}C , ^{13}C y ^{15}N .

Cuando un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R1", después, se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo e

selecciona independientemente. Las líneas onduladas, , indican el sitio de unión del enlace covalente a las subestructuras contiguas, grupos restos o átomos.

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en determinados casos. Aunque solo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, tautómeros eno-amina pueden existir para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención. Un ejemplo no limitante de tautomerismo en los compuestos de la Fórmula I-IX se muestra a continuación como tautómero A y tautómero B.



Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención están formulados con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, sustancias deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se planea su dispensación distinta de la administración oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán de forma opcional excipientes tales como los que se exponen en el Manual de excipientes farmacéuticos (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes, tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones oscila desde alrededor de 3 hasta alrededor de 11, pero habitualmente es de alrededor de 7 a 10.

Aunque es posible administrar los principios activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones (composiciones) farmacéuticas. Las formulaciones, para su uso tanto humano como veterinario, de la invención comprenden al menos un principio activo, tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y de forma opcional otros principios terapéuticos, concretamente los principios terapéuticos adicionales que se discuten en el presente documento. El(los) vehículo(s) tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración precedentes. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocido en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más principios accesorios. Por lo general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, en caso necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos, que contienen cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeado, de forma opcional con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma suelta tal como de polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla humedecida del principio activo en polvo con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o marcarse y, de forma opcional, se formulan de forma que se proporcione

una liberación lenta o controlada del principio activo de estos.

Para las infecciones oculares o de otros tejidos externos p.ej. boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópica que contiene el (los) principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, de 0,075 a 20 % p/p (incluyendo el(los) principio(s) activo(s) en un intervalo entre 0,1 % y 20 % en incrementos de 0,1 % p/p tales como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente de 0,2 a 15 % p/p y lo más preferentemente de 0,5 a 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. De forma alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel o de otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido también como emulgente), comprende de forma deseable una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa constituye la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos, como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. De forma alternativa, se usan lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, de forma opcional, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración planeado. Cuando se usen para la administración oral, pueden prepararse, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipiente atóxico farmacéuticamente aceptable, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material con retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tales como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como

5 carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos presentes de forma natural (p.ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p.ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p.ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p.ej., monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

10 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo al principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral más sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un
15 antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ilustran
20 mediante los desvelados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas presentes de forma natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; fosfátidos presentes de forma natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol; tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitano. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y
25 elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, pueden emplearse de manera convencional
35 aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite suave no volátil incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del anfitrión tratado y del modo concreto de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material vehículo que puede variar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para la infusión intravenosa puede contener desde aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución a fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.
45

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica sobre el ojo también incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferentemente en dichas formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 % p/p, ventajosamente 0,5 a 10 %, y concretamente alrededor de 1,5 % p/p.
50

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.
55

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.
60

Las formulaciones para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros, tal como 0,5, 1, 30, 35 etc., que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o mediante inhalación a través de la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de las infecciones por *Pneumovirinae* como se describe más adelante.

En otro aspecto, la invención es una composición inhalable novedosa, eficaz, segura, no irritante y fisiológicamente compatible que comprende un compuesto de fórmula I-IX, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuada para tratar infecciones por *Pneumovirinae* y bronquiolitis potencialmente asociadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son sales de ácidos inorgánicos que incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato, ya que pueden causar menos irritación pulmonar. Preferentemente, la formulación inhalable se dispensa al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico mediano de masa (DAMM) entre alrededor de 1 y alrededor de 5 µm. Preferentemente, el compuesto de fórmula I-IX se formula para la dispensación en aerosol usando un nebulizador, un inhalador a presión de dosis medida (IDM), o un inhalador de polvo seco (IPS).

Ejemplos no limitantes de nebulizadores incluyen atomizadores, nebulizadores con compresor, ultrasónicos, a presión, de malla vibradora, o equivalentes que incluyen los nebulizadores que utilizan tecnología de dispensación adaptativa en aerosol (Denyer, J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, 23 Sup 1, S1-S10). Un nebulizador con compresor utiliza presión de aire para romper una solución líquida en gotitas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que fragmenta un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Un sistema de nebulización a presión fuerza el paso de la solución a presión a través de pequeños poros para generar gotitas de aerosol. Un dispositivo de malla vibradora utiliza vibración rápida para fragmentar una corriente de líquido en gotitas de tamaños apropiados.

En una realización preferida, la formulación para la nebulización se dispensa al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un DAMM predominante entre alrededor de 1 µm y alrededor de 5 µm usando un nebulizador capaz de transformar la formulación del compuesto de fórmula I-IX en partículas de aerosol del DAMM requerido. Para ser terapéuticamente eficaz de forma óptima y para evitar efectos secundarios en las vías respiratorias superiores, y sistémicos, la mayoría de las partículas de aerosol no deberían tener un DAMM mayor de alrededor de 5 µm. Si un aerosol contiene un gran número de partículas con un DAMM mayor de 5 µm, las partículas se depositan en las vías respiratorias superiores, reduciendo la cantidad de fármaco dispensado en el sitio de la inflamación y la broncoconstricción en el tracto respiratorio inferior. Si el DAMM del aerosol es menor de alrededor de 1 µm, entonces las partículas tienen tendencia a permanecer suspendidas en el aire inhalado y se exhalan posteriormente durante la espiración.

Cuando se formula y se dispensa de acuerdo con el método de la invención, la formulación en aerosol para la nebulización dispensa una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I-IX al sitio de la infección por *Pneumovirinae* suficiente para tratar la infección por *Pneumovirinae*. La cantidad de fármaco administrado tiene que ajustarse para reflejar la eficacia de la dispensación de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I-IX. En una realización preferida, una combinación de la formulación acuosa en aerosol con los nebulizadores atomizadores, con compresor, a presión, de malla vibradora, o ultrasónicos permite, dependiendo del nebulizador, una dispensación de alrededor de, al menos, 20, hasta alrededor del 90 %, normalmente alrededor del 70 % de la dosis administrada del compuesto de fórmula I-IX en las vías respiratorias. En una realización preferida, se dispensa al menos alrededor del 30 hasta alrededor del 50 % del compuesto activo. Más preferentemente, se dispensa alrededor del 70 hasta alrededor del 90 % del compuesto activo.

En otra realización de la presente invención, un compuesto de fórmula I-IX o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dispensa como un polvo seco inhalable. Los compuestos de la invención se administran por vía endobronquial como una formulación en polvo seco para dispensar de forma eficaz partículas finas del compuesto en el espacio endobronquial usando inhaladores de polvo seco o de dosis medida. Para la dispensación mediante IPS, el compuesto de fórmula I-IX se procesa en partículas con, predominantemente, DAMM entre alrededor de 1 µm y alrededor de 5 µm mediante molienda y deshidratación por pulverización, procesamiento de fluido crítico, o precipitación a partir de la solución. Los dispositivos y procedimientos de molienda de medios, molienda por chorro en espiral y deshidratación por pulverización capaces de producir los tamaños de partícula con un DAMM entre alrededor de 1 µm y alrededor de 5 µm son bien conocidos en la técnica. En una realización, los excipientes se añaden al compuesto de fórmula I-IX antes del procesamiento en partículas de los tamaños requeridos. En otra realización, los excipientes se mezclan con las partículas del tamaño requerido para ayudar en la dispersión de las partículas del fármaco, por ejemplo, usando lactosa como excipiente.

Las determinaciones del tamaño de partícula se efectúan usando dispositivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo un impactador en cascada Anderson de multietapas, u otro método adecuado tal como los citados de forma específica dentro del capítulo 601 de la Farmacopea de EE.UU. como dispositivos caracterizadores para aerosoles dentro de los inhaladores de dosis medida y de polvo seco.

En otra realización preferida, un compuesto de fórmula I-IX se dispensa como polvo seco usando un dispositivo tal como un inhalador de polvo seco u otro dispositivo de dispersión de polvo seco. Ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos para polvo seco incluyen los desvelados en los documentos US5.458.135; US5.740.794; US5.775.320; US5.785.049; US3.906.950; US4.013.075; US4.069.819; US4.995.385; US5.522.385; US4.668.218; US4.667.668; 5 US4.805.811 y US5.388.572. Hay dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo de medida en el que se coloca un reservorio para el fármaco dentro del dispositivo y el paciente añade una dosis del fármaco dentro de la cámara de inhalación. El segundo diseño es un dispositivo medido en fábrica en el que cada dosis individual se ha elaborado en un envase separado. Ambos sistemas dependen de la formulación del fármaco en partículas pequeñas de DAMM desde 1 µm y alrededor de 5 µm, y suelen implicar la coformulación con partículas de excipiente mayores, tales como, pero sin limitarse a, lactosa. El fármaco en polvo se coloca en la cámara de inhalación (bien mediante un dispositivo de medida o bien mediante fractura de una dosificación medida en fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera la salida del polvo fuera del dispositivo y al interior de la cavidad oral. Las características del flujo no laminar de la trayectoria del polvo provoca que los agregados de excipiente-fármaco se descompongan, y la masa de las grandes partículas de excipiente provocan su impacto sobre la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas más pequeñas del fármaco se depositan en el interior de los pulmones. En realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula I-IX, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dispensa como polvo seco usando cualquier tipo de inhalador de polvo seco, tal como se describe en el presente documento, en el que el DAMM del polvo seco, exclusivo de cualquiera de los excipientes, está predominantemente en el intervalo de 1 µm hasta alrededor de 5 µm.

En otra realización preferida, un compuesto de fórmula I-IX se dispensa como polvo seco usando un inhalador de dosis medida. Ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos de dosis medida incluyen los desvelados en los documentos US5.261.538; US5.544.647; US5.622.163; US4.955.371; US3.565.070; US3.361.306 y US6.116.234. En realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula I-IX, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dispensa como polvo seco usando un inhalador de dosis medida en el que el DAMM del polvo seco, exclusivo de cualquiera de los excipientes, está predominantemente en el intervalo de alrededor de 1-5 µm.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen, además del principio activo, los vehículos que en la técnica se sabe que son apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en envases de dosis individual o de multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones preferidas, en dosis individuales, son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de las mismas, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados concretamente con anterioridad, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes que, en la técnica, se relacionan convencionalmente con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario, debido a ello.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, por otra parte, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o mediante cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención se usan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como principio activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del principio activo está controlada y regulada para permitir una frecuencia de dosificación menor o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un principio activo dado.

La dosis eficaz de principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis menores), o contra una infección vírica activa, del método de dispensación, y de la formulación farmacéutica, y la determinará el clínico usando estudios convencionales de aumento progresivo de dosis. Puede esperarse que sea desde alrededor de 0,0001 hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal al día; normalmente, desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 10 mg/kg de peso corporal al día; más normalmente, desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 5 mg/kg de peso corporal al

día; lo más normalmente, desde alrededor de 0,05 hasta alrededor de 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará desde 1 mg hasta 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

5 Vías de Administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento como los principios activos) se administran mediante cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía de administración preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

15 Terapia de combinación

Las composiciones de la invención también se usan en combinación con otros principios activos. Para el tratamiento de las infecciones víricas por *Pneumovirinae*, preferentemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra infecciones víricas por *Pneumovirinae*, concretamente, infecciones por el virus respiratorio sincitial. Ejemplos no limitantes de estos otros agentes terapéuticos activos son ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (también conocido como RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 y mezclas de los mismos.

Muchas de las infecciones por virus *Pneumovirinae* son infecciones respiratorias. Por lo tanto, los agentes terapéuticos activos adicionales usados para tratar síntomas y secuelas respiratorias de la infección pueden usarse con combinación con los compuestos de fórmula I-IX. Los agentes adicionales se administran preferentemente por vía oral o mediante inhalación directa. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos adicionales preferidos en combinación con los compuestos de fórmula I-IX para el tratamiento de las infecciones víricas respiratorias incluyen, pero no se limitan a, broncodilatadores y corticosteroides.

Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como una terapia para el asma en 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la terapia más potente y sistemáticamente más eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción aún no se comprende totalmente (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias con glucocorticoides orales se asocian con intensos efectos secundarios indeseables tales como obesidad de predominio troncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida de densidad mineral ósea, y efectos psicológicos, todos los cuales limitan su uso como agentes terapéuticos de uso prolongado (Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001). Una solución para los efectos secundarios sistémicos es dispensar los fármacos esteroides directamente en sitio de la inflamación. Los corticosteroides inhalados (CSI) se han desarrollado para mitigar los graves efectos adversos de los esteroides orales. Ejemplos no limitantes de corticosteroides que pueden usarse en combinaciones con los compuestos de fórmula I-IX son dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, betametasona, dipropionato de betametasona, metilprednisolona, flucinolona, acetónido de flucinolona, flunisolida, flucortin-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de blobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclosonida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros agentes antiinflamatorios que funcionan a través de mecanismos antiinflamatorios en cascada también son útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de fórmula I-IX para el tratamiento de las infecciones respiratorias víricas. La aplicación de "moduladores antiinflamatorios de transducción de señal" (denominados en este texto como MAITS), como inhibidores de fosfodiesterasa (p.ej., específicos de PDE-4, PDE-5, o PDE-7), inhibidores de factores de transcripción (p.ej. bloqueando NFκB a través de la inhibición de IKK), o inhibidores de cinasa (p.ej. bloqueando MAP P38, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un planteamiento lógico para interrumpir la inflamación, ya que estas moléculas pequeñas se dirigen hacia un número limitado de vías intracelulares comunes - las vías de transducción de señal que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (véase la revisión de P.J. Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales incluyen, (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (inhibidor de Map cinasa ARRY-797); 3-Ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor de PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de PDE-4 AWD 12-281); (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida del ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolin-5-carboxílico (inhibidor de PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-Fluorofenil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de P38 RWJ-67657); 2-dietilamino-etil éster del ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexano-carboxílico (profármaco 2-dietil-etil éster de Cilomilast, inhibidor de PDE-4); (3-Cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor de EGFR); y

4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor de EGFR).

5 Las combinaciones que comprenden broncodilatadores agonistas inhalados del adrenorreceptor β_2 , tales como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos de fórmula I-IX también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de las infecciones respiratorias víricas.

10 Las combinaciones de broncodilatadores agonistas inhalados del adrenorreceptor β_2 , tales como formoterol o salmeterol con CSI también se usan para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Las combinaciones que comprenden combinaciones de estos CSI y agonistas del adrenorreceptor β_2 junto con los compuestos de fórmula I-IX también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de las infecciones respiratorias víricas.

15 Para el tratamiento o la profilaxis de la broncoconstricción pulmonar, los anticolinérgicos son de uso potencial y, por lo tanto, útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de fórmula I-IX para el tratamiento de las infecciones víricas respiratorias. Estos anticolinérgicos incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del receptor muscarínico (concretamente del subtipo M3) que han mostrado eficacia terapéutica en el ser humano para el control del tono colinérgico en la EPOC (Witek, 1999); (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido
 20 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidin-2-carbonil}-pirrolidin-2-carboxílico; 3-[3-(2-Ddetilamino -acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano (Ipratropio-N,N- dietilglicinato); 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il éster del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Solifenacina); 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il éster del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfinil- 2-fenil-butírico (Revatropato); 2-{1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (Darifenacina); 4-Azepan-1-il-2,2-difenil -butiramida (Buzepida); 7-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo
 25 [3.3.1.02,4]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.02,4]nonano (Tiotropio-N,N-dietilglicinato); 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenil éster del ácido dimetilamino-acético (Tolterodina-N,N-dietilglicinato); 3-[4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro -fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (Aclidinio-N,N-dietilglicinato); o ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il éster.

35 Los compuestos de fórmula I-IX también pueden combinarse con agentes mucolíticos para tratar tanto la infección como los síntomas de las infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de agente mucolítico es ambroxol. De forma similar, los compuestos de fórmula I-IX pueden combinarse con expectorantes para tratar tanto la infección como los síntomas de las infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de expectorante es guaifenesina.

40 La solución salina hipertónica nebulizada se usa para mejorar la eliminación inmediata y a largo plazo de las vías respiratorias pequeñas en los pacientes con enfermedades pulmonares (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Los compuestos de fórmula I-IX también pueden combinarse con solución salina hipertónica nebulizada, concretamente cuando la infección vírica por *Pneumovirinae* se complica con bronquiolitis. La combinación de los compuestos de fórmula I-IX con solución salina hipertónica también puede comprender cualquiera de los agentes adicionales discutidos anteriormente. En un aspecto preferido, se usa solución salina hipertónica nebulizada de alrededor del 3 %.

45 También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos adicionales en una forma de dosificación individual para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse como una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

50 La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos se refiere, generalmente, a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de modo que estén presentes en el organismo del paciente tanto cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención como uno o más de otros agentes terapéuticos activos.

55 La coadministración incluye la administración de dosificaciones individuales de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones individuales de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención a los segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, puede administrarse primero una dosis individual de un compuesto de la invención, seguida, a los segundos o minutos, de la administración de una dosis individual de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. De forma alternativa, puede administrarse primero una dosis individual de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, seguida de la administración de una dosis individual de un compuesto de la invención a los segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis individual de un compuesto de la invención, seguida, después de un periodo de horas (p.ej., 1-12 horas), de la administración de una dosis individual de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis individual de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, seguida, después de un periodo de horas (p.ej., 1-12 horas), de la administración de una dosis individual de un compuesto de la

invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir el efecto logrado cuando se usan los principios activos juntos es mayor que la suma de los efectos resultantes de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos se: (1) coformulan y administran o dispensan de manera simultánea en una formulación combinada; (2) dispensan de manera alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante alguna otra pauta. Cuando se administran en terapia alterna, puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o dispensan de forma secuencial, p.ej. en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringuillas separadas. En general, durante la terapia alterna, se administra una dosificación eficaz de cada principio activo de forma secuencial, es decir en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran juntas. Un efecto sinérgico antiviral denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos predichos puramente aditivos de los compuestos individuales de la combinación.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula-IX, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método para tratar la infección por virus *Pneumovirinae* en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, solvato o éster.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula I-IX, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para tratar la infección por virus *Pneumovirinae* en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, una sal, solvato o éster y al menos un agente terapéutico activo adicional.

En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula I-IX, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para tratar la infección por el virus respiratorio sincitial humano en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, una sal, solvato o éster y al menos un agente terapéutico activo adicional.

Metabolitos de los compuestos de la invención

También están dentro del alcance de esta divulgación los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento, en la medida en que dichos productos son novedosos no evidentes sobre la técnica previa. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos novedosos y no evidentes producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos. Dichos productos se identifican normalmente preparando un compuesto de la invención marcado radiactivamente (p.ej. con ^{14}C o ^3H), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p.ej. mayor de alrededor de 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o a un ser humano, dejando tiempo suficiente para que produzca el metabolismo (normalmente de alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos, que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, p.ej. por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, aun cuando no posean actividad anti VHS por sí mismos.

Se conocen recetas y métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos se definen en el presente documento como estables en el tracto gastrointestinal donde menos de alrededor de 50 moles por ciento de los grupos protegidos se desprotegen en el jugo intestinal o gástrico sustituto mediante incubación durante 1 hora a 37 °C. Simplemente porque los compuestos sean estables en el tracto gastrointestinal no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos de los compuestos de la invención serán estables normalmente en el sistema digestivo, pero pueden hidrolizarse sustancialmente al fármaco precursor en la luz del tubo digestivo, el hígado, el pulmón u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

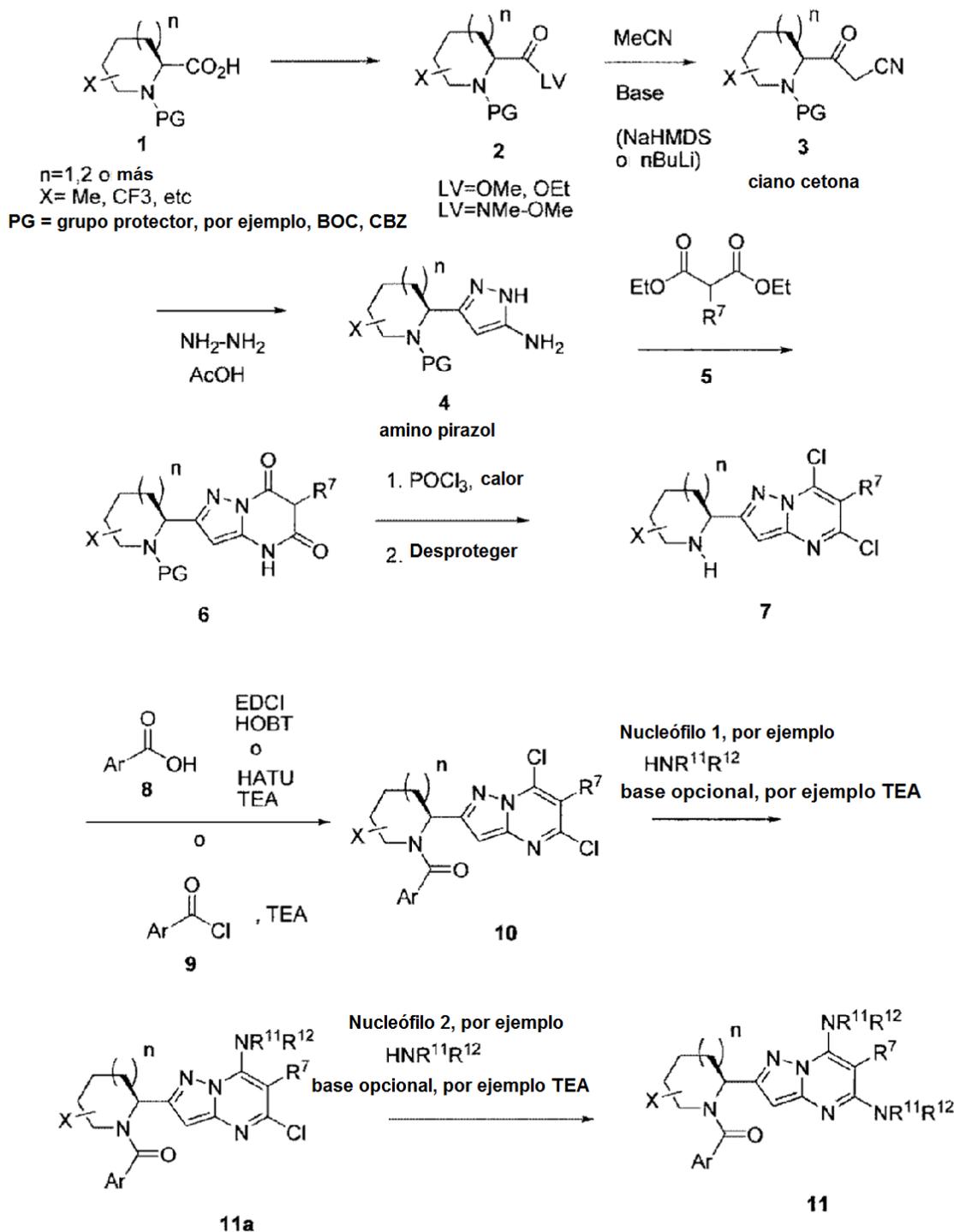
Distribución tisular

También se ha descubierto que ciertos compuestos de la invención presentan altas proporciones en pulmón a plasma, lo cual puede ser beneficioso para la terapia. Un grupo particular de compuestos de la invención que demuestra esta propiedad son los compuestos que incluyen un grupo amino funcional.

Los esquemas generales 1-4 describen métodos que se usaron para preparar compuestos de la invención. Los

métodos generales descritos en estos esquemas también pueden usarse para preparar compuestos adicionales de la invención.

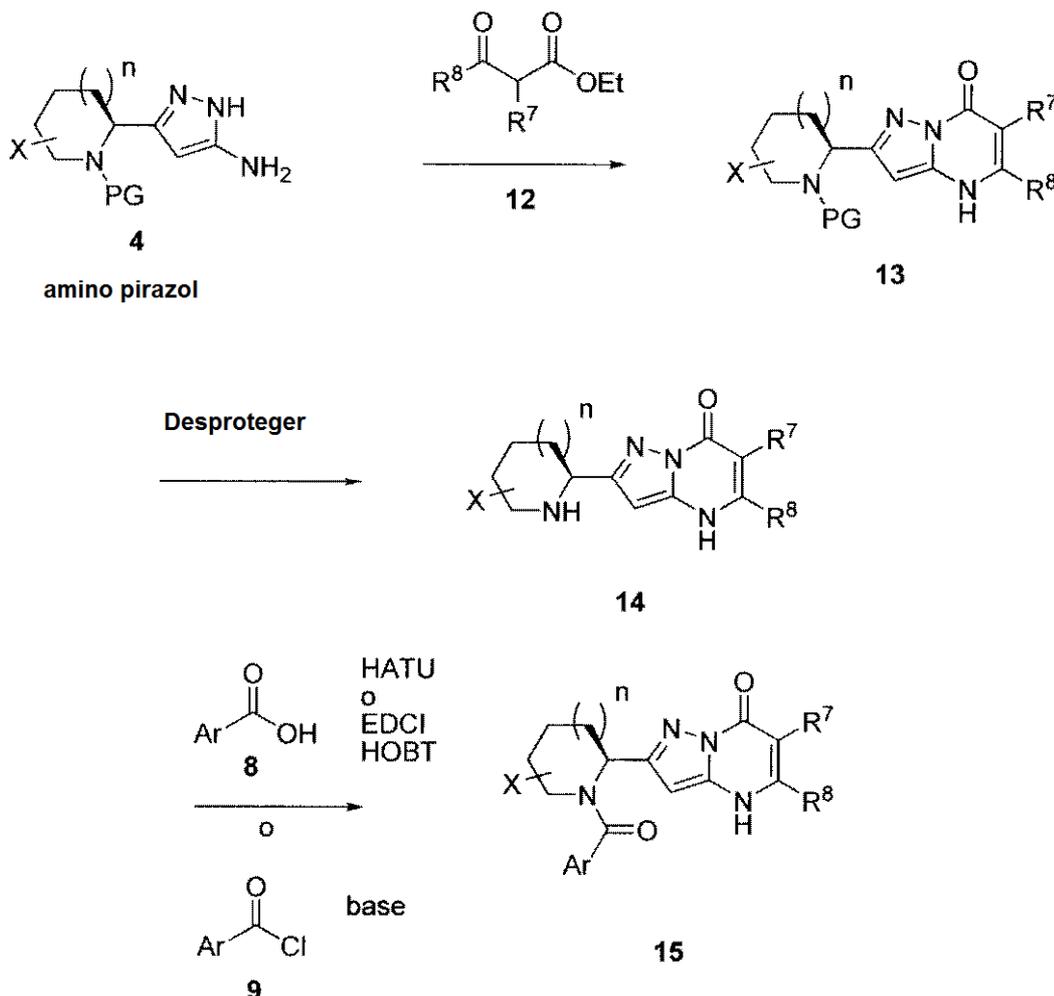
Esquema General 1



- 5 El esquema general mostrado, describe los métodos en los que pueden prepararse los compuestos reivindicados. El material de partida es un anillo cicloaminoalquilo protegido (PG) cicloaminoalquilo que puede ser de un tamaño de anillo de 6 o 7 y también contienen sustituyentes alrededor del anillo. Por ejemplo anillos de piperidina o azepano. Es importante destacar, que hay un grupo carboxilo en el átomo de carbono adyacente al anillo de nitrógeno que tiene preferentemente la estereoquímica (S), por ejemplo ácido (S)-piperidin-2-carboxílico. Los grupos protectores en el nitrógeno del anillo cicloaminoalquilo, son preferentemente BOC o CBZ y pueden introducirse o retirarse durante la síntesis usando los métodos descritos en Green and Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3ª Edición. En el esquema de avance, el grupo ácido carboxílico en el ciclicaminoheterociclo N protegido, 1 se activa primero con un
- 10

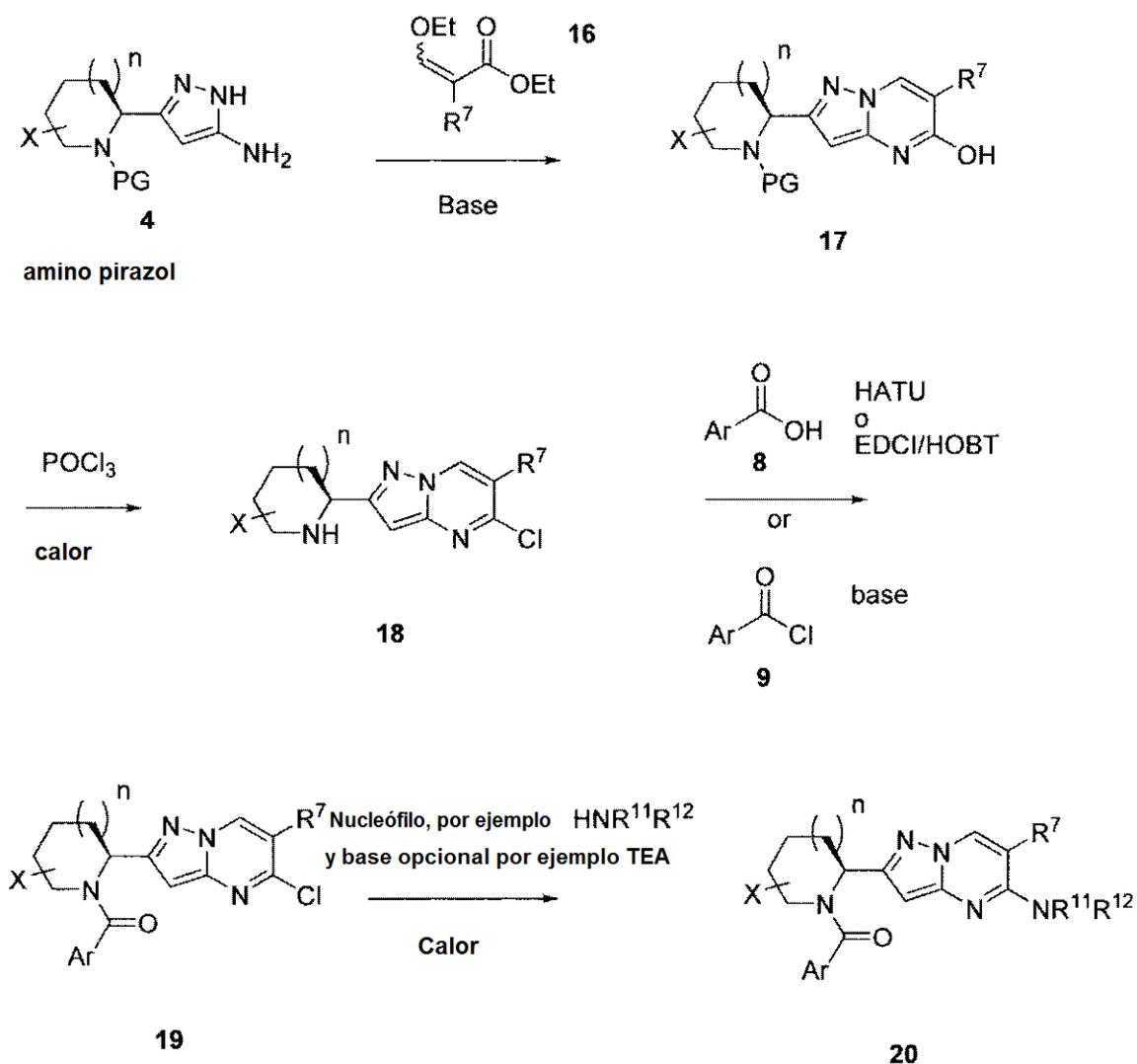
grupo saliente (por ejemplo, **2**). Los grupos salientes típicos son alquil éster (por ejemplo, metil o etil éster) y estos se generan por tratamiento del ácido carboxílico con el alcohol apropiado en condiciones ácidas no acuosas o poco acuosas (por ejemplo, metanol y ácido sulfúrico concentrado) o por tratamiento con yoduro de metilo en presencia de una base, por ejemplo carbonato de cesio. Como alternativa el ácido puede activarse como la amida de Weinreb usando procedimientos de acoplamiento de péptido convencionales, por ejemplo EDCI/HOBT, HATU, DCC, etc. Una vez que el ácido se activa como el éster o amida de Weinreb, se realiza la adición de un anión de acetonitrilo. El anión se genera a partir de acetonitrilo y una base fuerte por ejemplo hexametil disilazida sódica (NaHMDS) o bases de alquil litio, por ejemplo nBuLi, y cuando se hacen reaccionar con el éster o amida de Weinreb se genera la ciano cetona **3**. La reacción de la ciano cetona con sal acetato de hidrazina, genera después el intermedio de aminopirrazol **4**. Este es un intermedio clave en la formación de heterociclos bicíclicos **6** con diferentes cadenas laterales a través de diferentes reacciones de condensación. En el Esquema general **1** se describe la condensación con un malonato **5**, los otros esquemas generales 2-6 resaltan otras reacciones de condensación que generan sustituciones alternativas. La condensación del amino pirrazol **4** con malonato **5** genera el análogo bicíclico **6**. El tratamiento de **6** con POCl₃ puro a temperatura elevada (en algunos casos obstaculizando bases como lutidina puede mejorar la reacción) después, proporciona el dicloruro **7**. En las condiciones de POCl₃ se retiran normalmente los grupos protectores ácidos lábiles, por ejemplo BOC, pero si este es el tratamiento más parcial con ácido, pueden usarse por ejemplo HCl 4 N en dioxano para retirar el material protegido por BOC restante. Si se utilizan otros grupos protectores, después los procedimientos descritos en Green and Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3ª Edición pueden usarse para retirar el grupo protector. El NH desprotegido en el anillo cicloaminoalquilo en **7** se acila para proporcionar **10** usando procedimientos convencionales, o bien de acoplamiento de péptidos de ácidos (**8**) usando HATU/trietilamina o generación del cloruro de ácido (**9**) usando tionilo o cloruro de oxalilo y después la adición al compuesto **7** en presencia de una base por ejemplo trietilamina o diisopropilamina. El desplazamiento del cloruro adyacente al nitrógeno de cabeza de puente en **10** puede efectuarse con nucleófilos, normalmente a temperatura ambiente para proporcionar **11a**. Un nucleófilo típico sería una amina que puede hacerse reaccionar en ausencia o presencia de una base tal como trietilamina. El segundo y menos reactivo cloruro se desplaza después, normalmente a temperaturas elevadas por encima de 50 °C. El resultado de estos desplazamientos nucleófilos de aminas son compuestos de estructura **11**.

Esquema General 2

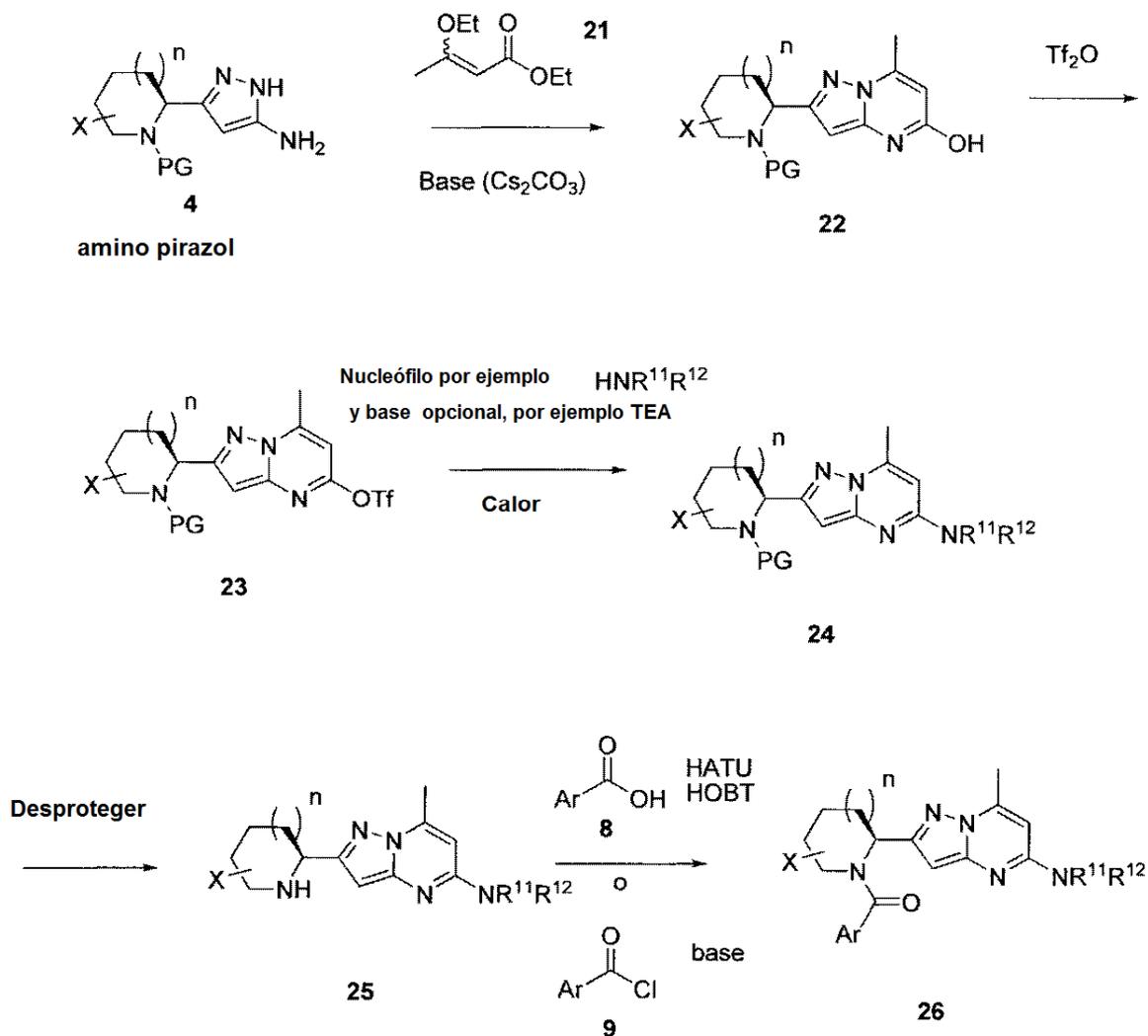


Una condensación alternativa del aminopirrazol usando beta-ceto ésteres **12** (por ejemplo, acetato de 2-metilaceto) en presencia de ácido (ácido acético) a temperatura elevada conduce a la estructura de pirrazo-pirimidinona **13**. La desprotección del grupo protector usando las condiciones como se describen en Green and Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3ª Edición, permitió después acilarse a la amina libre **14** mediante varios ácidos **8** o cloruro de ácidos **9** como se describe en el esquema general 1 para producir los compuestas finales (estructura **15**).

Esquema General 3



Una ciclación alternativa adicional de amino pirazol **4** implica el tratamiento con un acrilato, por ejemplo, **16** en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de cesio, y calor para generar **17**. El tratamiento posterior de **17** a activo que OH como grupo saliente puede incluir la conversión a cloruro **18** usando POCl_3 y calor. Los grupos protectores de ácidos, por ejemplo, BOC se puede eliminar en las condiciones POCl_3 , o si no, siguiendo los procedimientos descritos en Green and Watts, Protecting groups in Organic Synthesis 3ª Edición, cualquier grupo protector puede retirarse. El compuesto libre NH **18** después, se acila como se describe anteriormente en el esquema general 1 para dar **19**. Por último, el cloruro puede desplazarse por nucleófilos para generar los compuestos (por ejemplo **20**) como se describe en el Esquema general 1.

Esquema General 4

Una ciclación alternativa adicional de amino pirazol 4 implica el tratamiento con un acrilato, por ejemplo, 16 en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de cesio y de calor para generar 22. El tratamiento posterior de 22 a activo que OH como grupo saliente puede incluir la conversión a cloruro 18 usando POCl_3 y calor; o una alternativa grupos salientes puede ser el triflato 23, generado por el tratamiento con anhídrido triflico en presencia de una base. El triflato 23 se hace reaccionar con el nucleófilo para generar el 24. El grupo protector se retira después siguiendo los procedimientos descritos en Green and Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3a Edición para proporcionar 25. El compuesto libre NH 25 se acila después como se describe previamente en el esquema general 1 para dar 26.

En todos los esquemas citaron el desplazamiento nucleófilo del cloruro o triflato reactivo en el anillo bicíclico puede llevarse a cabo con reactivos alternativos a aminas, para generar productos que no están vinculados nitrógeno. Por ejemplo, el tratamiento del cloruro con KCN y la base presenta un grupo ciano. Los nucleófilos de carbono pueden introducirse usando reacciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo, reacción de Stille de estano de alquilo en presencia de catalizadores de paladio a temperaturas elevadas. Ácidos aril y heteroaril borónicos pueden introducirse en acoplamientos de Suzuki con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ para introducir anillos arilo o heteroarilo. Las adiciones de Grignard al cloruro en presencia de $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ puede introducir pequeños grupos alquilo y anillos alquilo, por ejemplo ciclobutano en la estructura bicíclica.

Los restos $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ de los esquemas también pueden ser un heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ con un nucleófilo reactivo en el heterociclilo (por ejemplo, un nitrógeno). Por lo tanto, los compuestos resultantes pueden tener un heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ en las posiciones indicadas por el fragmento $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

Ejemplos

Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos

se entendería por un experto en la materia, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

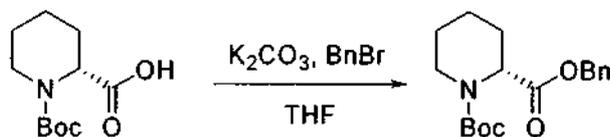
Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bencilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoilo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinono
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electronebulización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masa de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
<i>m/z</i> o <i>m/e</i>	relación masa a carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
EM o em	espectro de masa
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

La invención se ilustrará ahora mediante la preparación de los siguientes compuestos de la invención no limitantes.

Preparación de los Compuestos

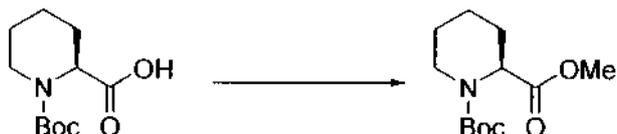
5 Intermedio 1:



10 Se disolvió ácido N-Boc-(R)-piperidin-2-carboxílico (4,5 g, 20 mmol) se disolvió en THF anhidro (100 ml) y se agitó en un baño de hielo. Se añadió carbonato potásico (4,1 g, 30 mmol) en una porción. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (2,6 ml, 22 mmol) durante 10 minutos. El enfriamiento se retiró y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió DMF (10 ml) y la reacción se agitó durante 72 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el intermedio 1 en forma de un aceite claro incoloro (5,9 g, 86 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 5,20 (m, 2H), 4,95-4,46 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 9H), 1,27-1,18 (m, 1H).

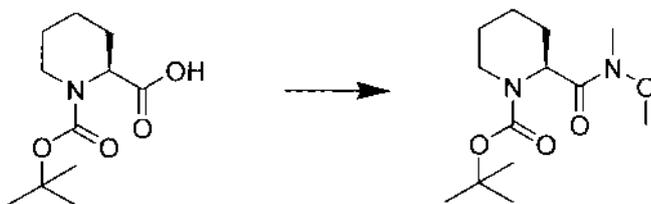
20 Intermedio 2:



25 Se trató ácido N-Boc-(S)-piperidin-2-carboxílico (5,0 g, 22 mmol) en DMF (100 ml) con Cs₂CO₃ (3,5 g, 10,9 mmol) y MeI (1,5 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas y se diluyó con MTBE (250 ml). La mezcla se lavó con agua (2 100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 100 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar el intermedio éster 2 (5,1 g en bruto, 96 %) en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,80 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,18 (app d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,45 (s a, 10H), 1,20 (app t, J = 13,5 Hz, 1H). F_r = 0,90 (EtOAc al 30 %-hexanos);

Intermedio 3:



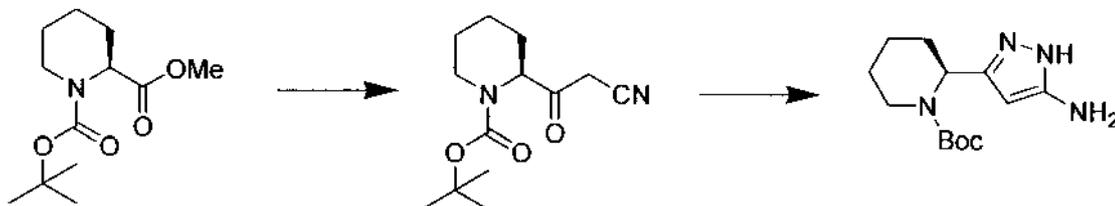
35 Se trató ácido (S)-1-Boc-piperidin-2-carboxílico (25 g, 109 mmol, Sigma-Aldrich) en DMF (500 ml) secuencialmente con MeNHOMe·HCl (11,2 g, 115 mmol), N-metilmorfolina (36 ml, 327 mmol), HOBT (16,2 g, 120 mmol) y EDCI (23 g, 120 mmol) y se agitó durante 18 h. La solución se diluyó con EtOAc (1000 ml) y se lavó con H₂O (2 500 ml) y una solución saturada de NaCl (500 ml). La solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a una columna de Combiflash High Performance Gold de 330 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el intermedio 3 de amida de Weinreb (18,4 g, 61 %) en forma de un aceite transparente:

40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,06 (m a, 1H), 3,93 (m a, 1H), 3,77 (s a, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,01 (app d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,71 (m, 4H), 1,45 (s, 9H);

CLEM (ESI) m/z 273 [M + H]⁺, t_R = 2,31 min ;

HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %-H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) t_R = 4,423 min.

45 F_r = 0,60 (EtOAc al 50 %-hexanos);

Intermedio 4:

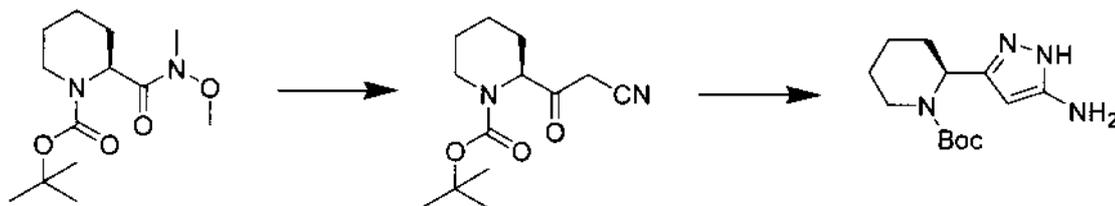
5 A una solución de acetonitrilo (5 ml, 93,8 mmol) en THF seco (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió gota a gota $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (34 ml, 68 mmol, 2 M en hexanos). La solución se calentó hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 20 min. Después, la solución se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución del éster (Intermedio 2) (7,6 g, 31,1 mmol) en THF (20 ml). La solución se calentó hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 h. Después, la solución se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución de ácido acético (4,8 ml, 80 mmol) en THF (20 ml). Después, la solución se calentó a TA y los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (300 ml) y la fase orgánica se lavó 2x, cada vez con salmuera. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.
 10 RMN ^1H (DMSO, 300 MHz) δ 4,63 (s a, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,85-2,63 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 9H), 1,38 (s, 9H).
 CLEM m/z : 153 [grupo M-Boc +H], $t_R = 2,50$ min.

15 El residuo se disolvió en EtOH (150 ml) y se añadió acetato de hidrazina (4,5 g, 47 mmol). La solución se agitó durante 16 h a TA. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 diluido acuoso, después H_2O seguido de salmuera. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, el residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (DCM/ MeOH, gradiente de 0 % al 20 %) para proporcionar el producto intermedio 4 (7,5 g, 90 %) en forma de un aceite.

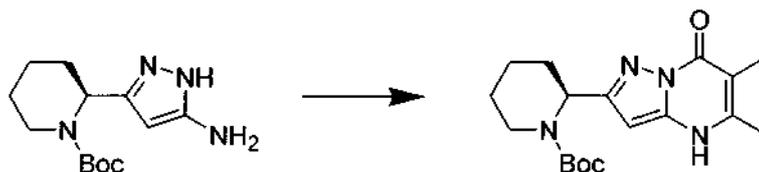
20 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ requerido: 266,34. Encontrado 266,84
 HPLC (min, pureza) $t_R = 2,13$, 100 %
 RMN ^1H (DMSO, 300 MHz) 11,20 (s a, 1 H), 5,09 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,67 (s a, 2H), 3,81 (app d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,72 (app t a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,08 (app d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,39 (s, 9H);
 25 EM (ESI) m/z 267 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,97$ min. (3,5 min método).;
 HPLC (Quiral: Chiralpak AD-H, n-heptano-isopropanol isocrático 70:30). t_R (deseado) = 22,42 min, t_R (enanatiómero del isómero deseado) = 25,67 min; %ee = 93.

Intermedio 4 a través de amida de Weinreb

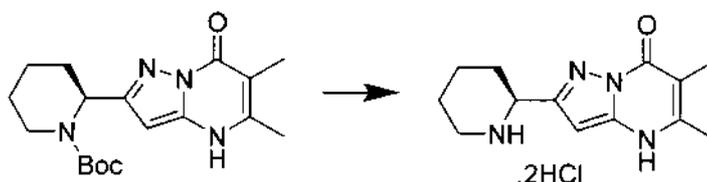
30



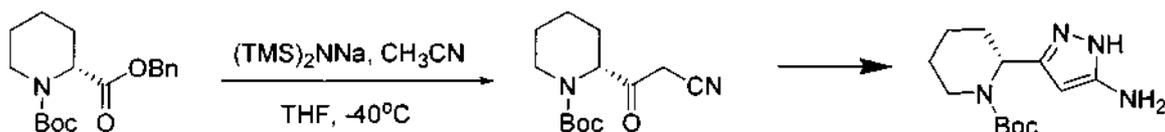
Se enfrió MeCN (3,20 ml, 60,7 mmol) en THF (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en Ar. Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS (1,0 M en THF, 36,8 ml, 36,8 mmol) durante 5 min, tiempo durante el cual se había formado una suspensión de color blanquecino. La suspensión se calentó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 20 min. La suspensión se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se transfirió mediante una cánula al intermedio 3 de la amida de Weinreb (5,02 g, 18,4 mmol) en THF (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min. La suspensión se calentó a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 3 h, tiempo durante el cual la suspensión se volvió una suspensión de color amarillo. La solución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota AcOH (4,2 ml en 10 ml de THF, 73,6 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución se lavó con H_2O (50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar la ciano cetona en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.
 La α -ciano cetona en bruto se usó en la siguiente reacción con acetato de hidrazina para sintetizar el intermedio 4 de la amino pirazol deseada como se ha descrito anteriormente. EM (ESI) m/z 267 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,81$ min.
 HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %- H_2O , modificador de TFA al 0,05 %) $t_R = 3,212$ min (pureza >95 % @ 254 nM).
 45 HPLC (Quiral: Chiralpak AD-H 250 4,6 mm, 5 micrómetro; n-heptano-isopropanol isocrático 70:30) t_R (isómero a, deseado) = 22,35 min, t_R (isómero b) = 25,78 min; $\alpha = 1,15$; %ee = >90 %.

Intermedio 5:

- 5 A una solución del intermedio 4 de pirazol (7,2 g, 27,1 mmol) en ácido acético (100 ml) se le añadió acetoacetato de 2-metilo (3,9 ml, 27,1 mM) y la solución se agitó a 100 °C durante 45 min. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C, y el residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (DCM/ MeOH, gradiente de 0 % a 20 %) para proporcionar el producto intermedio 5 (7,23 g, 77 %) en forma de un aceite.
- 10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,26 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,08 (m, 3H), 1,76 (m, 3H), 1,53-1,28 (m, 14H).
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₈H₂₆N₄O₃ requerido: 346,42. Encontrado 347,07
- HPLC Tr (min), % de pureza: 1,45, 100 %.

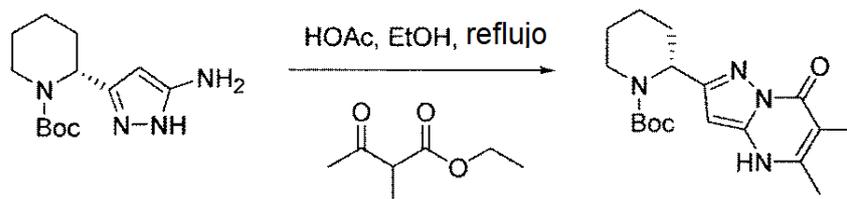
Intermedio 6:

- 15 Una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml, 80 mmol) se le añadió a una mezcla de N-Boc piperidina intermedio 5 (1,12 g, 3,26 mmol) en dioxano anhidro (20 ml), que formó un precipitado de color blanco después de 5-10 minutos. La mezcla de reacción se agitó 65 horas y se concentró a presión reducida para producir el intermedio 6 sin proteger en forma de un sólido de color blanco (1,14 g, 99 %).
- 20 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,67 (s, 1H), 9,43 (m, 1H), 9,30 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,84-1,55 (m, 5H)
- 25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₃H₁₈N₄O requerido: 247,15. Encontrado 247,07

Intermedio 7:

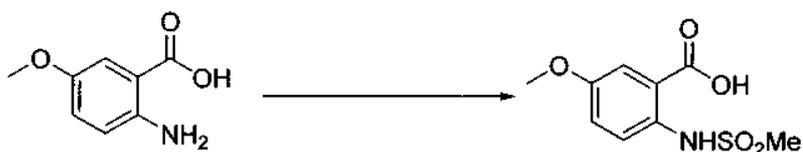
- 30 Se disolvió acetonitrilo anhidro (131 μl, 2,5 mmol) en THF anhidro (2 ml) y se agitó en argón en un baño de hielo seco/acetonitrilo a (-40 °C). Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica 1 N en THF (2 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 45 minutos a -40 °C. Se disolvió el intermedio 1 de éster bencílico del ácido N-Boc-(R)-piperidin-2-carboxílico (319 mg, 1 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se agitó en argón en un baño de hielo seco/acetonitrilo (-40 °C). Después, se añadió gota a gota la anterior mezcla de reacción a la solución de anión.
- 35 Después, la reacción se agitó durante 90 minutos a -40 °C. Se añadió ácido acético (229 μl, 4 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se diluyó con acetato de etilo (cantidad aproximada) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con Combiflash (gradiente lineal de EtOAc al 0-40 % en hexanos) para proporcionar la ciano cetona (68 mg, 26 %).
- 40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,66 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (m, 1H).
- Se disolvió la ciano cetona (68 mg, 0,26 mmol) en etanol (4 ml). Se añadió HOAc (15 μl, 0,26 mmol) y después hidrato de hidrazina (13 μl, 0,26 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash (gradiente lineal de MeOH al 0-10 % en EtOAc) para proporcionar el intermedio 7 (42 mg, 71 %).
- 45 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,41 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,40 (m, 1H)
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ 266,9

50

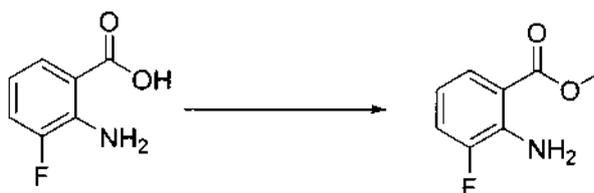
Intermedio 8

- 5 Se disolvió el intermedio 7 de amino-pirazol 7 (42 mg, 0,185 mmol) en EtOH (5 ml). Se añadió HOAc (32 μ l, 0,555 mmol) y ceto éster (24 μ l, 0,185 mmol). Se agitó a reflujo durante 2 h. Se añadió más HOAc (21 μ l, 2equiv.) y ceto éster (4,8 μ l, 0,2equiv.). Se agitó a reflujo durante 3 h. Se concentró a presión reducida. Se purificó con Combiflash (gradiente lineal de MeOH al 0-10 % en EtOAc) para proporcionar el intermedio 8 (41 mg, 64 %).
 CLEM m/z $[M+H]^+$ 346,9

10

Intermedio 9

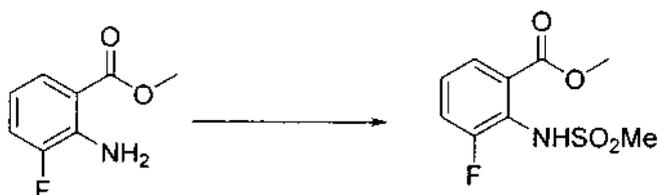
- 15 A una mezcla de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (350 mg, 2,10 mmol) en 3,5 ml de agua, se le añadió Na_2CO_3 (344 mg, 3,25 mmol), lentamente formando una solución. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,18 ml, 2,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. después, la mezcla de reacción se inactivó con 3,5 ml de HCl 1 N (ac.), formando un precipitado, y se filtró, lavándose con HCl 1 N (ac.). El secado al vacío durante 2 horas produjo el intermedio 9 (453 mg, 88 %) en forma de un líquido de color rosa púrpura.
 20 RMN ^1H (DMSO, 300 MHz): δ 10,12 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,05 (s, 3H)
 CLEM m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ requerido: 246,05. Encontrado 246,12

Intermedio 10.

25

- Una solución de ácido 2-amino-3-fluorobenzoico (559 mg, 3,62 mmol) y 1,7 ml de H_2SO_4 concentrado en 11 ml de metanol anhidro se calentó durante 66 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró metanol a presión reducida. El residuo se recogió en 30 ml de agua y se añadió a un embudo de decantación. Se añadió lentamente carbonato sódico sólido hasta que cesó el desprendimiento de gas (pH 9-10). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de NaHCO_3 sat. (ac.) y 100 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (acetato de etilo al 5 % en hexanos) produjo el intermedio 10 (491 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 35 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,66-7,63(m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 5,40 (s a, 2H), 3,89 (s, 3H),
 CLEM m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_2$ requerido: 170,05. Encontrado 170,10

Intermedio 11.

40

- A una mezcla de 2-amino-3-fluorobenzoato de metilo (intermedio 10) (334 mg, 1,97 mmol) y piridina (0,41 ml,

4,95 mmol) en 5,5 ml de diclorometano a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,40 ml, 4,95 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La HPLC indicaba una conversión ~48 % al producto deseado. Después se añadieron piridina (0,55 ml) y 0,50 ml de cloruro de metanosulfonilo (aproximadamente 6,8 mmol de cada uno) a temperatura ambiente. Después de un total de 40 horas, la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de HCl 1 N. Después de 5 minutos de agitación, la mezcla se vertió en 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de HCl 1 N (ac.) y 100 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (acetato de etilo al 15-50 % a Hexanos) produjo el intermedio 11 (360 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,79 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 7,21 3,35 (s, 3H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₉H₁₀FNO₄S requerido: 248,03. Encontrado 248,08

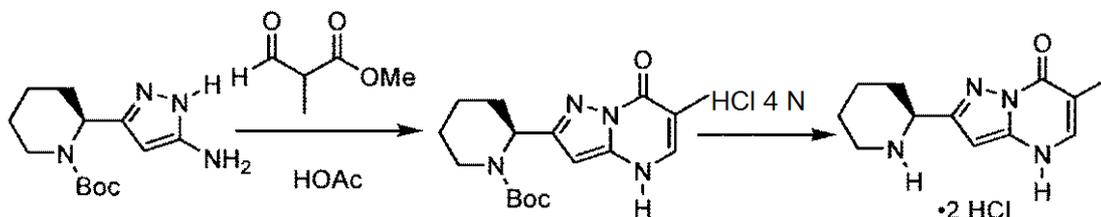
Intermedio 12



Una solución de NaOH en agua (2,85 M, 3 ml, 8,55 mmol) se añadió a una solución de 3-fluoro-2-(metil-sulfonamido)benzoato de metilo (intermedio 11) en 8,5 ml de THF con fuerte agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se acidificó con 15 ml de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 80 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio 12 en forma de un sólido de color blanco (284 mg, 91 %). RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 3,15 (s, 3 H)

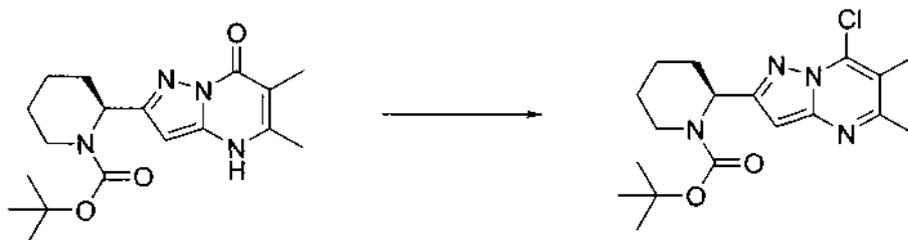
CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₉H₁₀FNO₄S requerido: 234,02. Encontrado 234,09

Intermedio 13.



El intermedio 4 (330 mg, 1,2 mmol) en EtOH (12 ml) se trató con 2-metil-3-oxopropanoato de metilo (433 mg, 3,7 mmol) y HOAc (710 µl, 12,4 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (40 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto intermedio en forma de un sólido de color blanco en bruto. El intermedio en bruto compuesto se trató con HCl 4 N/dioxanos (5 ml) y se agitó 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar el intermedio 13 (395 mg, >100 %) en forma de un sólido de color blanquecino en bruto.

Intermedio 14.



El intermedio 5 (0,3 g, 0,867 mmol) y DMAP (0,117 g, 0,958 mmol) se disolvieron en piridina anhidra (15 ml) y se colocaron en nitrógeno con agitación. Se añadió POCl₃ puro (0,567 ml, 6,07 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se controló por CL/EM. Cuando se completó en aproximadamente 2 horas, la reacción se

enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió de nuevo en 200 ml de DCM y se lavó con 200 ml de agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄ (anh), se filtró y después se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo (25 %) en hexanos para eluir al intermedio **14** (0,234 g, 0,643 mmol, 74 %)

5 RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 1,45 (m, 11H), 1,64 (m, 2H), 1,87 (m 1H), 2,39 (m 4H), 2,55 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 4,04 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,39 (s, 1H).

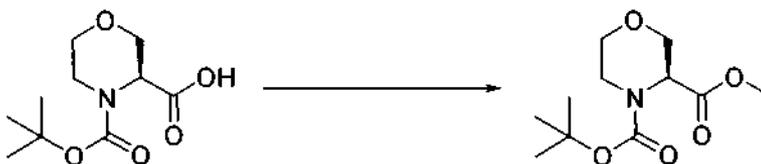
Intermedio 15:



El intermedio de partida **14** (0,06 g, 0,165 mmol), junto con acetato sódico (0,027 g, 0,330 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (10 ml). Se añadió Pd/C sólido (5 % en peso) (0,030 g) y la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno durante 20 minutos. el catalizador se retiró por filtración usando un filtro de jeringa de 40 micrómetros. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en DCM y se cargó en una columna de gel de sílice. El intermedio **15** se eluyó con un gradiente de 0 al 50 % de EtOAc en hexanos. (Rendimiento ~ 40 mg, 0,121 mmol, 73 %).

15 RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 1,45 (m, 11H), 1,64 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 4,02 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

Intermedio 16:



25 Se disolvió éster *4-terc*-butílico del ácido *S*-morfolin-3,4-dicarboxílico (463 mg, 2 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió carbonato sódico (318 mg, 3 mmol) en una porción. Se añadió yodometano (137 µl, 2,2 mmol). Se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el intermedio **16** en forma de un aceite claro incoloro (474 mg, 96 % en bruto)

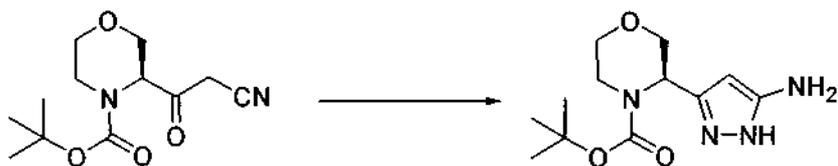
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,60-4,25 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 5H), 3,60-3,20 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 9H).

Intermedio 17:

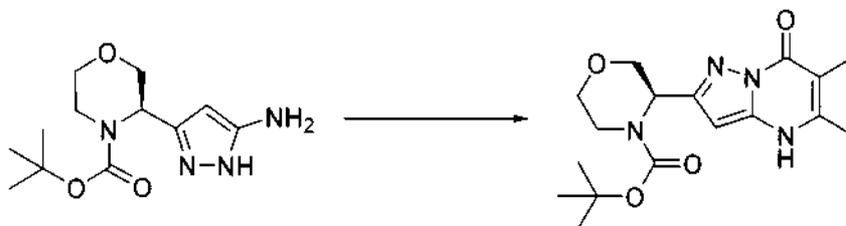


Se añadió acetonitrilo anhidro (254 µl, 4,82 mmol) a THF anhidro (2 ml) y se agitó en Argón en un baño de hielo seco/acetonitrilo (-40 °C). Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica 1 N en THF (3,86 ml, 3,86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 60 minutos. Se disolvió el intermedio **16** (474 mg, 1,93 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se agitó en Argón en un baño de hielo seco/acetonitrilo (-40 °C). Después, se añadió gota a gota la mezcla de reacción a la solución. Después, la reacción se agitó durante 5 h en las mismas condiciones. Se añadió ácido acético (442 µl, 7,72 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna Combiflash sobre gel de sílice (gradiente lineal de 0-40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio **17** (200 mg, 40 %)

45 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,58 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95-3,66 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Intermedio 18:

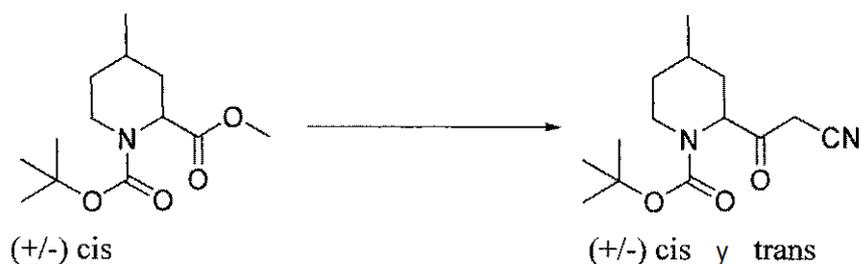
- 5 Se disolvió el intermedio 17 (200 mg, 0,78 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió HOAc (134 μ l, 2,36 mmol) y después hidrato de hidrazina (175 μ l, 2,36 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró a presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna sobre gel de sílice Combiflash (gradiente lineal de 0-10 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar el intermedio **18** (128 mg, 62 %).
- 10 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,66 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).
CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,9

Intermedio 19:

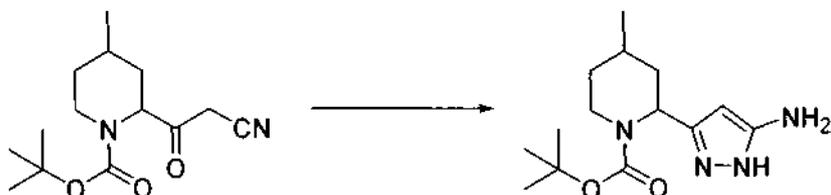
- 20 Se disolvió el intermedio **18** (128 mg, 0,48 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió HOAc (274 μ l, 4,8 mmol) y acetoacetato de etil-2-metilo (230 μ l, 1,43 mmol). Se agitó a reflujo durante 4 h. Se concentró a presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna sobre gel de sílice Combiflash (gradiente lineal de 0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar el intermedio **19** (156 mg, 93 %).
- 25 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,26 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).
CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,9

Intermedio 20:

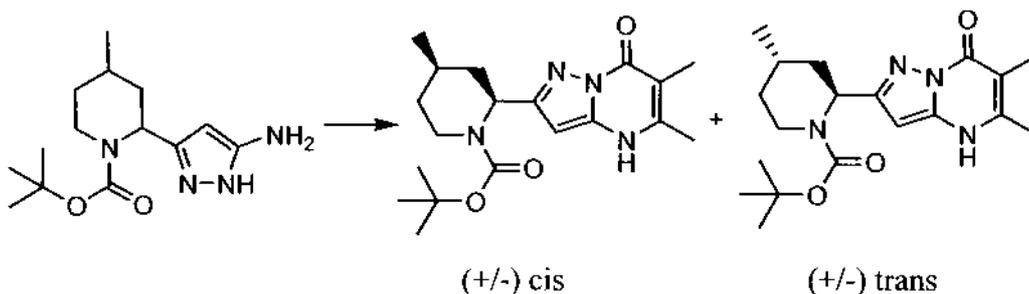
- 35 Se disolvió ácido (+,-) *cis* Boc-4-metil pipercolínico (468 mg, 2 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió carbonato sódico (318 mg, 3 mmol) en una porción. Se añadió yodometano (137 μ l, 2,2 mmol). Se agitó durante 16 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar la mezcla de isómeros *cis*, intermedio **20** en forma de un aceite claro incoloro (443 mg, 86 %). El material se usó sin purificación adicional.
- 40 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4,34 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,35 (m, 2H), 1,97-1,74 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Intermedio 21:

- 5 Se disolvió acetonitrilo anhidro (226 μ l, 4,3 mmol) en THF anhidro (4 ml) y se agitó en Argón en un baño de hielo seco/acetonitrilo (-40 °C). Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica 1 N en THF (3,44 ml, 3,44 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h. Se disolvió el intermedio **20** (443 mg, 1,72 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se agitó en Argón en un baño de hielo seco/acetonitrilo (-40 °C). Después, se añadió gota a gota la mezcla de reacción anterior a la solución. Después, la reacción se agitó durante 3 h en las mismas condiciones. Se añadió ácido acético (394 μ l, 6,88 mmol) y se agitó durante 60 minutos. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna sobre gel de sílice Combiflash (gradiente lineal de 0-40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio **21** en forma de una mezcla de isómeros (+/-) cis y (+/-) trans (340 mg, 74 %).
- 10
- 15 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,90-3,71 (m, 2H), 3,37(m, 1H), 2,97 (m, 1H), 1,97-1,56 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (m, 2H), 1,01-0,94 (m, 3H).

Intermedio 22:

- Se disolvió la mezcla de isómeros del intermedio **21** (340 mg, 1,27 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió HOAc (219 μ l, 3,83 mmol) y después hidrato de hidrazina (286 μ l, 3,83 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró a presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna sobre gel de sílice Combiflash (gradiente lineal de 0-10 % de MeOH en MeOH) para proporcionar el intermedio **22** en forma de una mezcla de todos los estereoisómeros (179 mg, 50 %).
- 25
- 30 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,48 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,22(m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,48-1,27 (m, 11H), 1,00-0,92 (m, 3H).
CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280,9

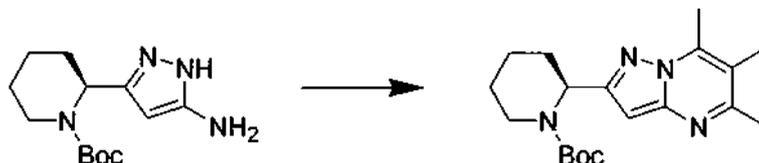
Intermedio 23 y 24:

- Se disolvió el intermedio **22** (179 mg, 0,638 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió HOAc (365 μ l, 6,38 mmol) y acetoacetato de etil-2-metilo (307 μ l, 1,95 mmol). Se agitó a reflujo durante 4 h. Se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep C_{18} para dar los productos intermedio (+,-) **23** en forma del producto principal y el intermedio (+,-) **24** (23 cis- 89 mg, 24 trans-47 mg, 59 % total).
- 40

El intermedio **23** (+,-) cis: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,02 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,66-3,44 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,26-1,8 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,31 (m, 1H), 0,94 (m, 3H). Intermedio **24** (+/-) trans: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,82 (s, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,60-1,25 (m, 12H), 1,09 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

5 CLEM *m/z* [M+H]⁺ 360,9

Intermedio 25:



10

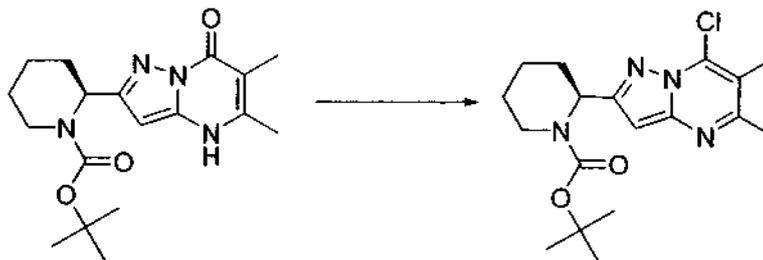
A una solución del intermedio **4** de pirazol (0,5 g, 2,2 mM) en ácido acético (5 ml) se le añadió 3-metilpentano-2,4-diona (0,25 g, 2,2 mM) y la solución se agitó a 90 °C durante 30 min. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C, y el residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (DCM/ MeOH, gradiente de 0 % al 10 %) para proporcionar el producto intermedio **25** (0,353 g, 47 %) en forma de un aceite viscoso.

15 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 6,31 (s 1H), 5,58 (s 1H), 4,06 (d, J = 12,8, 1H), 2,92 (m 1H), 2,79 (m 3H), 2,58 (s, 3H), 2,52 (m 1H), 2,30 (s 3H), 1,91 (m 1H), 1,57-1,40 (m, 12H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₉H₂₈N₄O₂ requerido: 344,45. Encontrado 345,20

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,96, 95 %.

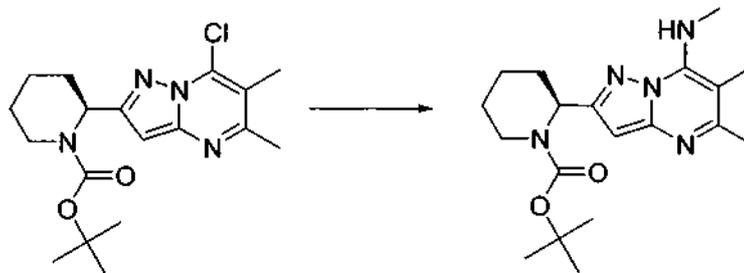
20 **Intermedio 26:**



25 El intermedio **5** (0,3 g, 0,867 mmol) y DMAP (0,117 g, 0,958 mmol) se disolvieron en piridina anhidra (15 ml) y se colocaron en nitrógeno con agitación. Se añadió POCl₃ puro (0,567 ml, 6,07 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se controló por CL/EM. Cuando se completó en aproximadamente 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió de nuevo en 200 ml de DCM y se lavó con 200 ml de agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(anh), se filtró y después se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo (25 %) en hexanos para eluir al intermedio **26** (0,234 g, 0,643 mmol, 74 %).

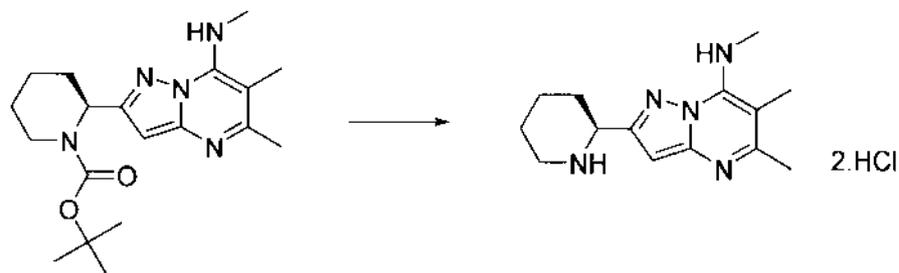
30 RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 1,45 (m, 11H) 1,64 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 4,04 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,39 (s, 1H).

35 **Intermedio 27.**

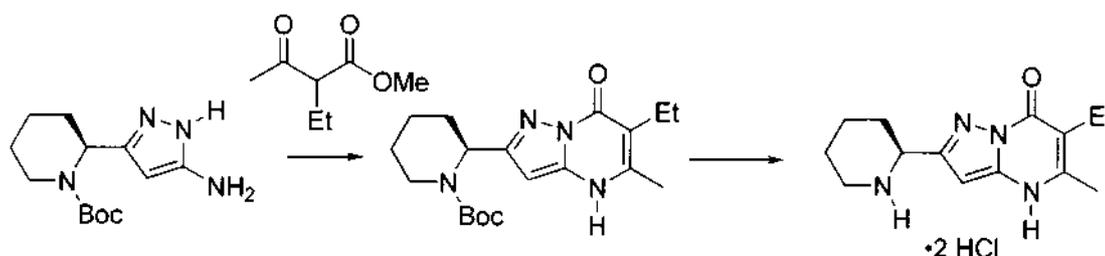


40 El intermedio **26** (0,110 g, 0,301 mmol), se disolvió en 5 ml de 1,4-dioxano. Se añadió metil amina (40 % en agua) (2 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en DCM y se cargó en una columna de gel de sílice. El producto, el intermedio **27**, se eluyó con un gradiente de 0 al 80 % de EtOAc en hexanos (98 mg, 0,272 mmol, 90 %).

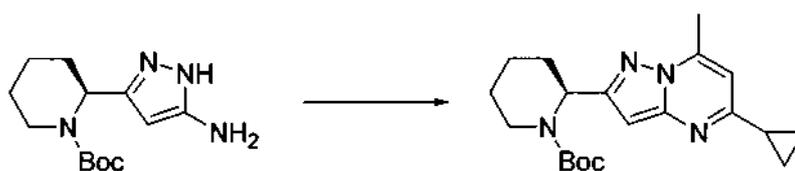
RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 1,45 (m, 11H), 1,60 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 3,35 (d, 3H), 4,01 (d, 1H), 5,49 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,29 (s a, 1H).

Intermedio 28.

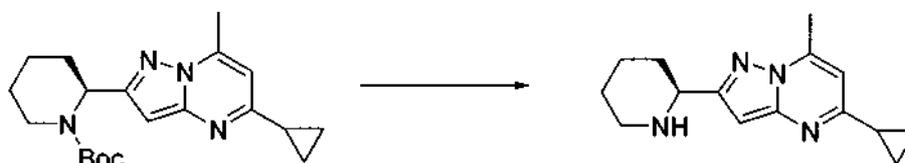
- 5 El intermedio **27** (0,10 g, 0,28 mmol), se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (6 ml). Con agitación en nitrógeno, se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente mientras se controlaba por CL/EM. Cuando la reacción se completó, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El producto, intermedio **28** se desarrolló sin purificación adicional después de caracterizarse por CL/EM (Rendimiento ~ 73 mg, 0,28 mmol, 100 %).
- 10 CLEM m/z $[M+H]^+$ 261

Intermedio 29.

- 15 El intermedio **4** (292 mg, 1,1 mmol) en EtOH (11 ml) se trató con 2-etil-3-oxobutanoato de metilo (471 μ l, 3,3 mmol) y HOAc (629 μ l, 11,0 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (40 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio pirazolopirimidona en forma de un sólido de color blanco (328 mg, 82 %). Después, el intermedio se trató con HCl 4 N/dioxanos (5 ml) y se agitó 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar el intermedio **29** (395 mg, >100 %) en forma de un sólido de color blanquecino en bruto.
- 20

Intermedio 30.

- 25 A una solución del intermedio **4** de pirazol (3,22 g, 12,08 mM) en ácido acético (25 ml) se le añadió 1-ciclopropil-1,3-butanodiona (2,28 g, 18,13 mM) y la solución se agitó a 120 °C durante 30 min. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C, y el residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (Hexano/EtOAc, gradiente de 0 % al 50 %) para proporcionar el intermedio **30** (1,72 g, 26 %).
- 30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,44 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,14-1,85 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,13-1,02 (m, 6H).
CLEM m/z $[M+H]^+$ C₂₀H₂₈N₄O₂ requerido: 357,46. Encontrado 357,13

Intermedio 31.

El intermedio **30** (0,60 g, 1,68 mmol), se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (6 ml). Con agitación en nitrógeno, se añadió

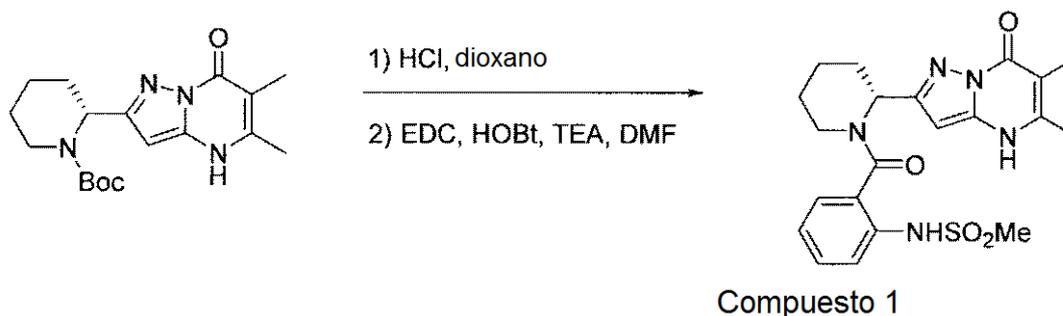
HCl 4 N en dioxano (3 ml) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente mientras se controlaba por CL/EM. Cuando la reacción se completó, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El producto, intermedio **31** se desarrolló sin purificación adicional (Rendimiento 0,55 g, 100 %).

RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz): δ 6,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,64 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,52-3,51 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,86 (s 3H), 2,40-2,02 (m, 2H), 2,26-1,81 (m, 5H), 1,41-1,30 (m, 4H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₅H₂₀N₄ requerido: 257,35. Encontrado 257,15

HPLC Tr (min), % de pureza: 1,65, 98 %.

Compuesto 1



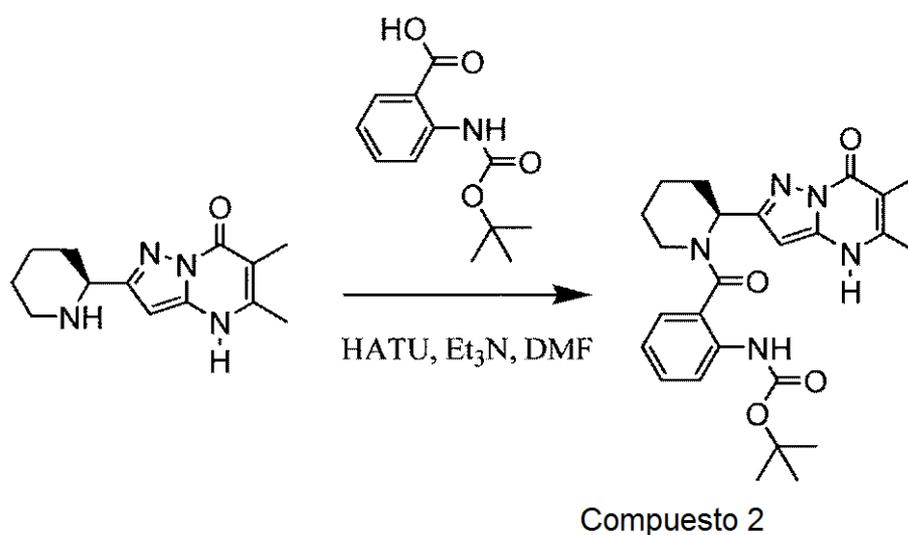
Se disolvió el material boc **8** (41 mg, 0,12 mmol) en MeOH (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida. Se secó a alto vacío. Se disolvió el material en DMF anhidra y tomó la mitad de volumen (17 mg, 0,059 mmol) para la siguiente reacción. Se añadió a una mezcla de EDC (12,5 µl, 0,071 mmol), HOBT (9 mg, 0,059 mmol) y sulfonamida de ácido benzoico (13 mg, 0,059 mmol) en DMF anhidra (500 µl). Se agitó durante 15 min. Se añadió TEA (21 µl, 0,148 mmol) y se agitó durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con Combiflash (gradiente lineal de 0-10 % de MeOH en DCM).

La purificación final con HPLC Prep para producir el compuesto 1 (3,6 mg, 14 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,52-7,30 (m, 4H), 6,09 (s a, 1H), 3,58-3,30 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 4H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ 444,1

Compuesto 2



A una solución de ácido boc-2-aminobenzoico (75 mg, 0,32 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió HATU (137 mg, 0,36 mmol) la solución se agitó en N₂ a TA durante 10 min. A la solución anterior se le añadió el intermedio **6** (60 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente de

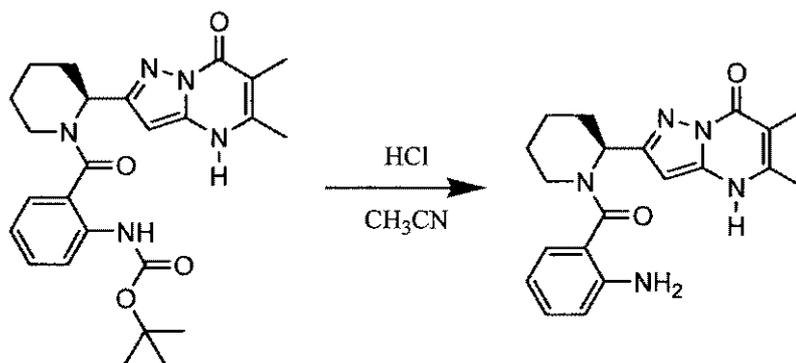
0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto 2 (91 mg, 80 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

RMN ^1H (CD_3CN , 300 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,10 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

5 CLEM m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ requerido: 464,54. Encontrado 464,34

HPLC Tr (min), % de pureza: 1,83, 98 %

Compuesto 3



Compuesto 3

10

A una solución del compuesto 2 (420 mg) en CH_3CN (10 ml) se le añadió HCl 2 N (5 ml). La solución se agitó a TA durante una noche. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H_2O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto 3 (330 mg, 100 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

15

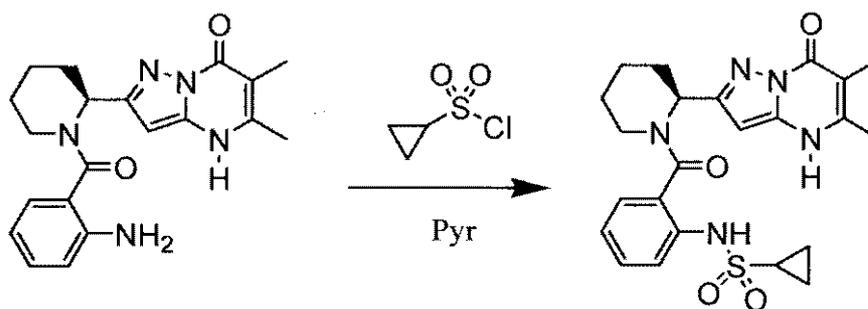
RMN ^1H (CD_3CN , 300 MHz): δ 12,16 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (mc, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,96 (mc, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,75-1,48 (m, 6H),

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ requerido: 366,43. Encontrado 366,54

HPLC Tr (min), % de pureza: 1,72, 98 %

20

Compuesto 4



Compuesto 4

25 A una solución del compuesto 3 (25 mg, 0,068 mmol) en piridina (1,0 ml) se le añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (96 mg, 0,68 mmol) a -10 °C. La temperatura se elevó lentamente a TA y se agitó durante una noche. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H_2O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto 4 (29 mg, 90 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

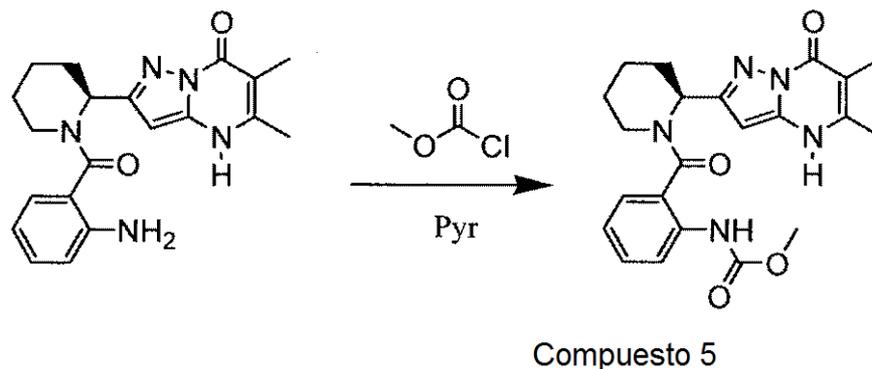
30

RMN ^1H (CD_3CN , 300 MHz): δ 12,07 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,44 (me, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,70 (me, 5H), 2,87 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,62-.50 (me, 4H), 0,92 (me, 4H).

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ requerido: 470,56. Encontrado 470,07

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,29, 98 %

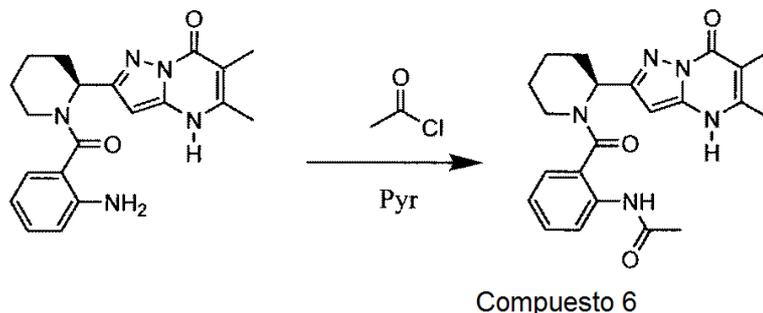
35

Compuesto 5

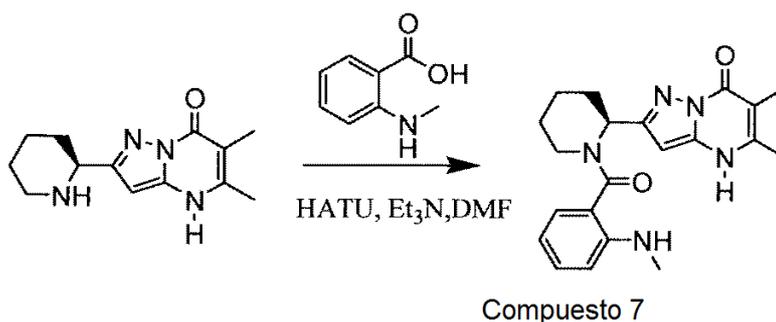
- 5 A una solución del compuesto **3** (8 mg, 0,022 mmol) en piridina (1,0 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **5** (9 mg, 97 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.
- 10 RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 9,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,30 (m, 5H), 2,32 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,71-1,56 (m, 4H).
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₅N₅O₄ requerido: 424,47. Encontrado 423,96
- HPLC Tr (min), % de pureza: 2,03, 98 %

Compuesto 6

15



- 20 A una solución del compuesto **3** (10 mg, 0,028 mmol) en piridina (1,0 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **6** (10 mg, 91 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.
- RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 7,32 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,56 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,30 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,79-1,53 (m, 6H).
- 25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₅N₅O₄ requerido: 408,47. Encontrado 408,85
- HPLC Tr (min), % de pureza: 1,92, 98 %

Compuesto 7

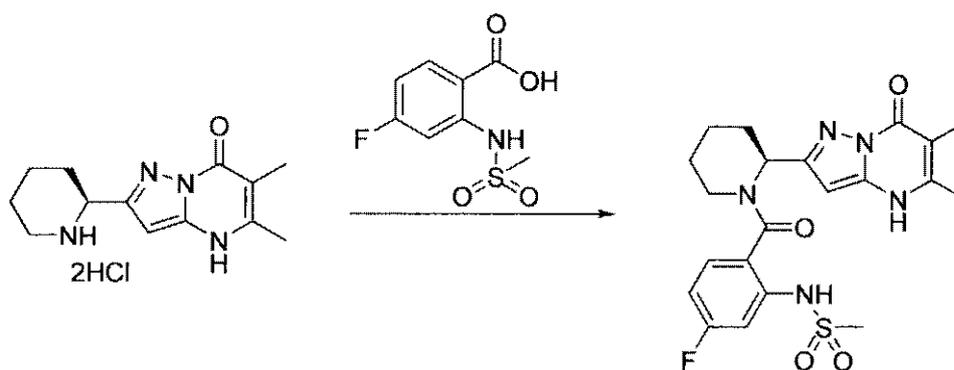
A una solución de ácido 2-metilaminobenzoico (34 mg, 0,23 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió HATU (92 mg, 0,24 mmol) la solución se agitó en N₂ a TA durante 10 min. A la solución anterior se le añadió el intermedio **6** (28 mg, 0,11 mmol) y Et₃N (0,03 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **7** (16 mg, 37 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,15 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,86 (me, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,63-1,32 (m, 6H).

CLEM *m/z* [M-H]⁺ C₂₁H₂₅N₅O₂ requerido: 380,46. Encontrado 380,28

HPLC Tr (min), % de pureza: 1,92, 98 %

Compuesto 8

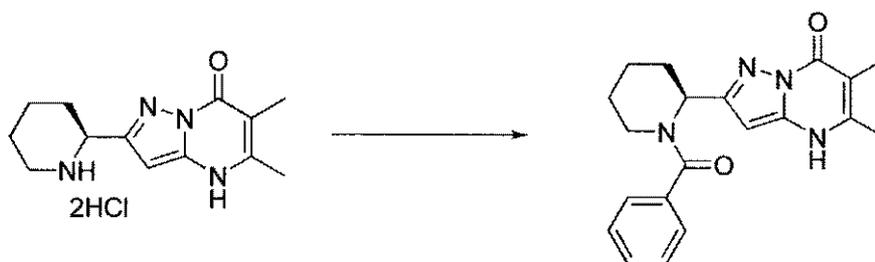


Compuesto 8

Se añadió HATU (237,1 mg, 0,624 mmol) a una solución de ácido 4-fluoro-2-(metilsulfonamido)benzoico (127,1 mg, 0,548 mmol) en 5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 15 min de agitación, se añadió el intermedio **6** (133,2 mg, 0,418 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 50 ml de H₂O y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Metanol al 0-10 % en diclorometano) y después HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **8** (143 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,44 (m, 2H) CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₄FN₅O₄S requerido: 462,15. Encontrado 462,10

Compuesto 9



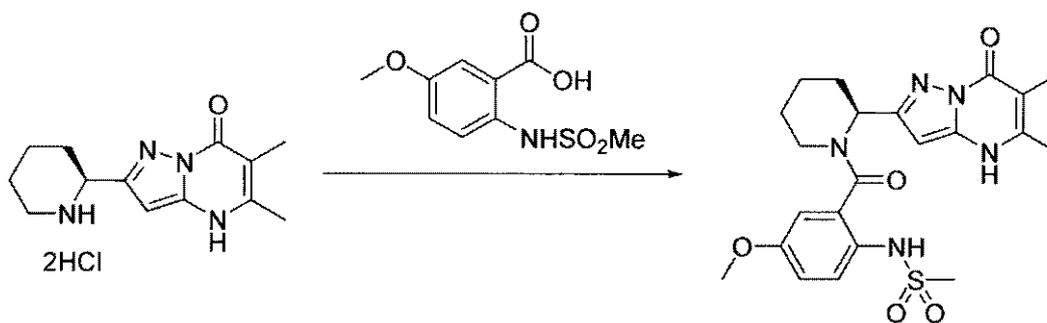
Compuesto 9

A una mezcla del intermedio **6** (128,1 mg, 0,401 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ anhidro en argón se le añadió trietilamina (0,20 ml, 1,44 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos de agitación, cloruro de benzoilo (0,050 ml, 0,442 mmol) se añadió lentamente y la solución se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con 3 ml de agua con agitación. Después de 10 min, la mezcla de reacción se recogió en 35 ml de acetato de etilo, se vertió en 20 ml de agua y se separó. Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con 30 ml de HCl (ac.) 1 N, 30 ml de NaHCO₃(ac.) saturado, 30 ml de salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Metanol al 2-10 % en diclorometano) y después HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el

- 5 compuesto **9** (35 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 12,01 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,61 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,55 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,90-1,55 (m, 4H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₀H₂₂N₄O₂ requerido: 351,17. Encontrado 351,12
 HPLC Tr (min), % de pureza: 17,3, 97 %

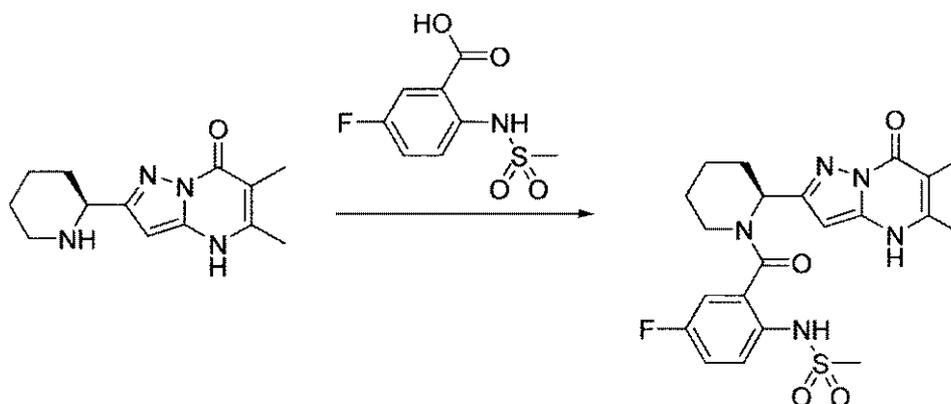
10

Compuesto 10

Compuesto 10

- 15 Se añadió HATU (230,1 mg, 0,605 mmol) a una solución de ácido 5-metoxi-2-(metilsulfonamido)benzoico (intermedio **9**) (129,2 mg, 0,527 mmol) en 4 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 15 min de agitación, se añadió el intermedio **6** (128,4 mg, 0,403 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,20 ml, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 40 ml de H₂O y se extrajo tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 80 ml de salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Metanol al 0-10 % en diclorometano) y después HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **10** (56 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,70-1,25 (m, 3H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₅O₅S requerido: 474,17. Encontrado 474,04
 HPLC Tr (min), % de pureza: 17,3, 99 %

30 **Compuesto 11**

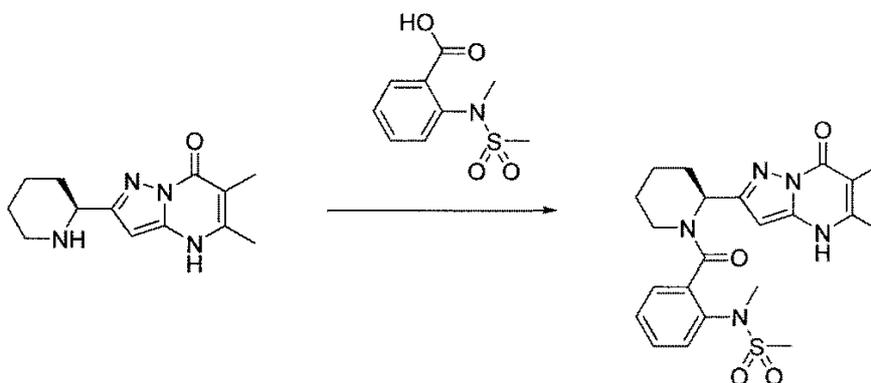
Compuesto 11

Se añadió HATU (105,8 mg, 0,278 mmol) a una solución de ácido 5-fluoro-2-(metilsulfonamido)benzoico (57,1 mg,

0,246 mmol) en 3 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 15 min de agitación, se añadió el intermedio 6 (44,8 mg, 0,182 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,040 ml, 0,288 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en una mezcla de 40 ml de agua/salmuera 1:1 y se extrajo tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de 1:1 agua/salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Metanol al 0-10 % en diclorometano) y después HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto 11 (61 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,67 (s a, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,70-1,25 (m, 3H) CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₄FN₅O₄S requerido: 462,15. Encontrado 462,04
HPLC Tr (min), % de pureza: 18,0, 99,7 %

15 Compuesto 12

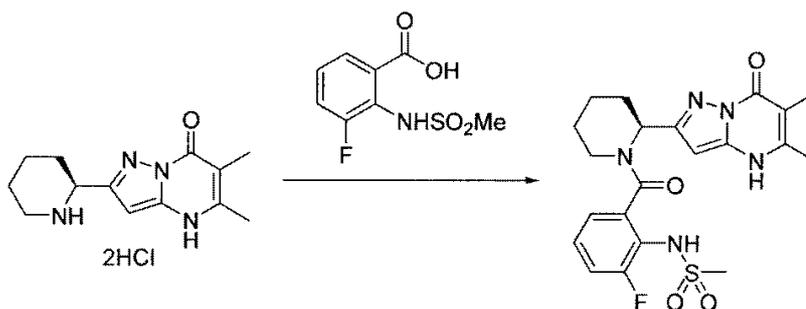


Compuesto 12

Se añadió HATU (114,9 mg, 0,302 mmol) a una solución de ácido 2-(N-metilmetsulfonamido)benzoico (61,1 mg, 0,268 mmol) en 4 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 15 min de agitación, se añadió el intermedio 6 (49,5 mg, 0,201 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,042 ml, 0,300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 40 ml de H₂O y se extrajo tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 80 ml de agua/salmuera 1:1, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Metanol al 0-10 % en diclorometano) y después HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto 12 (34,2 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,51-7,34 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,53 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,59 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 4H) CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₅O₄S requerido: 458,18. Encontrado 458,03
HPLC Tr (min), % de pureza: 17,3, 96 %

35 Compuesto 13



Compuesto 13

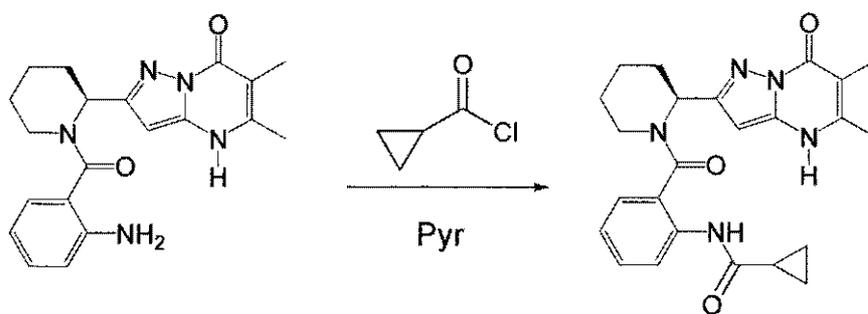
Se añadió HATU (180 mg, 0,473 mmol) a una solución de ácido 3-fluoro-2-(metilsulfonamido)benzoico (Intermedio **12**) (95,3 mg, 0,409 mmol) en 4,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 20 min de agitación, se añadió el intermedio **6** (99,9 mg, 0,313 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,15 ml, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 40 ml de H₂O:salmuera 3:1 y se extrajo tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua y 30 ml de salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Metanol al 0-10 % en diclorometano) y después HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **13** (61 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,24 (m, 1H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₄FN₅O₄S requerido: 462,15. Encontrado 462,09

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,08, 99 %

Compuesto 14



Compuesto 14

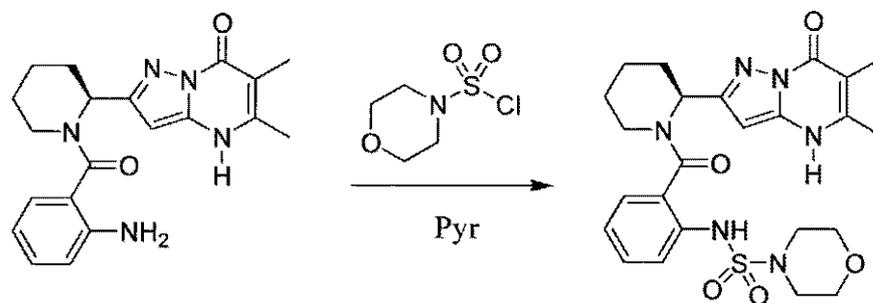
A una solución del compuesto **3** (6 mg, 0,016 mmol) en piridina (1,0 ml) se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (17 mg, 0,16 mmol) a TA. La reacción se completó en 5 min. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **14** (5 mg, 71 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 10,22 (s, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,78-6,43 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 2,82 (me, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,37-2,15 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,35-1,30 (me, 5H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₇N₅O₃ requerido: 434,50. Encontrado 433,98

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,19, 98 %

Compuesto 15



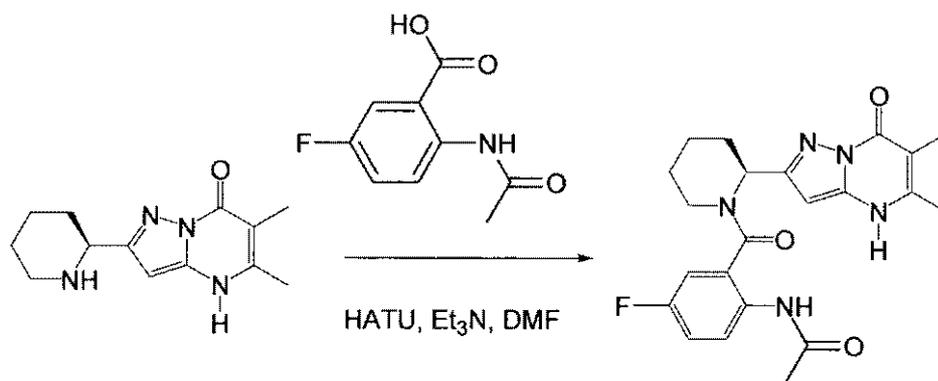
Compuesto 15

A una solución del compuesto **3** (13 mg, 0,036 mmol) en piridina (1,0 ml) se le añadió cloruro de 4-morfolinsulfonilo (67 mg, 0,36 mmol) a TA. La reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **15** (12 mg, 67 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 9,84 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,98 (s, 1H),

3,60 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,32-2,30 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,75-1,64 (me, 5H).
 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{30}N_6O_5S$ requerido: 515,60. Encontrado 515,04
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,23, 98 %

5 **Compuesto 16**

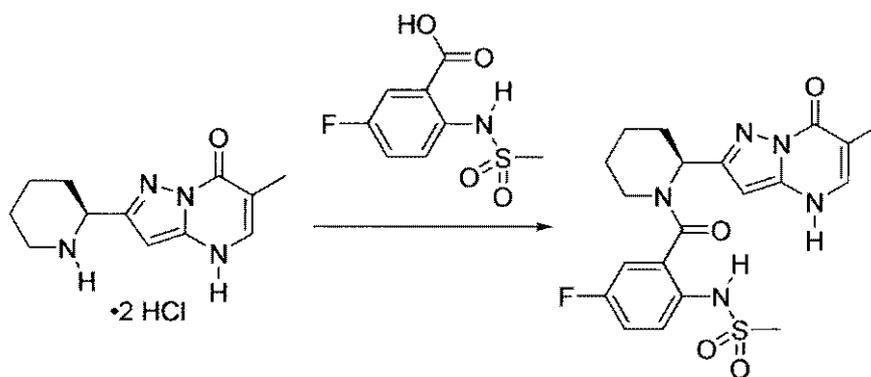


Compuesto 16

A una solución de ácido 2-acetimido-5-fluorobenzoico (63 mg, 0,32 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió HATU (134 mg, 0,35 mmol) la solución se agitó en N_2 a TA durante 10 min. A la solución anterior se le añadió el intermedio **6** (40 mg, 0,16 mmol) y Et_3N (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H_2O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **16** (5 mg, 7 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

15 RMN 1H (CD_3CN , 300 MHz): δ 12,21 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,32-3,30 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,60-1,43 (mc, 5H).
 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}FN_5O_3$ requerido: 426,46. Encontrado 426,01
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,14, 98 %

20 **Compuesto 17**



Compuesto 17

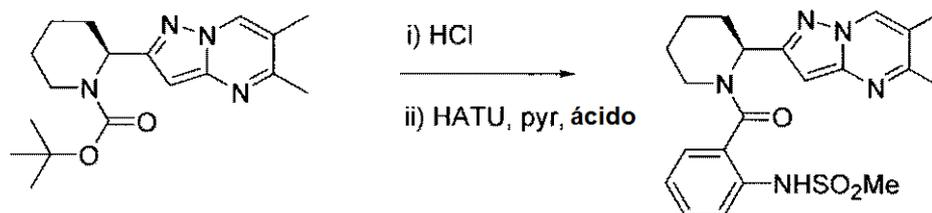
Se añadió HATU (707 mg, 0,186 mmol) a una solución de ácido 5-fluoro-2-(metilsulfonamido)benzoico (376 mg, 0,161 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó 15 min. Se añadieron el intermedio **13** (395 mg, 1,24 mmol) y trietilamina (865 μ l, 6,20 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La purificación a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (80 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, MeOH al 0-10 %/ CH_2Cl_2) seguido por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el Compuesto **17** (23,6 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA).

30 RMN 1H (CD_3OD , 300 MHz) 7,49 (m, 1 H), 7,24 (m, 2H), 6,05 (m a, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,43 (m a, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (m a, 5H);

CLEM m/z $[M+H]^+$ 448;

35 HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %- H_2O , modificador de TFA al 0,05 %) $t_R = 3,854$ min (pureza >95 % @

254 nM).

Compuesto 18**Compuesto 18**

5

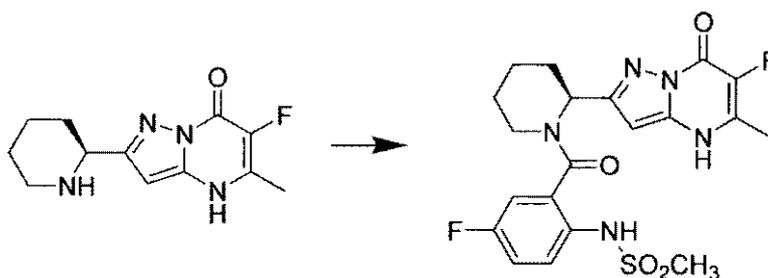
El material de partida del intermedio **15** (0,04 g, 0,121 mmol), se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (2 ml). Con agitación en nitrógeno, se añadió HCl 4 N en dioxano (4 ml) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente mientras se controlaba por CL/EM. Cuando la reacción se completó, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para proporcionar un residuo que después se disolvió en DMF (3 ml). (Rendimiento ~ 28 mg, 0,121 mmol, 100 %). EM: [232, M+¹]. En un recipiente de reacción separado, metanosulfamida del ácido O-benzoico (0,039 g, 0,183 mmol), HATU(0,116 g, 0,305 mmol) y piridina (29 ul, 0,366 mmol), se disolvieron en DMF anhidra (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas para activar el ácido. Cuando la activación se completó aproximadamente al 80 % por CL/EM (2 h) se añadieron la solución de piperidina en DMF (0,028 g, 0,121 mmol), junto con DIPEA (86ul, 0,488 mmol). La reacción se agitó durante una noche mientras se controlaba por CL/EM. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (5 x 100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en DCM y se sometió a columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 a 10 % de MeOH para proporcionar el compuesto **18**: DCM. (Rendimiento ~ 32,45 mg, 0,076 mmol, 62 %).

10

15

20

RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 1,50 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 6,22-6,46 (m, 1H), 7,25-7,70 (m, 4H), 8,80-9,00 (m, 1H).

Compuesto 19**Compuesto 19**

25

El material de partida de piperidina se adquirió de Asinex Ltd.. Usando el método general anterior para el compuesto **11**, 0,035 g (19 %) se obtuvo un polvo incoloro del compuesto **19**.

30

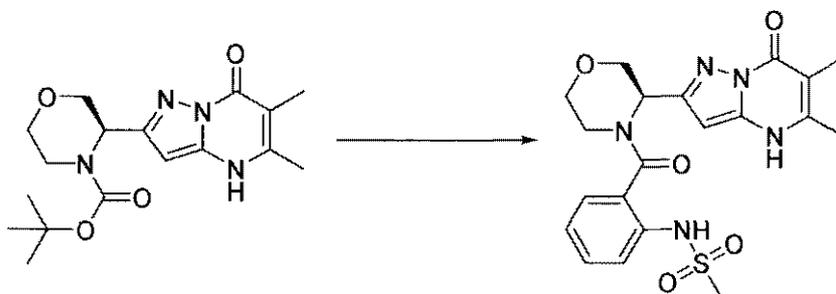
RMN ¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 5,88 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,33 (s, a, 1H), 3,28 (s, a, 1H), 3,26 (s, a, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,4-1,4 (m, 4H).

RMN ¹⁹F (CH₃CN, 400 MHz): δ -75,97

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₀H₂₁F₂N₅O₄S requerido: 465,47. Encontrado 466,03

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,09, 100 %.

35

Compuesto 20: N-[2-[3-(5,6-Dimetil-7-oxo-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-morfolina-4-carbonil]-fenil]-metanosulfonamida**Compuesto 20**

5

Se disolvió el intermedio **19** (77 mg, 0,22 mmol) en MeOH (0,5 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml) y se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida. Se secó a alto vacío. Se mezcló ácido 2-metanosulfonilamino-benzoico (72 mg, 0,335 mmol) con HATU (127 mg, 0,335 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (2 ml). Se agitó durante 30 minutos. Se disolvió clorhidrato de 5,6-dimetil-2-morfolin-3-il-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona en DMF anhidra (2 ml) y se añadió a la reacción. Se añadió trietilamina (92 μ l, 0,66 mmol) y se agitó durante 12 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna sobre gel de sílice Combiflash (gradiente lineal de 0-10 % de MeOH en DCM). LA purificación final con HPLC Prep C₁₈ para proporcionar el compuesto **20** (41 mg, 42 %).

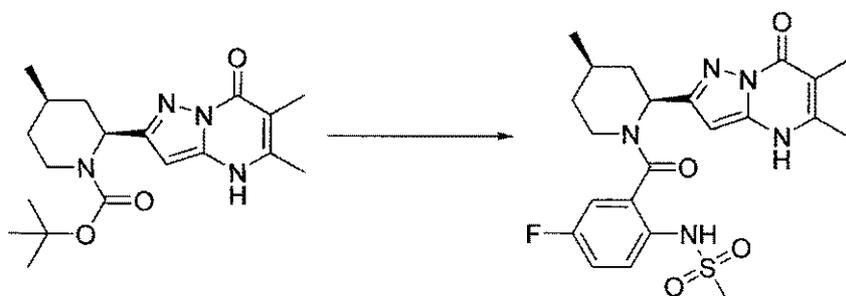
10

15

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,48-7,28 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 5,80 (s a, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,02-3,68 (m, 5H), 3,14 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
CLEM *m/z* [M+H]⁺ 446,1

Compuesto 21 (cis):

20

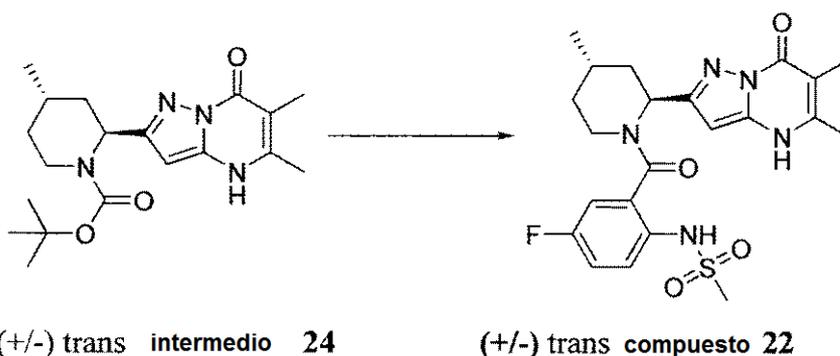
**(+/-) cis intermedio 23****(+/-) cis compuesto 21**

Se disolvió el (+/-)-cis-intermedio **23** en MeOH (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml) y se agitó durante 2 h. Se concentró a presión reducida. Se secó a alto vacío. Se mezcló ácido 5-fluoro-2-metanosulfonilamino-benzoico (63 mg, 0,272 mmol) con HATU (113 mg, 0,296 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (2 ml) en un matraz separado. Se agitó durante 30 minutos. Se disolvió el producto anterior, clorhidrato (89 mg, 0,247 mmol) en DMF anhidra (2 ml) y se añadió a la mezcla de ácido benzoico. Se añadió trietilamina (103 μ l, 0,741 mmol) y se agitó durante 16 h. Se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep C₁₈ para proporcionar el compuesto **21** en forma de una mezcla de isómeros cis (61 mg, 52 %).

25

30

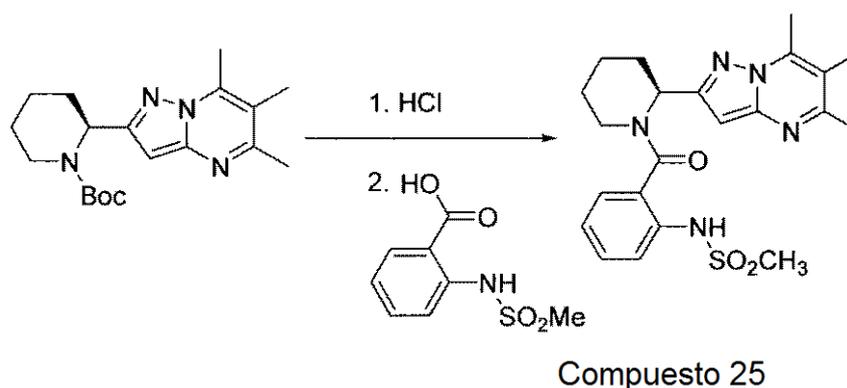
RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): (+,-)cis: δ 7,51 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,00 (s a, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,38 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,37 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
CLEM *m/z* [M+H]⁺ 476,1

Compuesto 22 (trans):

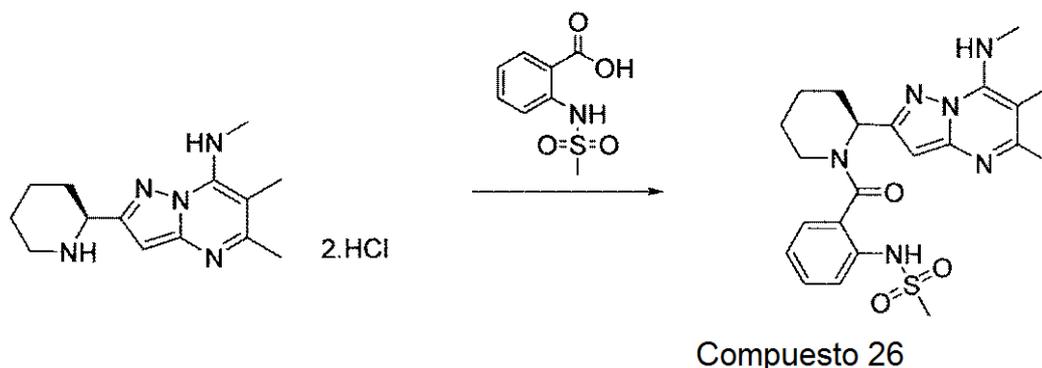
- 5 Se disolvió el (+/-) *trans* intermedio **24** en MeOH (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml) y se agitó durante 2 h. Se concentró a presión reducida. Se secó a alto vacío. Se mezcló ácido 5-fluoro-2-metanosulfonilamino-benzoico (33 mg, 0,143 mmol) con HATU (59 mg, 0,156 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (2 ml) en un matraz separado. Se agitó durante 30 minutos. Se disolvió el producto anterior, clorhidrato (47 mg, 0,13 mmol) en DMF anhidra (2 ml) y se añadió a la mezcla de ácido benzoico. Se añadió trietilamina (54 μ l, 0,39 mmol) y se agitó durante 16 h. Se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep C₁₈. Produjo el compuesto del producto *trans* **22** en forma de una mezcla de isómeros *trans* (46 mg, 74 %).
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): (+,-)*trans*: δ 7,49 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 3H), 1,30 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H).
CLEM m/z [M+H]⁺ 476,1

15 **Compuesto 23 y Compuesto 24. Enantiómeros isoméricamente puros de la mezcla racémica del Compuesto 22**

- 20 La mezcla *trans* del compuesto **22** (38 mg) se resolvió usando una columna Chiralpak AD-H eluyendo con heptano/IPA (7:3) para proporcionar el isómero A (primer pico), Compuesto 23 (9,4 mg), seguido del isómero B (segundo pico), Compuesto 24 (10,4 mg)

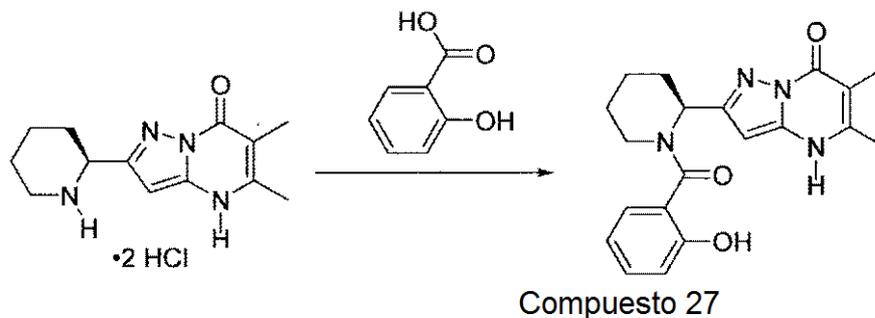
Compuesto 25: 5,6-Dimetil-2-(S)-piperidin-2-il-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona

- 25 El intermedio **25** (0,35 g, 1,0 mM) se disolvió en HOAc (20 ml) y HCl ac. conc. HCl (2 ml) y se agitó 2 h. La solución se concentró a presión reducida para producir el intermedio sin proteger en forma de un aceite (0,45 g). La sulfonamida (0,2 g, 0,93 mM) se suspendió en DMF (2 ml) y se añadió piridina (0,3 ml) seguido de HATU (0,26 g, 0,93 mM). La solución transparente se agitó durante 2 h a TA. Una solución del intermedio anterior en DMF y después se añadió DIPEA (añadido gota a gota para ajustar el pH > 8) y se agitó durante 6 h. La HPLC preparativa (MeCN al 0-95 % en agua) proporcionó el compuesto **25** en forma de un polvo de color blanco (0,083 g, 20 %).
- 30 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,00 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,10 (s a, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 4H).
- 35 CLEM m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₅O₃S requerido: 441,55. Encontrado 442,13
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,76, 95 %.

Compuesto 26

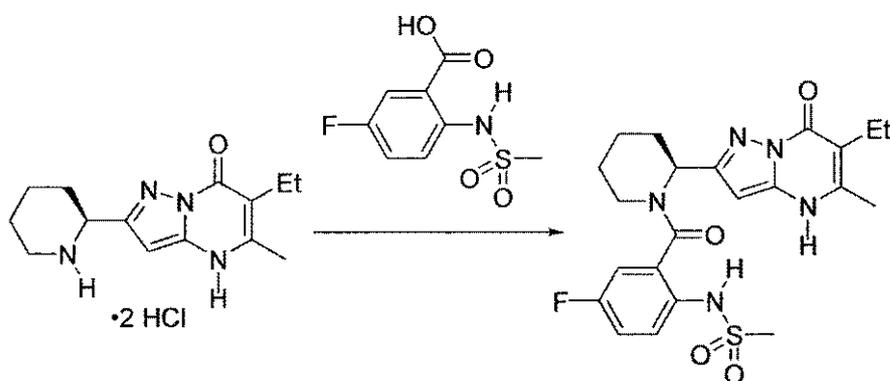
- 5 Metanosulfonamida del ácido O-benzoico (0,060 g, 0,28 mmol), HATU(0,213 g, 0,56 mmol) y piridina(68ul, 0,84 mmol), se disolvieron en DMF anhidra (8 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas para activar el ácido. Cuando la activación se completó aproximadamente al 80 % por CL/EM (2 h), se añadieron el intermedio de piperidina **28** (0,073 g, 0,28 mmol), junto con DIPEA (96ul, 0,56 mmol) disueltos en DMF(4 ml). La reacción se agitó durante una noche mientras se controlaba por CL/EM. Los disolventes se retiraron por evaporación
- 10 rotatoria. El residuo se recogió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (5 x 100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en DCM y se sometió a columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 a 10 % de MeOH: DCM para proporcionar el compuesto **26** (65 mg, 0,143 mmol, 51 %).
RMN ¹H (CD₃CN, 300 MHz): δ 1,58 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 3,39 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 7,25-7,60 (m, 4H), 8,36 (s a, 1H).

15

Compuesto 27

- 20 Se añadió HATU (170 mg, 0,45 mmol) a una solución de ácido salicílico (54 mg, 0,39 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó 15 min. Se añadieron el intermedio **6** (95 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (124 µl, 0,89 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. El material en THF/MeOH/H₂O (3:2:1,5 ml) se trató con LiOH (250 mg) y se agitó 2 h. La mezcla se acidificó con AcOH (pH ~2) y la mezcla se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La purificación a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (40 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) seguido por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el
- 25 Compuesto **27** (9,4 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA).
RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 7,25 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,11 (s a, 1H), 2,62 (m a, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,60 (m a, 5H);
CLEM *m/z* [M+H]⁺ 367;
HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %/H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) *t_R* = 4,430 min (pureza >95 % @ 254 nM).

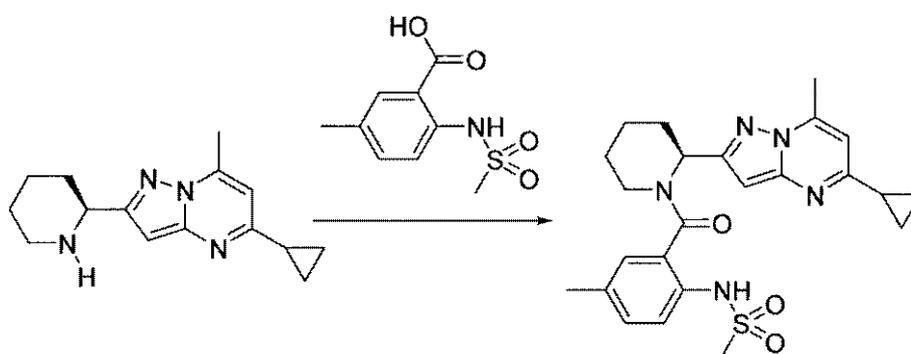
35

Compuesto 28**Compuesto 28**

5 Se añadió HATU (137 mg, 0,36 mmol) a una solución de ácido 5-fluoro-2-(metilsulfonamido)benzoico (73 mg, 0,31 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó 15 min. Se añadieron el intermedio **29** (87 mg de material original Boc, 0,24 mmol) y trietilamina (100 μ l, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La purificación a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (4 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) seguido por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el Compuesto **28** (5,3 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA).

10 CLEM m/z [M+H]⁺ 476;
HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %/H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) t_R = 3,867 min (pureza >95 % @ 254 nM).

15

Compuesto 29**Compuesto 29**

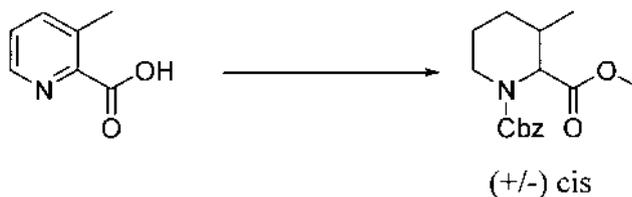
20 Se disolvieron ácido 2-metanosulfonamido-5-metilbenzoico (1,0 g, 4,36 mmol), HATU (1,5 g, 5,2 mmol) en DMF anhidra (8 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el intermedio **31** (0,32 g, 1,25 mmol) y trietilamina (0,17 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **29**. (Rendimiento 0,56 g, 90 %).

25 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,40-7,31 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,27 (s 1H), 2,92 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,67-1,48 (m, 3H), 1,08-1,02 (m, 2H).

CLEM m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₉N₆O₃S requerido: 468,58. Encontrado 468,20

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,92, 98 %.

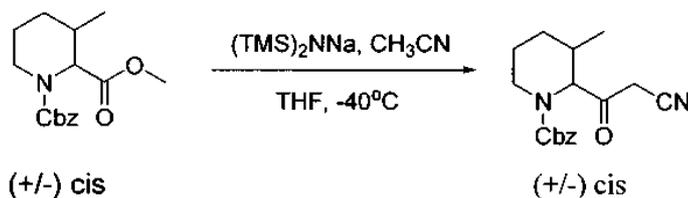
30

Intermedio 32.

5 Se trató ácido 3-metilpicolinico (10 g, 72,9 mmol) en EtOH (80 ml) y agua (80 ml) con PtO₂ (4 g) y se colocó en una atmósfera de H₂ (0,41 MPa (60 psi)). La mezcla se agitó vigorosamente durante 18 h, y después se desgasificó el PtO₂ al vacío durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, que se lavó con EtOH (3 50 ml) y H₂O (3 80 ml). La solución se concentró para proporcionar ácido (+/-) cis-3-metilpiperidin-2-carboxílico, que se usó sin purificación adicional.

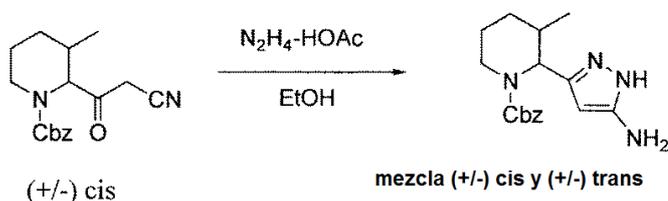
10 Se trató ácido (+/-)-cis-3-metilpiperidin-2-carboxílico (10,4 g, 72,9 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y NaOH 1 N (218 ml, 219 mmol) con CBzCl (15,4 ml, 109 mmol) y se agitó durante 18 h. La mezcla concentrada y el sólido resultante se suspendieron en EtOAc (200 ml) y la mezcla se filtró. Los sólidos se lavaron con EtOAc (3 50 ml) y la solución se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró para proporcionar ácido (+/-)-cis-1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidin-2-carboxílico, que se usó sin purificación adicional.

15 Se enfrió ácido (+/-) cis-1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidin-2-carboxílico (20,2 g, 72,9 mmol) en MeOH (300 ml) a 0 °C y se trató con SOCl₂ (13,3 ml, 182 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró. El material en bruto se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar el intermedio 32. Rendimiento: 2,6 g, 8 %
 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,34 (m, 5H), 5,18-5,03 (m, 2H), 4,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,02 (m, 3H).
 CL/EM (m/z): 291,9 [M+H]⁺

Intermedio 33.

30 Se disolvió acetonitrilo anhidro (1,4 ml, 26,6 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se agitó en argón en un baño de hielo seco/acetonitrilo (-40 °C). Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica 1 N en THF (17,7 ml, 17,7 mmol) durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h en las mismas condiciones.

35 Se disolvió la mezcla de isómeros del intermedio 32 (2,6 g, 8,8 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se agitó en argón a -78 °C que después se transfirió a la mezcla de reacción gota a gota. La reacción se agitó durante 6 h en argón a -40 °C. Se añadió ácido acético (2 ml, 34,4 mmol) y la reacción se calentó lentamente a t.a. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó con una columna de gel de sílice (gradiente lineal de EtOAc al 0-30 % en hexanos) para producir el intermedio 33 en forma de una mezcla de isómeros (1,2 g, 45 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,36 (m, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 3H), 1,08 (m, 3H).
 CL/EM (m/z): 300,9 [M+H]⁺

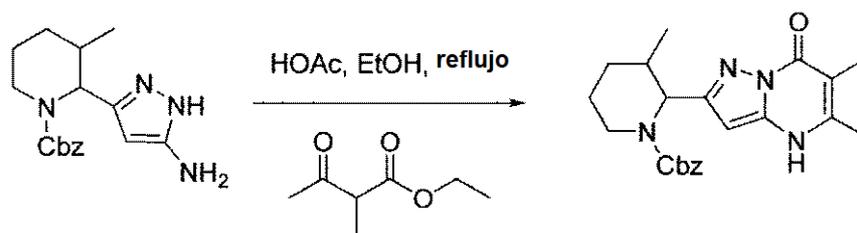
Intermedio 34.

Se disolvió la mezcla de isómero del intermedio **33** (1,2 g, 4 mmol) en etanol (40 ml). Se añadió HOAc (1,8 ml, 32 mmol) y después hidrato de hidrazina (1,2 ml, 16 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. Se añadió más HOAc (1 ml) e hidrato de hidrazina (0,6 ml) y se agitó durante 20 h. Se concentró a presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (gradiente lineal de 0-5 % MeOH en DCM) para dar una mezcla de ambos

productos (+/-) cis y (+/-) trans, intermedio **34** (0,9 g, 72 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,31 (m, 5H), 5,70-5,50 (m, 1H), 5,15 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,58-1,38 (m, 3H), 1,11-0,79 (m, 3H).

CL/EM (*m/z*): 315,1 [M+H]⁺

Intermedio 35.

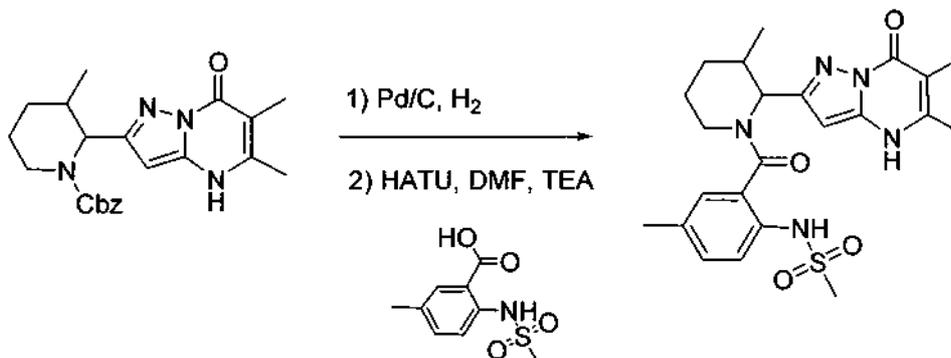


Se disolvió el intermedio **34** isómero mixture (0,9 g, 2,86 mmol) en EtOH (50 ml). Se añadió HOAc (3,3 ml, 57,2 mmol) y etil-2-metil acetoacetato (2,3 ml, 14,3 mmol). Se agitó a reflujo durante 2 h. Se concentró a presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó con una columna de gel de sílice (gradiente lineal de MeOH al 0-10 % en DCM) para producir el intermedio **35** (mezcla diastereomérica de isómeros cis y trans, 1,1 g, 98 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,32 (m, 5H), 5,95-5,82 (m, 1H), 5,39-5,21 (m, 1H), 5,16-5,05 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,02-2,78 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,09 (m, 3H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,58-1,38 (m, 2H), 1,16-0,85 (m, 3H).

CL/EM (*m/z*): 395,1 [M+H]⁺

Compuesto 30 y 31



Se disolvió la mezcla de isómero del intermedio **43** (2-(5,6-dimetil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo) (50 mg, 0,126 mmol) en MeOH. Se añadió Pd/C y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. Se mezcló ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (32 mg, 0,139 mmol) con HATU (63 mg, 0,167 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (500 µl). Se agitó durante 1 h. Se disolvió 5,6-dimetil-2-(3-metilpiperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona a partir de la hidrogenación en DMF anhidra (500 µl) y se añadió a la reacción. Se añadió trietilamina (384 µl, 2,75 mmol) y se agitó durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto con HPLC Prep C₁₈ para dar el compuesto **30**, (9 mg) en forma del primer producto de elución, y el compuesto **31** (13 mg) en forma del segundo material de elución.

Compuesto 30. (primer pico de elución)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,38-7,26 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,12-5,93 (m, 1H), 3,85-3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,25-2,80 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 6H), 2,09 (m, 3H), 1,93-1,60 (m, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 3H).

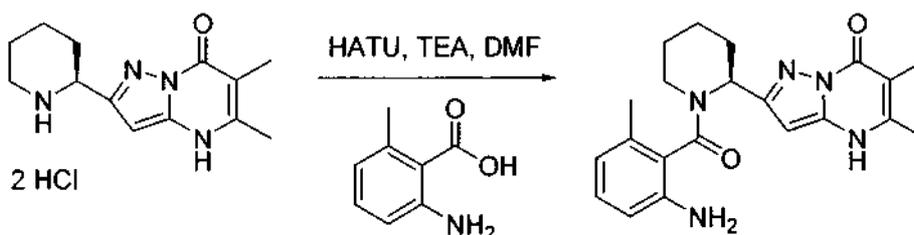
CL/EM (m/z): 472,2 [M+H]⁺

Compuesto 31 (segundo pico de elución)

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,37-7,24 (m, 3H), 6,07 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,38 (m, 6H), 2,08 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,30 (m, 3H).
CL/EM (m/z): 472,1 [M+H]⁺

Intermedio 36

10

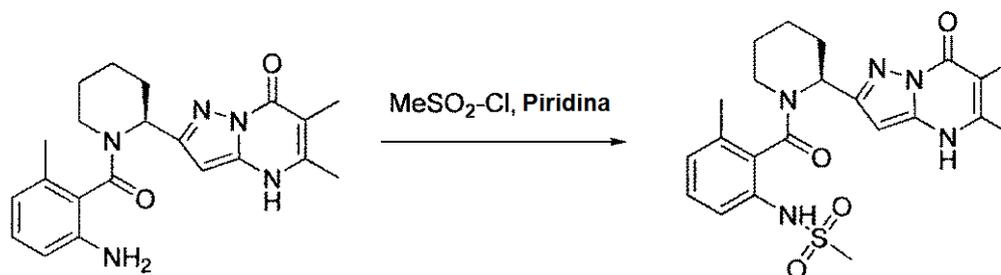


15

Se mezcló ácido 2-amino-6-metil-benzoico (24 mg, 0,157 mmol) con HATU (60 mg, 0,157 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (500 µl). Se agitó durante 1 h. Se disolvió el intermedio 6 (clorhidrato de (S)-5,6-dimetil-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona) (25 mg, 0,078 mmol) en DMF anhidra (500 µl) y se añadió a la reacción. Se añadió trietilamina (54 µl, 0,39 mmol) y se agitó durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el intermedio en bruto 36 (19 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

20

Compuesto 32.



25

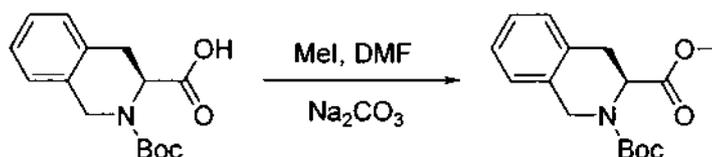
Se disolvió (S)-2-(1-(2-amino-6-metilbenzoyl)piperidin-2-il)-5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (intermedio 36) (19 mg, 0,05 mmol) en piridina anhidra (500 µl) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,7 µl, 0,06 mmol) y se agitó durante 16 h. Se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto con HPLC Prep C₁₈ para dar el compuesto 32. Rendimiento: 6,9 mg, 19 % durante 2 etapas.

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,03 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 5H), 2,44-2,25 (m, 8H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,67-1,25 (m, 4H).
CL/EM (m/z): 458,1 [M+H]⁺

Intermedio 37.

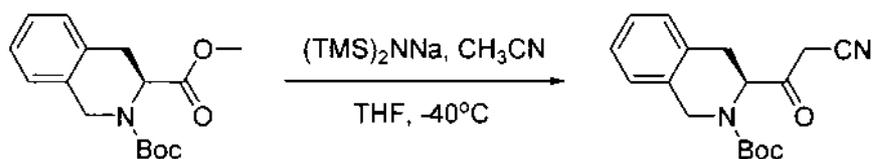
35



40

Se usó el procedimiento como se describe para la preparación del intermedio 16 pero con ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico en su lugar. El material ácido de partida (500 mg, 1,8 mmol) dio el intermedio 37 (515 mg, rendimiento del 98 %).

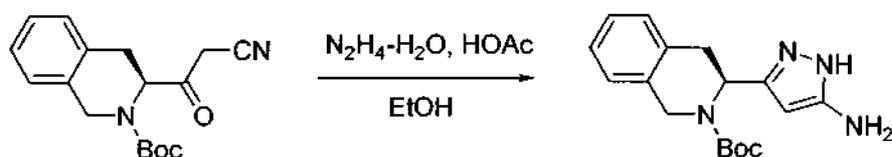
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,12 (m, 4H), 5,14-4,77 (m, 1H), 4,72-4,45 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 3,23-3,15 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 9H).

Intermedio 38

- 5 Se usó el mismo procedimiento que como se describe para la preparación del intermedio 17, usando el intermedio 37 (515 mg, 1,77 mmol) dio el intermedio de cianocetona 38 (419 mg, rendimiento del 79 %).
CL/EM (m/z): 299,0 [M-H]⁻

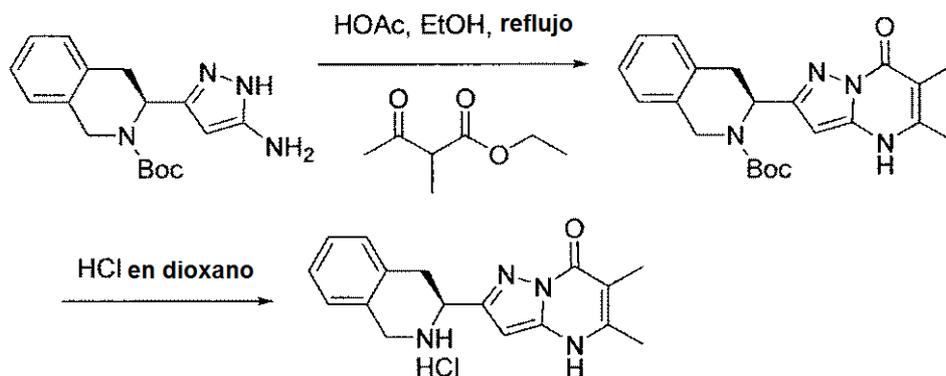
Intermedio 39.

10



Se usó el mismo procedimiento que como se describe para la preparación del intermedio 18. El material de partida del intermedio de cianocetona 38 (419 mg, 1,4 mmol) dio el intermedio 39 (320 mg, rendimiento del 73 %).

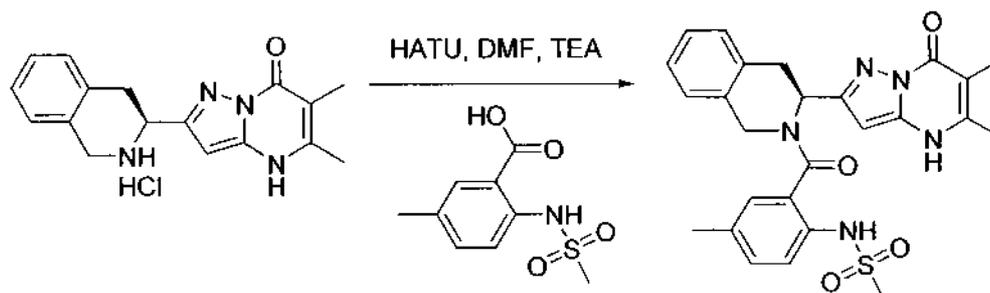
- 15 CL/EM (m/z): 314,9 [M+H]⁺

Intermedio 40.

20

La condensación con ceto se hizo en el intermedio 39 usando el mismo procedimiento que como se describe para la preparación del intermedio 19, después el producto se desprotegió siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 6. El material de partida del intermedio de aminopirazol 39 (320 mg, 1,02 mmol) dio el intermedio 40 (357 mg, rendimiento del 97 %).

- 25 CL/EM (m/z): 295,1 [M+H]⁺

Compuesto 33.

30

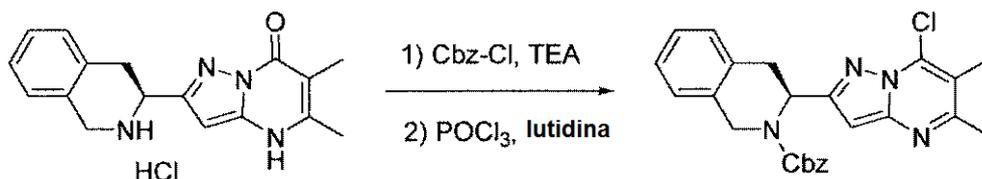
Se mezcló ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (23 mg, 0,1 mmol) con HATU (46 mg, 0,12 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (500 μ l). Se agitó durante 1 h. Se añadió el intermedio 40, clorhidrato de

(S)-5,6-dimetil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (33 mg, 0,1 mmol) y después TEA (70 μ l, 0,5 mmol). Se agitó durante 2 h. Se diluyó la reacción con acetonitrilo (1 ml) y se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto del título **33** (28,5 mg, rendimiento del 46 %).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,41-6,89 (m, 7H), 6,10-5,95 (m, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 3H), 2,36-2,24 (m, 6H), 2,00-1,98 (m, 3H).

CL/EM (m/z): 506,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermedio 41



10

Se mezcló el intermedio **40**, clorhidrato de (S)-5,6-dimetil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (271 mg, 0,819 mmol) con DMF anhidra (3 ml). Se añadió trietilamina para dar pH 9-10. Se añadió gota a gota Cbz-Cl (138 μ l, 0,983 mmol) y después se agitó durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para dar la pirimidinona protegida con CBZ (277 mg). CL/EM (m/z): 429,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Se disolvió material en 2,6-lutidina (5 ml). Se añadió POCl_3 (118 μ l, 1,29 mmol) y se agitó @ 120 $^\circ\text{C}$ en Ar (g) durante 30 min. Se añadió más 2,6-lutidina (5 ml) y POCl_3 (xs) y se agitó @ 120 $^\circ\text{C}$ en Ar (g) durante 60 min. Se concentró a presión reducida y se purificó con columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el intermedio **41** (190 mg, rendimiento del 52 %).

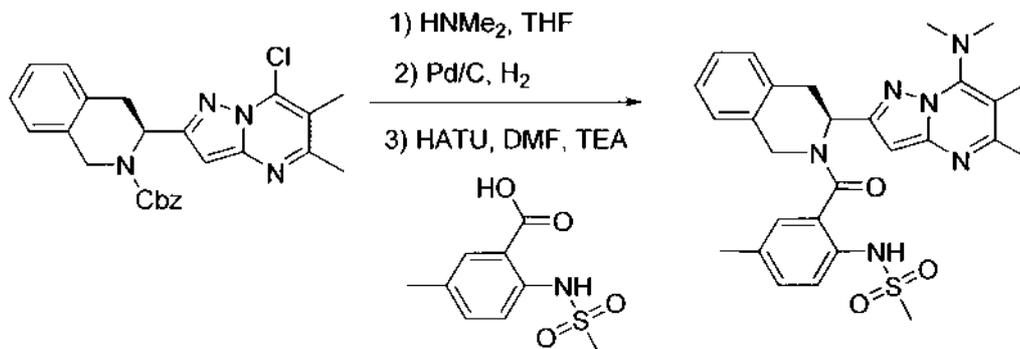
20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,13 (m, 9H), 6,00-5,70 (m, 1H), 5,30-5,18 (m, 2H), 5,10-4,60 (m, 2H), 3,55-3,25 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

25

CL/EM (m/z): 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto 34



30

Se disolvió el intermedio **41** (S)-benzil-3-(7-cloro-5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (45 mg, 0,1 mmol) en dimetilamina 2 M en THF (5 ml). Se agitó durante 8 h. Se concentró a presión reducida. Se disolvió el material resultante en MeOH, se añadió Pd/C y se agitó en una atm de H_2 (g) durante 16 h. Se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se mezcló ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (25 mg, 0,11 mmol) con HATU (46 mg, 0,12 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (2 ml). Se agitó durante 1 h. Se disolvió el producto de hidrogenación en DMF anhidra (1,5 ml) y se añadió a la reacción. Se añadió TEA (42 μ l, 0,3 mmol). Se agitó durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **34** (14,9 mg, rendimiento del 23 %).

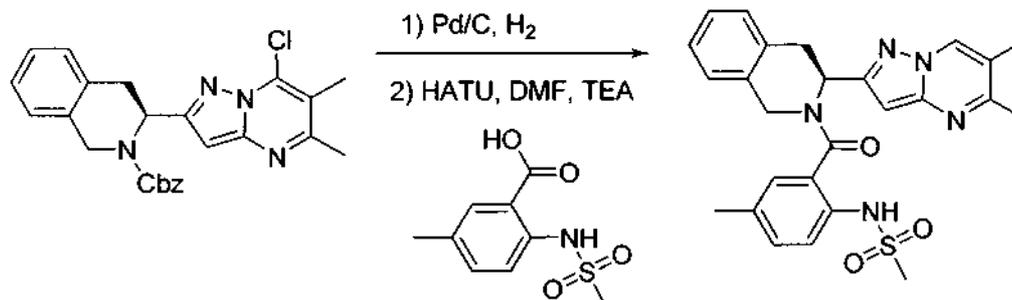
35

40

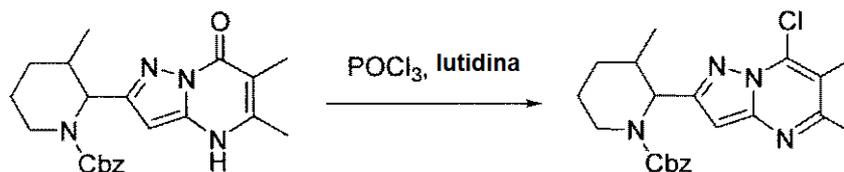
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,39-6,89 (m, 7H), 6,49-6,11 (m, 1H), 6,30-5,44 (m, 1H), 5,17-4,54 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 3H), 2,54-2,50 (m, 3H), 2,38-2,25 (m, 6H).

CL/EM (m/z): 533,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

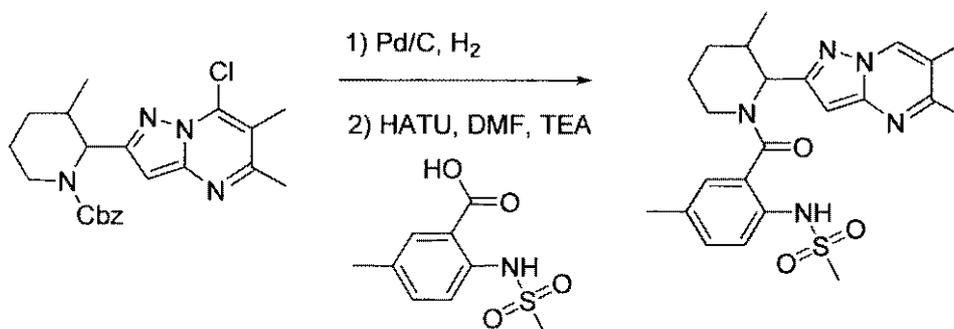
45

Compuesto 35

- 5 Se disolvió el intermedio **41** (S)-bencil-3-(7-cloro-5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (70 mg, 0,15 mmol) en THF/MeOH (2 ml:2 ml). Se añadió TEA (44 μ l, 0,31 mmol) y Pd/C y se agitó a una atm de H₂ (g) durante 4 h. Se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se mezcló ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (39 mg, 0,171 mmol) con HATU (71 mg, 0,6 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (2 ml). Se agitó durante 1 h. Se disolvió el producto de hidrogenación en DMF anhidra (2 ml) y se añadió a la reacción.
- 10 Se añadió TEA (130 μ l, 0,93 mmol). Se agitó durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **35** (32,5 mg, rendimiento del 36 %).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,81-8,58 (m, 1H), 7,60-6,83 (m, 7H), 6,39 (m, 1H), 5,34-5,17 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,50-3,34 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 3H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,24-2,23 (m, 3H).
CL/EM (*m/z*): 490,1 [M+H]⁺

Intermedio 42.

- 20 Se disolvió 2-(5,6-dimetil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (intermedio **35**) (200 mg, 0,51 mmol) en 2,6-lutidina (1 ml). Se añadió POCl₃ (93 μ l, 1,01 mmol) y se agitó @ 120 °C en Ar (g) durante 3 h. Se concentró a presión reducida y se purificó con columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el intermedio **42** (mezcla de isómeros (+/-) cis y (+/-) trans, 158 mg, rendimiento del 74 %).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,32-7,20 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,90-1,40 (m, 3H), 1,21 (m, 3H), 0,85 (m, 1H).
CL/EM (*m/z*): 413,2 [M+H]⁺

Compuesto 36**Compuesto 36**

Se disolvió el intermedio **42** (bencil-2-(7-cloro-5,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-piperidin-1-carboxilato)

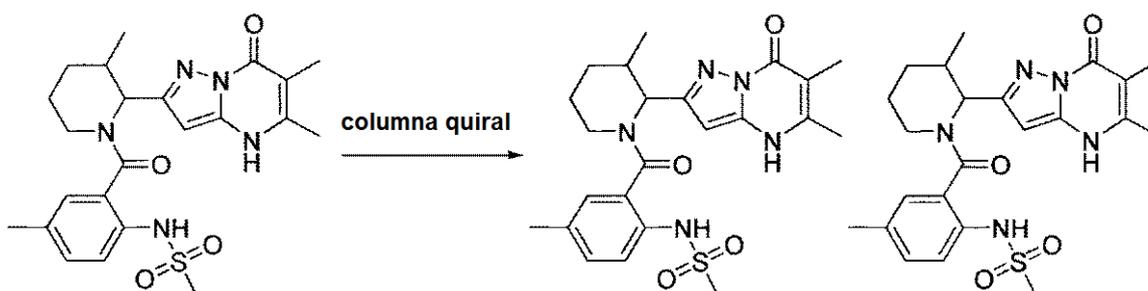
(52 mg, 0,126 mmol) en MeOH (2 ml). Se añadió TEA (35 μ l, 0,278 mmol) y Pd/C y se agitó en una atm de H₂ (g) durante 1 h. Se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se mezcló ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (32 mg, 0,139 mmol) con HATU (63 mg, 0,167 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (1 ml). Se agitó durante 1 h. Se disolvió el producto de hidrogenación en DMF anhidra (1 ml) y se añadió a la

5 reacción. Se añadió TEA (58 μ l, 0,417 mmol). Se agitó durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto del título **36** ((+/-) mezcla de un diastereómero, 25,2 mg, rendimiento del 35 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,95-8,70 (m, 1H), 7,55-7,25 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,90-1,50 (m, 3H), 1,32 (m, 4H).

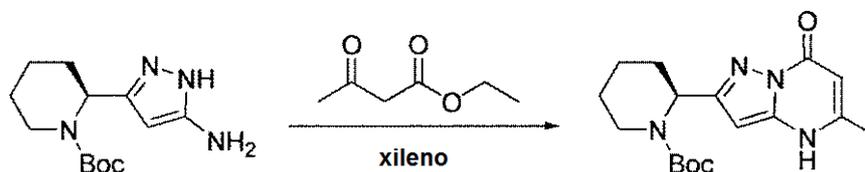
CL/EM (*m/z*): 456,2 [M+H]⁺

Compuesto 37 y 38.



15 El Compuesto **30** (6,7 mg) se resolvió usando una columna Chiralpak IC usando MeOH:EtOH (1:1) como fase móvil para dar el compuesto del título **37** en forma del primer compuesto de elución y el **38** como el segundo compuesto de elución (2,5 mg cada uno).

20 **Intermedio 43**

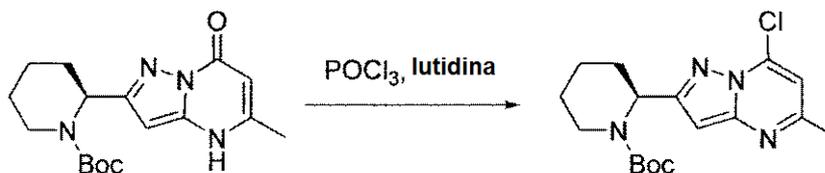


25 Se disolvió el intermedio **4** (266 mg, 1 mmol) en xileno (5 ml). Se añadió acetoacetato de etilo (140 μ l, 1,1 mmol) y se agitó @ 140 °C durante 1,5 h. Se añadió más acetoacetato de etilo (50 μ l) y se agitó @ 140 °C durante 1 h. Se concentró a presión reducida y se purificó con columna de gel de sílice (MeOH al 0-10 % en EtOAc) para dar el intermedio **43** (145 mg, rendimiento del 44 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 5,75 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,30 (s a, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 11H).

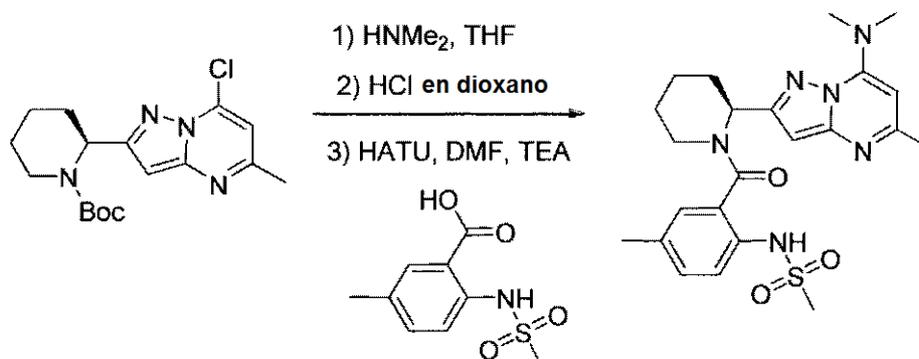
CL/EM (*m/z*): 332,9 [M+H]⁺

Intermedio 44



35 Se disolvió el intermedio **43** (*S*)-*tert*-butil-2-(5-metil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato (145 mg, 0,436 mmol) en 2,6-lutidina (0,5 ml). Se añadió POCl₃ (80 μ l, 0,872 mmol) y se agitó @ 120 °C durante 1 h. Se concentró a presión reducida y se purificó con columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el intermedio **44** (5 mg, rendimiento del 3 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,10 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 11H).

CL/EM (*m/z*): 351,0 [M+H]⁺**Compuesto 39**

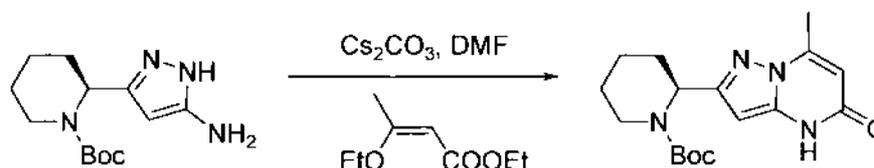
5

Se disolvió el intermedio **44** (*S*)-*tert*-butil-2-(7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato (5 mg, 0,014 mmol) en dimetilamina 2 M en THF (5 ml). Se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida. Se disolvió el material resultante en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se disolvió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. Se mezcló ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (4,3 mg, 0,019 mmol) con HATU (7,4 mg, 0,0196 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (200 μ l). Se agitó durante 1 h. Se disolvió producto de-Boc en DMF anhidra (300 μ l) y se añadió a la reacción. Se añadió TEA (10 μ l, 0,07 mmol). Se agitó durante 2 h. Se diluyó con MeOH y se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **39** (6,2 mg, rendimiento del 76 %).

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,34-7,20 (m, 3H), 6,50-6,10 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,75 (s a, 6H), 3,55-3,20 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,50-2,05 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 4H).

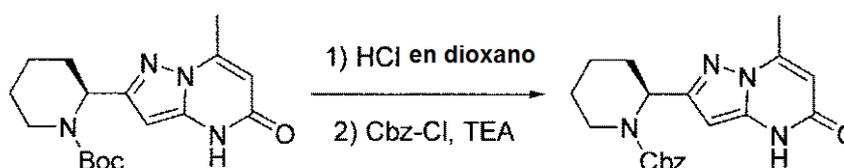
CL/EM (*m/z*): 471,2 [M+H]⁺20 **Intermedio 45**

25

Se disolvió el intermedio **4** (10 g, 37,5 mmol) en DMF anhidra (60 ml). Se añadió 3-etoxi-2-butenato de etilo (11 g, 67,5 mmol) y carbonato de cesio (18 g, 56,3 mmol). Se agitó @ 110 °C durante 48 h. Se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-80 % en hexanos) para dar el intermedio **45** (9,55 g, rendimiento del 77 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 5,86 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 11H).

CL/EM (*m/z*): 333,1 [M+H]⁺35 **Intermedio 46**

40

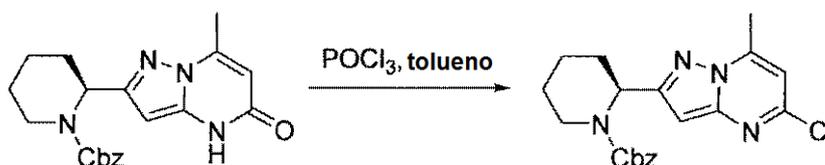
Se disolvió el intermedio **45** ((*S*)-*tert*-butil-2-(7-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato) (1,68 g, 5 mmol) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar un sólido que después se mezcló con THF (10 ml) y TEA (2,1 ml, 15 mmol). Se añadió gota a gota Cbz-Cl (739 μ l, 5,25 mmol). Se agitó durante 1 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó

sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-80 % en hexanos) para dar el intermedio **46** (929 mg, rendimiento del 51 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,31 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 4H).

5 CL/EM (*m/z*): 367,2 [M+H]⁺

Intermedio 47

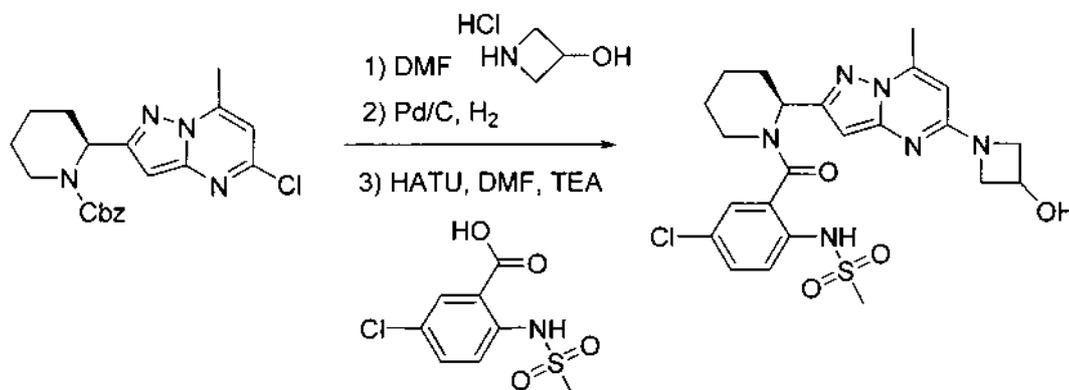


10 Se mezcló el intermedio **46** ((S)-bencil-2-(7-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato) (848 mg, 2,3 mmol) con tolueno (7 ml). Se añadió POCl₃ (635 µl, 6,94 mmol) y se agitó @ 110 °C durante 1,5 h. Se concentró a presión reducida. Se disolvió con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico dos veces y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para dar el intermedio **47** (425 mg, rendimiento del 48 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,29 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,21-5,10 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 4H).

20 CL/EM (*m/z*): 385,0 [M+H]⁺

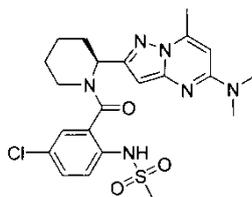
Compuesto 40



25 Se disolvió el intermedio **47** ((S)-bencil-2-(5-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato) (43 mg, 0,109 mmol) en DMF (500 µl). Se añadió hidrogenocloruro de 3-hidroxiacetidina (120 mg, 1,09 mmol) y TEA (304 µl, 2,18 mmol). Se agitó @ 70 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente. Se disolvió con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico dos veces y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se disolvió material en MeOH, se añadió Pd/C y se agitó en una atm de H₂ (g) durante 1 h. Se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se mezcló ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (28 mg, 0,109 mmol) con HATU (42 mg, 0,109 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (300 µl). Se agitó durante 1 h. Se disolvió el producto de hidrogenación en DMF anhidra (300 µl) y se añadió a la reacción. Se añadió TEA (30 µl, 0,218 mmol). Se agitó durante 12 h. Se diluyó con acetonitrilo y se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **40** (22 mg, rendimiento del 32 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,49 (m, 3H), 6,26 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,47-3,34 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 4H).

35 CL/EM (*m/z*): 519,2 [M+H]⁺

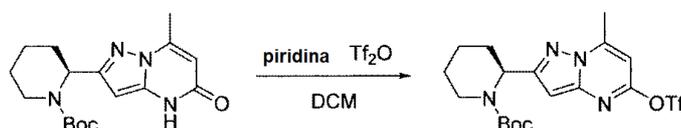
Compuesto 41

5 Se usó el procedimiento como se describe para la preparación del compuesto **40** (4,6 mg) y el intermedio **47**, excepto que se sustituyó hidroxil azetidina por dimetilamina.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,53-7,40 (m, 3H), 6,40 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,15 (s, 6H), 2,98 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 4H).

CL/EM (*m/z*): 491,2 [M+H]⁺

10

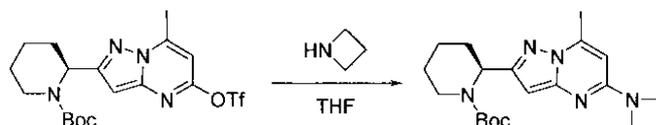
Intermedio 48

15 Se disolvió el intermedio **46** (*S*)-*tert*-butil-2-(7-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato (100 mg, 0,3 mmol) en DCM anhidro (3 ml) y @ 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió piridina (121 µl, 1,5 mmol). Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (76 µl, 0,45 mmol). Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron más piridina (300 µl) y Tf₂O (76 µl). Se agitó durante 2 h.

20 Se concentró a presión reducida. Se disolvió con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico dos veces y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar el intermedio **48** (97 mg, rendimiento del 70 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 6,85 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 11H).

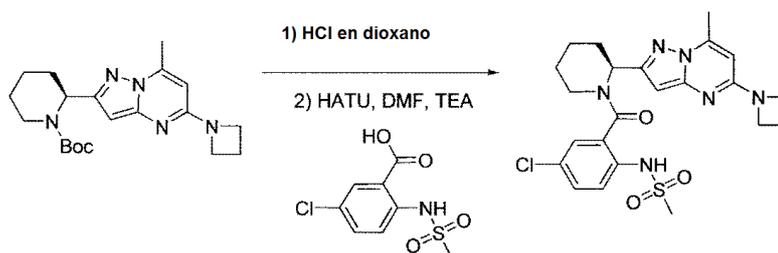
25 CL/EM (*m/z*): 365,1 [M+H]⁺

Intermedio 49

30 Se disolvió (*S*)-*tert*-butil-2-(7-metil-5-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato (46 mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml). Se añadió azetidina (68 µl, 1 mmol). Se agitó @ 70 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente. Se disolvió con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico dos veces y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en hexanos) para dar el intermedio **49** (29 mg, rendimiento del 78 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 5,96 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 4H), 4,01 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45-2,38 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 11H).

40 CL/EM (*m/z*): 372,2 [M+H]⁺

Compuesto 42

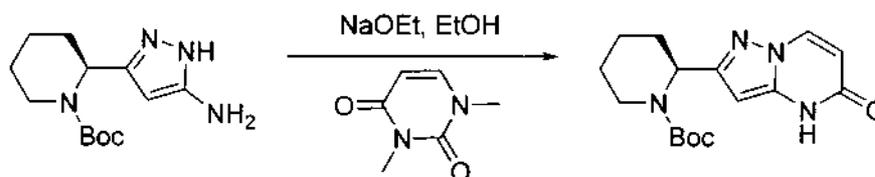
Se disolvió el intermedio (S)-*terc*-butil-2-(5-(azetidín-1-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidín-2-il) piperidín-1-carboxilo (Intermedio 49) (29 mg, 0,078 mmol) en HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida. Se mezcló ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (20 mg, 0,082 mmol) con HATU (36 mg, 0,094 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (1 ml). Se agitó durante 1,5 h. Se disolvió la amina anterior en DMF anhidra (1 ml) y se

añadió a la reacción. Se añadió TEA (44 μ l, 0,312 mmol). Se agitó durante 12 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico dos veces y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto 42 (24 mg, rendimiento del 61 %).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,52 (m, 3H), 6,15-5,92 (m, 2H), 4,90-4,58 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 4H).

CL/EM (m/z): 503,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermedio 51

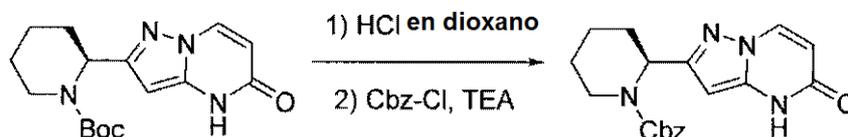


Se mezcló el intermedio 4 (1,33 g, 5 mmol) con dimetil uracilo (771 mg, 5,5 mmol) en EtOH anhidro (12 ml). Se añadió etóxido sódico 3 M en etanol (5,83 ml, 17,5 mmol). Se agitó @ 90 °C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico dos veces y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en hexanos) para dar el intermedio 51 (1,27 g, rendimiento del 80 %).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 11H).

CL/EM (m/z): 319,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

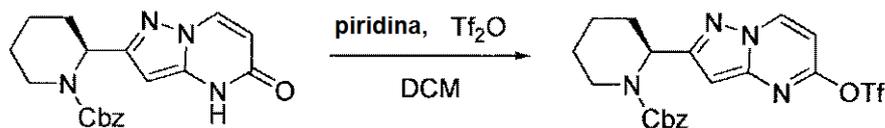
Intermedio 52



Se disolvió el intermedio 51 ((S)-*terc*-butil-2-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-2-il)piperidín-1-carboxilato) (1,35 g, 4,27 mmol) en HCl 4 N en dioxano (10 ml) y se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. Se mezcló con THF (20 ml) y TEA (1,8 ml, 12,8 mmol). Se añadió gota a gota Cbz-Cl (630 μ l, 4,48 mmol). Se agitó durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar un sólido que después se suspendió en una mezcla de DCM/hexanos (4 ml:80 ml). Se recogió el sólido y se secó a alto vacío para dar el intermedio 52 (1,25 g, rendimiento del 83 %).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 5,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,20-5,11 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,67-1,47 (m, 4H).

Intermedio 53.

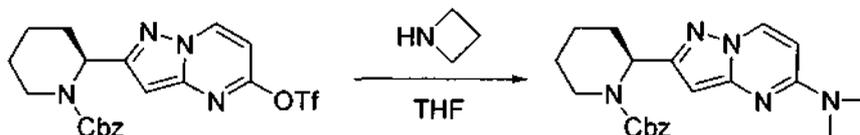


Se disolvió el intermedio 52 ((S)-*terc*-butil-2-(5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-2-il)piperidín-1-carboxilato) (462 mg, 1,31 mmol) en DCM anhidro (10 ml), se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió piridina (530 μ l, 6,55 mmol). Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (441 μ l, 2,62 mmol). Se agitó durante 1,5 h. Se concentró a presión reducida. Se disolvió con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico

y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar el intermedio **53** (577 mg, rendimiento del 90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 4H).

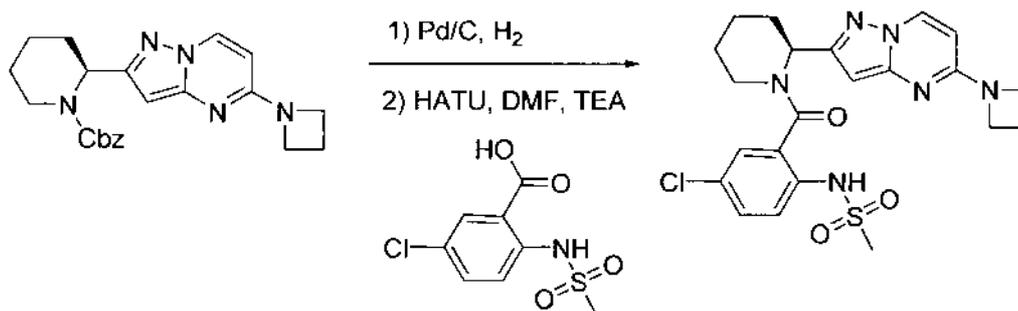
Intermedio 54



Se disolvió el intermedio **53** ((S)-benzil-2-(5-(trifluorometilsulfonilo)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato) (115 mg, 0,237 mmol) en THF (1 ml). Se añadió azetidina (161 µl, 2,37 mmol). Se agitó @ 70 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el intermedio **54** (78 mg, rendimiento del 84 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 6,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 4H). CL/EM (*m/z*): 392,3 [M+H]⁺

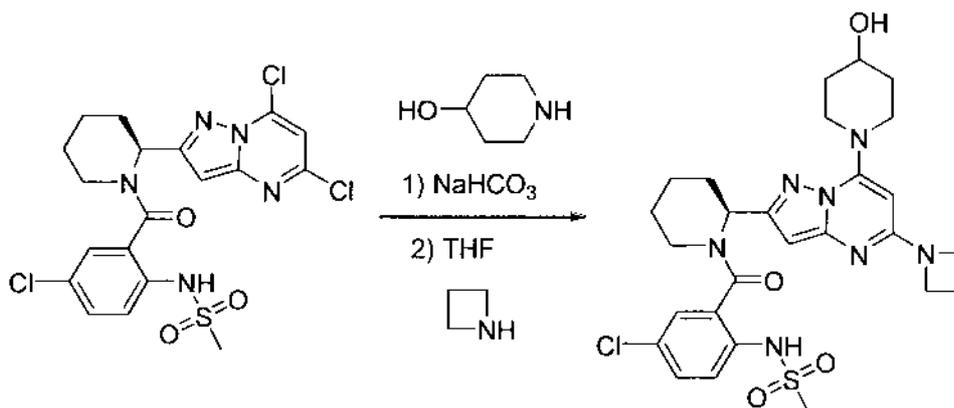
Compuesto 43



Se disolvió el intermedio **54** ((S)-benzil-2-(5-(azetidino-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato) (78 mg) en MeOH, se añadió Pd/C y se agitó en una atm de H₂ (g) durante 1 h. Se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se mezcló ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (51 mg, 0,205 mmol) con HATU (78 mg, 0,205 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (1 ml). Se agitó durante 1 h. Se disolvió el producto de hidrogenación en DMF anhidra (1 ml) y se añadió a la reacción. Se añadió TEA (52 µl, 0,374 mmol). Se agitó durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **43** (49 mg, rendimiento del 54 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,75-8,45 (m, 1H), 7,68-7,43 (m, 3H), 6,20-6,12 (m, 2H), 6,02-5,95 (m, 1H), 4,90-4,50 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 3H), 2,49-2,25 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,78-1,45 (m, 4H). CL/EM (*m/z*): 489,2 [M+H]⁺

Compuesto 44

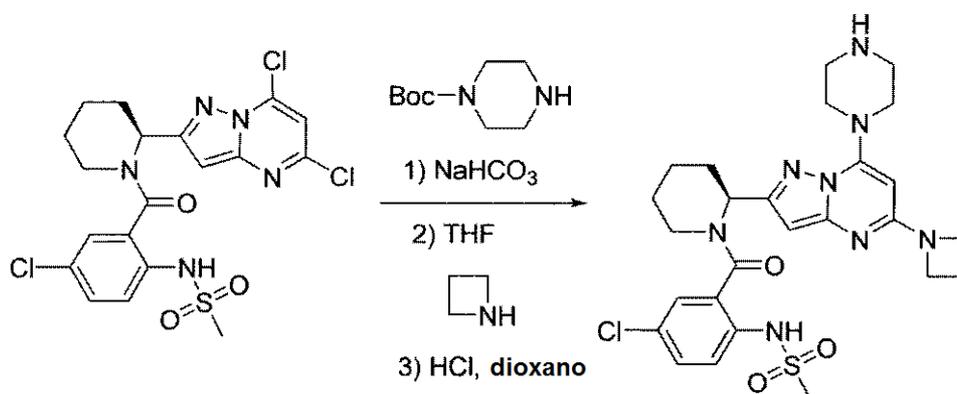


Se disolvió el intermedio **56** ((S)-N-(4-cloro-2-(2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida) (50 mg, 0,1 mmol) en THF (1,5 ml). Se añadió hidroxipiperidina (10 mg, 0,1 mmol) y bicarbonato sódico (10 mg, 0,12 mmol). Se agitó durante 1,5 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se disolvió en THF (2 ml). Se añadió azetidina (68 μ l, 1 mmol). Se agitó @ 70 °C durante 2 h. Se concentró a presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **44** (28 mg, rendimiento del 48 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50-7,40 (m, 3H), 6,18-5,95 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 6H), 3,93 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,40-2,05 (m, 4H), 1,78-1,60 (m, 4H).

CL/EM (*m/z*): 588,3 [M+H]

Compuesto 45



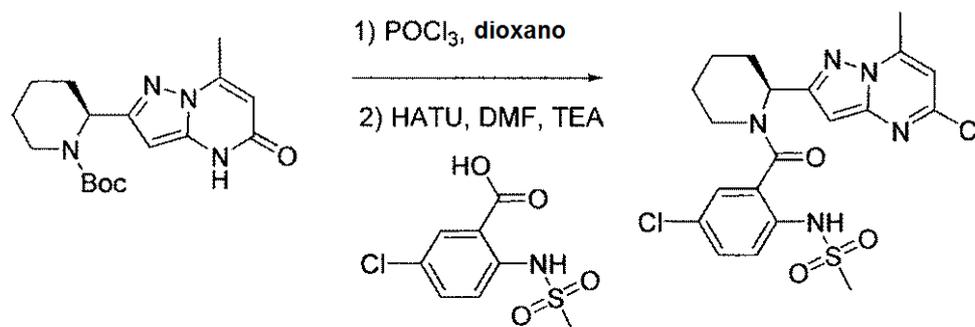
15

Se disolvió el intermedio **56** ((S)-N-(4-cloro-2-(2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida) (50 mg, 0,1 mmol) en THF (1,5 ml). Se añadió Boc-piperazina (17 mg, 0,1 mmol) y bicarbonato sódico (10 mg, 0,12 mmol). Se agitó durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se disolvió en THF (1,5 ml). Se añadió azetidina (68 μ l, 1 mmol). Se agitó @ 70 °C durante 2,5 h. Se concentró a presión reducida. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **45** (26,9 mg, rendimiento del 44 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50-7,40 (m, 3H), 6,28-6,04 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,42 (m, 4H), 4,15 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,50 (s, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,38-2,09 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H).

CL/EM (*m/z*): 573,3 [M+H]⁺

30 Intermedio 55

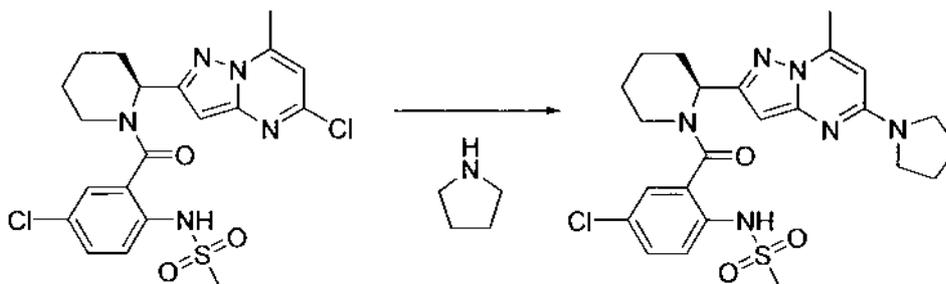


Se mezcló el intermedio **45** (S)-*tert*-butil-2-(7-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato (100 mg, 0,3 mmol) con POCl₃ (1 ml) y se agitó @ 110 °C durante 1 h. Se concentró a presión reducida. Se disolvió en acetonitrilo y se añadió una pequeña cantidad de MeOH. Se agitó a 0 °C durante 30 min. Se recogió un sólido y se secó a alto vacío. Se mezcló ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (47 mg, 0,187 mmol) con HATU (71 mg, 0,187 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (1 ml). Se agitó durante 1 h. Se disolvió hidrogenocloruro de amina

(49 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y se añadió a la reacción. Se añadió TEA (71 μ l, 0,51 mmol). Se agitó durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico dos veces. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el intermedio **55** (57 mg, rendimiento del 39 %).

5 CL/EM (m/z): 482,2 [M+H]

Compuesto 46

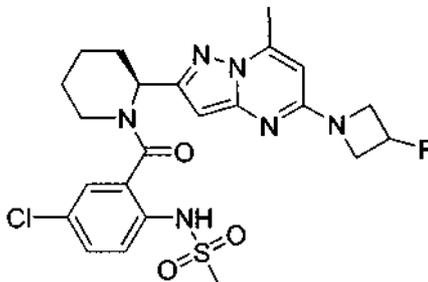


10 Se disolvió el intermedio **55** (S)-N-(4-cloro-2-(2-(5-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida (19 mg, 0,039 mmol) en THF (1,5 ml). Se añadió pirrolidina (33 μ l, 0,39 mmol). Se agitó @ 70 °C durante 2 h. Se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **46** (13,9 mg, rendimiento del 56 %).

15 RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,49 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,35-6,10 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,50-5,35 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,38-2,09 (m, 6H), 1,74-1,56 (m, 4H).

CL/EM (m/z): 517,3 [M+H]⁺

Compuesto 47

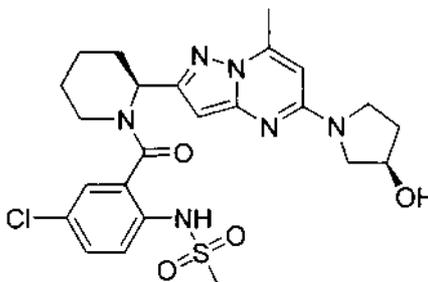


Se usaron los mismos procedimientos como se describieron para la síntesis del compuesto **46** excepto que se reemplazó pirrolidina con la fluoro azetidina para proporcionar el compuesto **47** (13,9 mg, 56 %)

25 RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 4H).

CL/EM (m/z): 521,2 [M+H]⁺

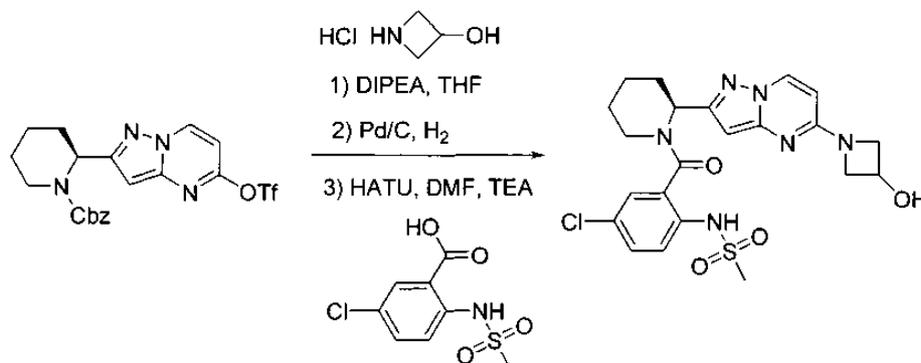
Compuesto 48



Se usaron los mismos procedimientos como se describieron para la síntesis del compuesto **46** excepto que se reemplazó la pirrolidina con la (R)-hidroxi pirrolidina para proporcionar el compuesto **48** (6,5 mg, 26 %).

35 RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,81-3,45 (m, 6H), 3,02 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 4H).

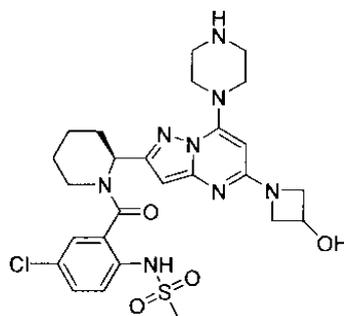
CL/EM (m/z): 533,3 [M+H]⁺

Compuesto 49

- 5 Se disolvió el intermedio **53** ((S)-bencil-2-(5-(trifluorometilsulfonilo)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato) (57,7 mg, 0,118 mmol) en THF (1 ml). Se añadieron 3-hidroxi azetidina HCl (129 mg, 1,18 mmol) y DIPEA (247 μ l, 1,42 mmol). Se agitó @ 70 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se disolvió en MeOH, se añadió Pd/C y se agitó en una atm de H₂ (g) durante 1 h. Se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se mezcló ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (32 mg, 0,13 mmol) con HATU (49 mg, 0,13 mmol) y se disolvió en DMF anhidra (1 ml). Se agitó durante 1 h. Se disolvió el producto de hidrogenación en DMF anhidra (1 ml) y se añadió a la reacción. Se añadió TEA (41 μ l, 0,295 mmol). Se agitó durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para proporcionar el compuesto **49** (35 mg, rendimiento del 48 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,85-8,50 (m, 1H), 7,66-7,43 (m, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,76-1,45 (m, 4H).

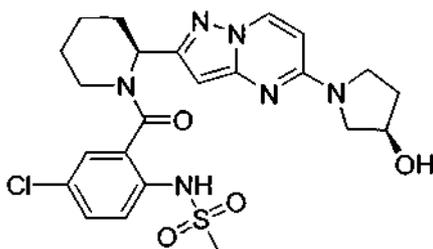
CL/EM (*m/z*): 505,2 [M+H]⁺

Compuesto 50

- 25 Se usaron los mismos procedimientos como se describieron para la síntesis del compuesto **45** excepto que se sustituyeron los reactivos correspondientes para proporcionar el compuesto **50** (11 mg, 35 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50-7,40 (m, 3H), 6,28-6,04 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,14 (m, 6H), 3,74 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,51 (s, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,38-2,09 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H).

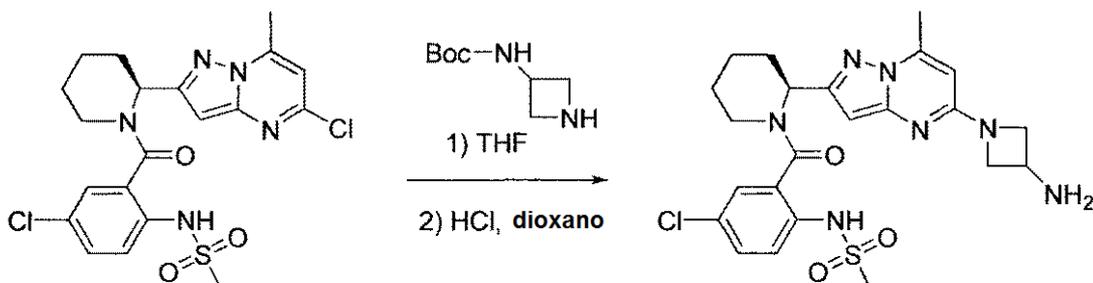
CL/EM (*m/z*): 589,2 [M+H]⁺

Compuesto 51

- 35 Se usaron los mismos procedimientos como se describieron para la síntesis del compuesto **49** partiendo del intermedio

53, excepto que se usó la (R)-hidroxil piperidina apropiada, se obtuvo el compuesto **51** (29 mg, 46 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,92-8,60 (m, 1H), 7,67-7,44 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 6,25-6,14 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,77-1,45 (m, 4H).
 CL/EM (*m/z*): 519,2 [M+H]⁺

5

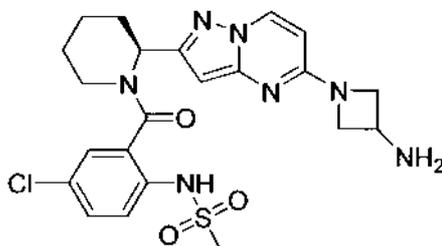
Compuesto 52

10 Se disolvió el intermedio **55** (S)-N-(4-cloro-2-(2-(5-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida (10 mg, 0,021 mmol) en THF (2 ml). Se añadió 3-N-Boc-amino azetidina (36 mg, 0,21 mmol). Se agitó @ 70 °C durante 2 h. Se concentró a presión reducida. Se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó durante 1 h. Se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC Prep para dar el compuesto **52** (10 mg, rendimiento del 75 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,51 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,55 (m, 3H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,38-2,05 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H).
 CL/EM (*m/z*): 518,3 [M+H]⁺

Compuesto 53.

20

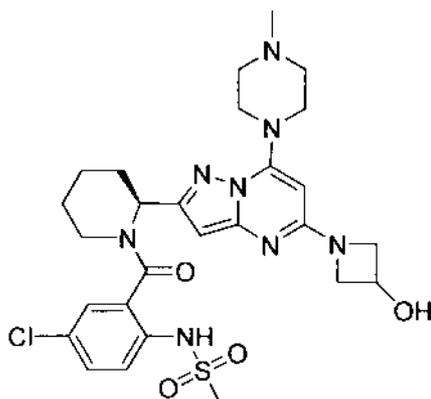


Se usaron los mismos procedimientos como se describieron para la preparación del compuesto **46** para dar el compuesto **53** (36 mg, 58 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,90-8,58 (m, 1H), 7,67-7,44 (m, 3H), 6,25 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,75-1,45 (m, 4H).
 CL/EM (*m/z*): 504,2 [M+H]⁺

Compuesto 54.

30



Se usaron los mismos procedimientos como se describieron para la preparación del compuesto **44** para dar el

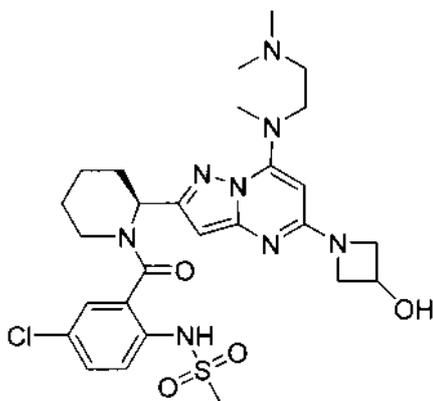
compuesto **54** (6 mg, 17 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,49 (m, 3H), 6,28-6,04 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,55 (m, 4H), 4,14 (m, 3H), 3,70-3,45 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,38-2,09 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H).

CL/EM (*m/z*): 603,3 [M+H]⁺

5

Compuesto 55



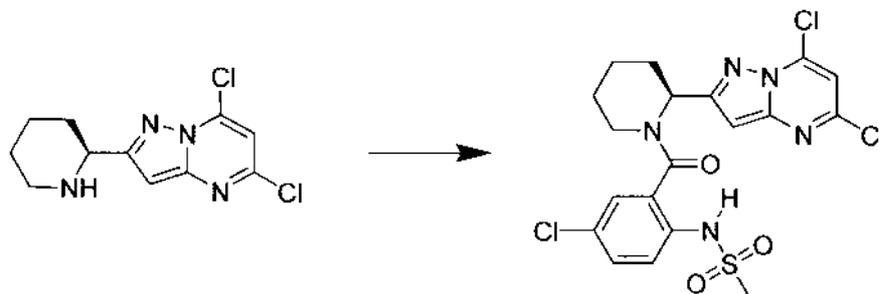
10 Se usaron los mismos procedimientos como se describieron para la preparación del compuesto **44** para dar el compuesto **55** (1,1 mg, 4 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50-7,40 (m, 3H), 6,08-5,85 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,91-2,70 (m, 5H), 2,45-2,25 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 4H).

CL/EM (*m/z*): 605,3 [M+H]⁺

15

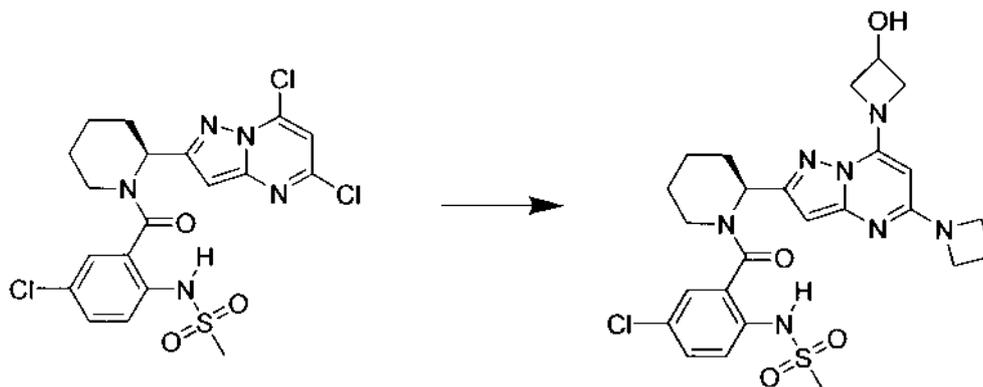
Intermedio 56



20 A una suspensión de (ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico) (0,7 g, 2,8 mM) en DCM (6 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 6 ml, 12 mM) y DMF (5 microlitros) y se agitaron durante 3 h a TA. Los extractos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). Con enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadieron el intermedio de amina **64** (0,78 g, 2,54 mM) y ET₃N (0,55 g) y se agitaron durante 10 min, después 30 min a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó 3x con agua. Los extractos volátiles se retiraron y el residuo

25 se purificó sobre gel de sílice (hexano/ AcOEt= 1/1). El producto, intermedio **56**, se obtuvo en forma de un aceite incoloro en una pureza del 75 % y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Compuesto 56



30

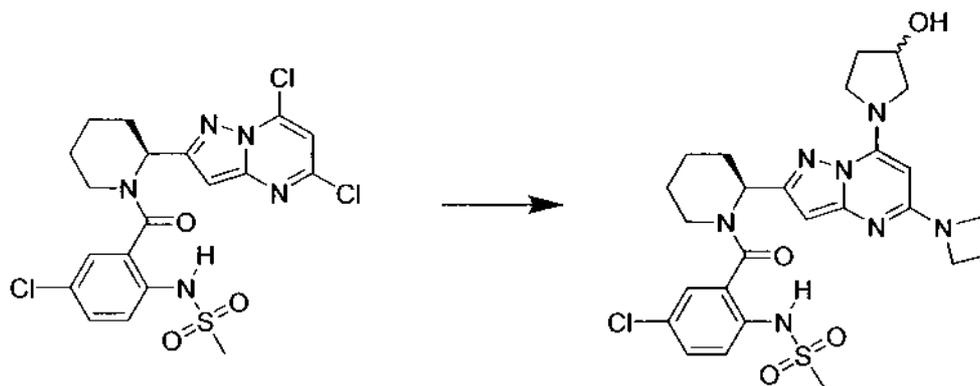
El intermedio **56** (0,033 g, 0,065 mM) se agitó con 3-hidroxiacetidina (0,0071 g, 0,065 mM) y NaHCO₃ (0,1 ml, ac. sat.) en MeCN (4 ml) durante 2 h. Se añadió más 3-hidroxiacetidina (0,0071 g, 0,065 mM) y la solución se calentó a 50 °C durante 1 h. Después, se añadió azetidina (0,5 ml) y la solución se agitó durante 1 h a 70 °C. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente del 5 % al 95 %) para proporcionar el compuesto ***56** (14 mg, 39 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,8 (s, a, 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 6,05 (s, a, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,24 (m, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,9-2,05 (m, 9H), 1,96 (m, 4H), 1,71 (s, a, 2H), 1,60 (s, a, 2H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₄S requerido: 559,18. Encontrado 560,23

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,24, 98 %.

Compuesto 57



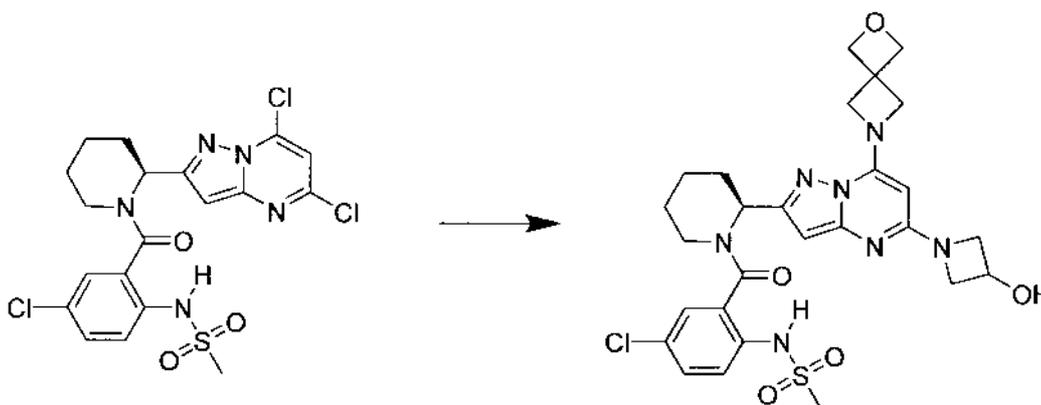
El intermedio **56** (0,030 g, 0,059 mM) se agitó con 3-hidroxi-pirrolidina (0,0051 g, 0,065 mM) y NaHCO₃ (0,2 ml, ac. sat.) en MeCN (4 ml) durante 2 h. Se añadió más 3-hidroxiacetidina (0,0051 g, 0,065 mM) y la solución se calentó a 50 °C durante 1 h. Después, se añadió azetidina (0,5 ml) y la solución se agitó durante 1 h a 70 °C. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente del 5 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **57** (17 mg, 50 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,8 (s, a, 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 6,05 (s, a, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,25 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,9-2,05 (m, 11H), 1,96 (m, 4H), 1,71 (s, a, 2H), 1,61 (s, a, 2H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₂ClN₇O₄S requerido: 573,19. Encontrado 574,30

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,41, 98 %.

Compuesto 58



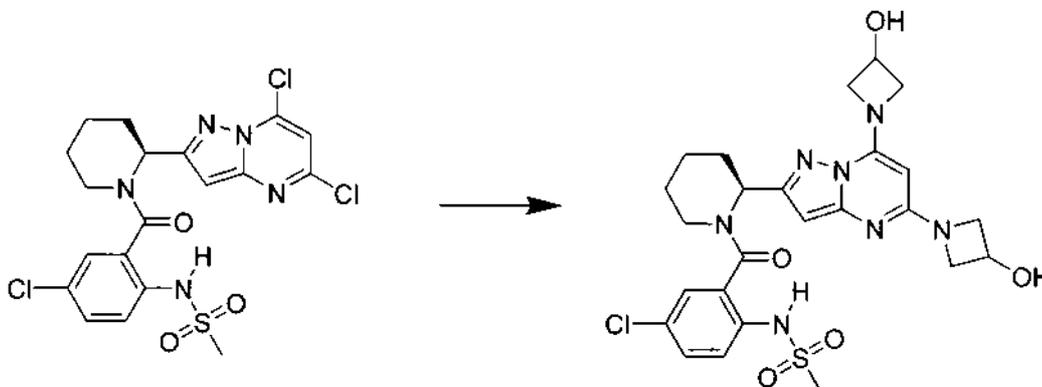
El intermedio **56** (0,034 g, 0,067 mM) se agitó con 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano (0,006 g, 0,067 mM) y NaHCO₃ (0,2 ml, ac. sat.) en MeCN (4 ml) durante 2 h. Se añadió más 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano (0,006 g, 0,067 mM) y la solución se calentó a 50 °C durante 1 h. Después, se añadieron sal 3-Hidroxiacetidina HCl (0,3 g) y Et₃N (0,2 ml) y la solución se agitó durante 1 h a 70 °C. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H₂O con un gradiente del 5 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **58** (2,1 mg, 5 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,95 (s, a, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 5,6 (s, a, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (m, 3H), 4,51 (s, a, 1H), 4,45-4,37 (m, 3H), 4,12 (t, J = 8, 1H), 3,68-6,65 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,05-1,87 (m, 10H), 1,601,57 (m, 2H), 1,46 (s, a, 2H).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{32}ClN_7O_5S$ requerido: 601,19. Encontrado 602,27
HPLC Tr (min), % de pureza: 1,92, 98 %.

Compuesto 59

5



El intermedio **56** (0,034 g, 0,067 mM) se agitó con una sal 3-Hidroxiazetidina HCl (0,148 g) y Et_3N (0,18 ml) en MeOH (4 ml) durante 16 h a 70 °C. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H_2O con un gradiente del 5 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **59** (7,8 mg, 20 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

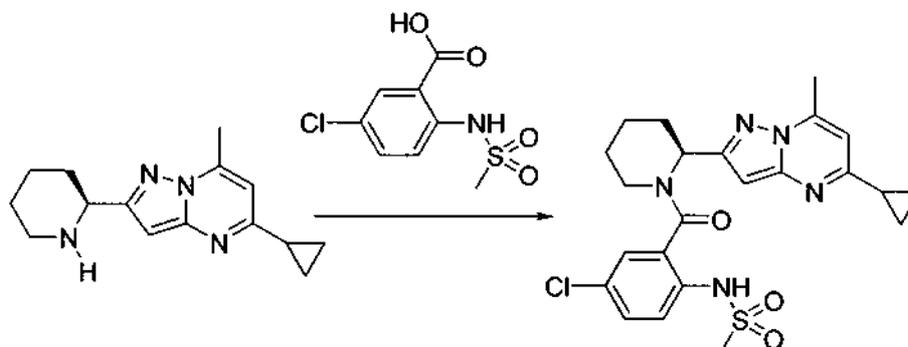
10

RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,20 (s, a, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 5,80 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,81 (s, a, 1H), 4,67 (s, a, 1H), 4,52-4,38 (m, 3H), 4,09 (t, $J = 7,6$, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,25-2,60 (m, s, 2H), 2,47-2,02 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 8H), 1,52-1,16 (m, 2H).

15

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_7O_5S$ requerido: 575,17. Encontrado 576,26
HPLC Tr (min), % de pureza: 1,82, 98 %.

Compuesto 60



20

Se disolvieron ácido 2-metanosulfonamido-5-clorobenzoico (0,1 g, 4,36 mmol), HATU (0,15 g, 0,52 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadió el intermedio **31** (0,32 g, 1,25 mmol) y trietilamina (0,17 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **60**. (Rendimiento 0,56 g, 90 %).

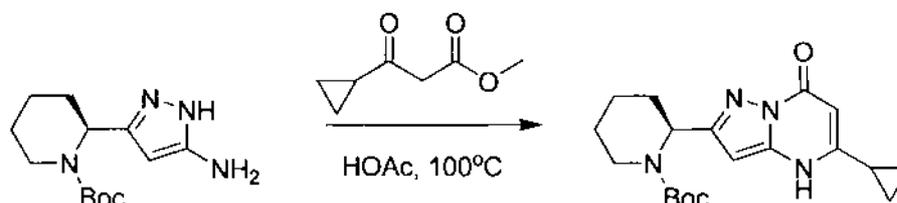
25

RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,40 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,4 (s, a, 1H), 6,38 (s, a, 1H), 6,05 (s, a, 1H), 4,95 (s, a, 1H), 4,40 (s, a, 1H), 3,06 (s, a, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,86 (s, a, 4H), 1,60 (s, a, 2H), 1,45 (s, a, 2H), 1,00 (m, 4H).

30

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{26}ClN_5O_3S$ requerido: 487,14. Encontrado 488,19
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,84, 98 %.

Intermedio 57

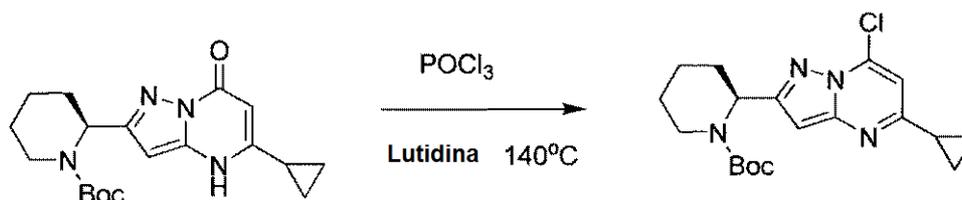


35

El intermedio **4** (5 g, 0,02 mol) en HOAc (20 ml) se trató con éster metílico del ácido 3-ciclopropil-3-oxopropanoico (14 g, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (40 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **57** (4 g, 83 %).

5 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₉H₂₆N₄O₃ requerido: 359,20. Encontrado 359,10
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,45, 98 %

Intermedio 58

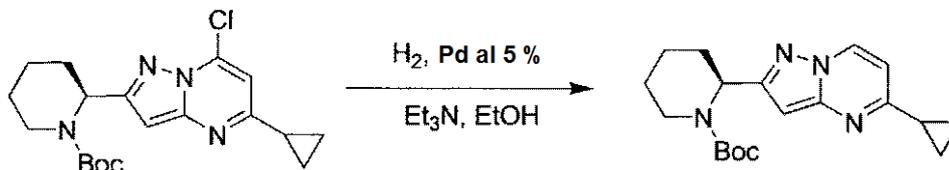


10

El material de partida del intermedio **57** (400 mg, 1,1 mol) se disolvió en lutidina (5 ml), a la mezcla se le añadió POCl₃ (340 mg, 2,2 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C. La reacción se completó en 30 min. La mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (40 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **58** (388 mg, 92 %).

15 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₉H₂₅ClN₄O₂ requerido: 377,17. Encontrado 377,11
HPLC Tr (min), % de pureza: 3,21, 98 %

Intermedio 59

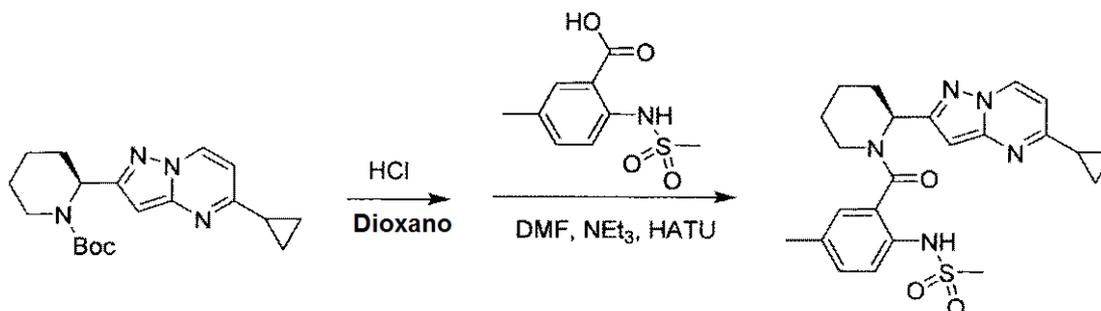


20

EL material de partida del intermedio **58** (400 mg, 1,1 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml), a la mezcla se le añadieron Pd al 5 % sobre carbono (20 mg, 0,053 mmol) y Et₃N (0,5 ml). La mezcla se calentó en un globo de hidrógeno a TA durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ para proporcionar el intermedio **59** (283 mg, 80 %).

25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₉H₂₆N₄O₂ requerido: 343,21. Encontrado 343,13
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,93, 98 %

30 Compuesto 61



35 El material de partida del intermedio **59** (283 mg) se disolvió en 10 ml de dioxano, a la solución se le añadió HCl concentrado (1 ml). La reacción se completó en 30 min, el disolvente se evaporó y el residuo se usó en la siguiente etapa. Se disolvieron ácido 2-metanosulfonamido-5-metilbenzoico (55 mg, 0,24 mmol), HATU (122 mg, 0,32 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el producto en bruto de la etapa previa (50 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (50 µl). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC prep para proporcionar el compuesto **61**. (Rendimiento 31 mg, 43 %).

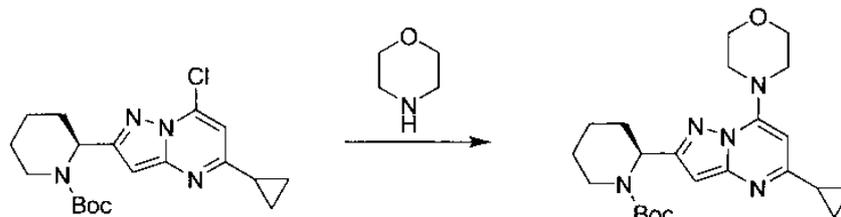
40

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,04 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,23-6,22 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 3H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,13 (s, 3H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₂₇N₅O₃S requerido: 454,56. Encontrado 454,13

5 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,89, 98 %

Intermedio 60



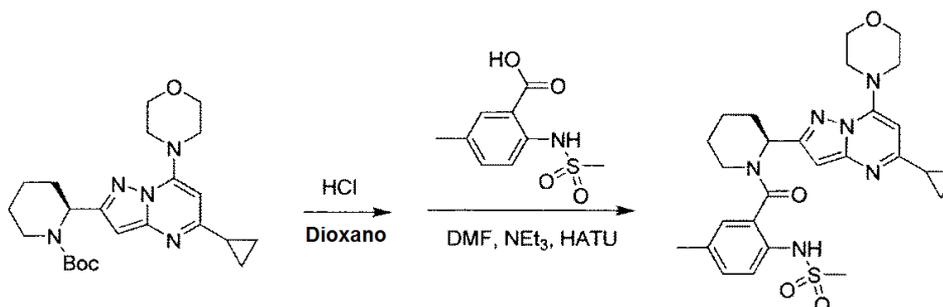
10

El material de partida del intermedio **58** (200 mg, 0,55 mmol) se disolvió en morfolina (10 ml), la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ para proporcionar el intermedio **60** (200 mg, 88 %).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₃₃N₅O₃ requerido: 428,26. Encontrado 428,17

15 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,90, 98 %

Compuesto 62



20

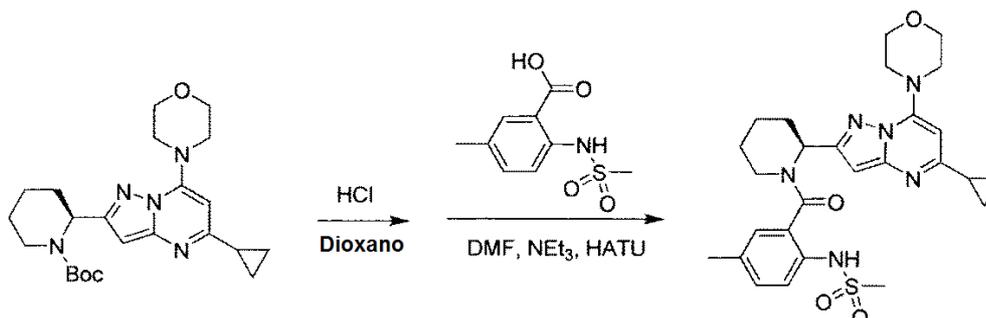
El material de partida del intermedio **60** (200 mg) se disolvió en 10 ml de dioxano, a la solución se le añadió HCl concentrado (1 ml). La reacción se completó en 30 min, el disolvente se evaporó y el residuo se usó en la siguiente etapa. Se disolvieron ácido 2-metanosulfonamido-5-metilbenzoico (43 mg, 0,19 mmol), HATU (95 mg, 0,26 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el producto en bruto de la etapa previa (50 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (50 µl). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **62**. (Rendimiento 37 mg, 45 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,40 (s a, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,92-3,88 (m, 6H), 3,70 (s a, 4H), 2,95 (s a, 4H), 2,38-2,10 (m, 5H), 1,71-1,59 (m, 5H), 1,08-1,03 (m, 4H).

30 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₇H₃₄N₆O₄S requerido: 539,24. Encontrado 539,27

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,60, 98 %

Compuesto 63



35

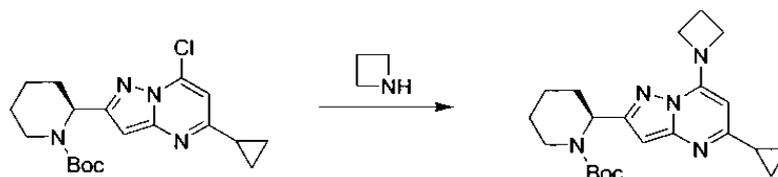
El material de partida del intermedio **60** (200 mg) se disolvió en 10 ml de dioxano, a la solución se le añadió HCl concentrado (1 ml). La reacción se completó en 30 min, el disolvente se evaporó y el residuo se usó en la siguiente etapa. Se disolvieron ácido 2-metanosulfonamido-5-clorobenzoico (20 mg, 0,08 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el producto en bruto de la etapa previa (20 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (40 μ l). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **63**. (Rendimiento 9 mg, 26 %).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,78 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,04-2,94 (m, 3H), 2,91-2,80 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,51 (s, 2H).

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ requerido: 559,18. Encontrado 559,24

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,74, 98 %

Intermedio 61

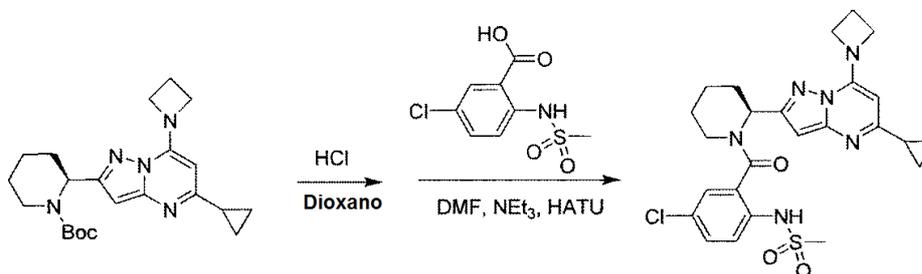


El material de partida del intermedio **58** (0,46 g) se disolvió en azetidina (2 g), la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 para proporcionar el intermedio **61** (0,4 g, 83 %).

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ requerido: 398,25. Encontrado 398,15

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,25, 98 %

Compuesto 64



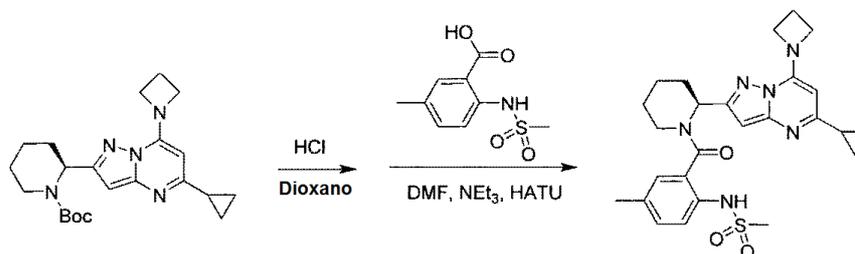
El material de partida del intermedio **61** (400 mg) se disolvió en 10 ml de dioxano, a la solución se le añadió HCl concentrado (1 ml). La reacción se completó en 30 min, el disolvente se evaporó y el residuo se usó en la siguiente etapa. Se disolvieron ácido 2-metanosulfonamido-5-clorobenzoico (45 mg, 0,18 mmol), HATU (93 mg, 0,25 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el producto en bruto de la etapa previa (50 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (50 μ l). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **64**. (Rendimiento 37 mg, 80 %).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,32 (s a, 1H), 7,16 (s a, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,44 (s a, 6H), 2,84 (s a, 4H), 2,44-2,38 (m, 3H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 4H), 0,91-0,84 (m, 5H).

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ requerido: 529,17. Encontrado 529,19

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,16, 98 %

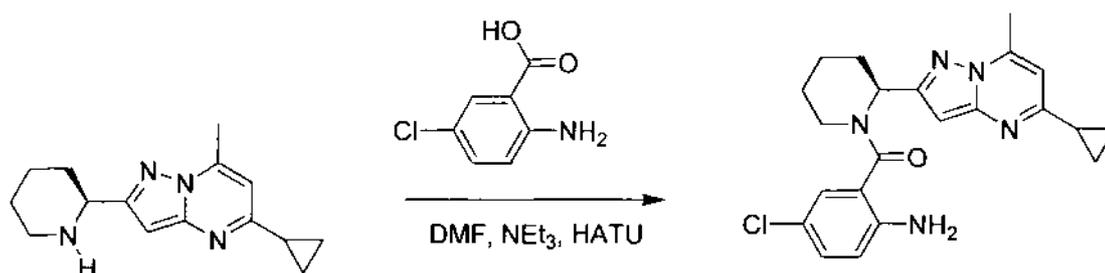
Compuesto 65



El material de partida del intermedio **61** (400 mg) se disolvió en 10 ml de dioxano, a la solución se le añadió HCl concentrado (1 ml). La reacción se completó en 30 min, el disolvente se evaporó y el residuo se usó en la siguiente etapa. Se disolvieron ácido 2-metanosulfonamido-5-metilbenzoico (41 mg, 0,18 mmol), HATU (93 mg, 0,25 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el producto en

- 5 bruto de la etapa previa (50 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (50 μ l). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **65**. (Rendimiento 44 mg, 64 %).
 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,28 (s a, 1H), 7,11 (s a, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,46 (s a, 6H), 3,23-3,21 (m, 4H), 2,89 (s a, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,60 (s a, 3H), 0,92-0,90 (m, 4H).
 10 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requerido: 509,23. Encontrado 509,21
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,12, 98 %

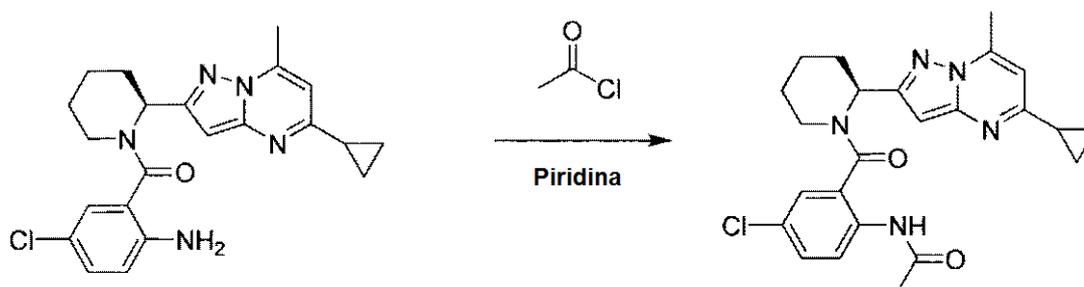
Intermedio 62



Se disolvieron ácido 2-amino-5-clorobenzoico (55 mg, 0,32 mmol), HATU (152 mg, 0,4 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el intermedio **31** (50 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (50 μ l). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificaron con HPLC preparativa para proporcionar. Intermedio **62** (Rendimiento

- 20 54 mg, 68 %).
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ requerido: 410,17. Encontrado 410,15
 HPLC Tr (min), % de pureza: 3,06, 98 %

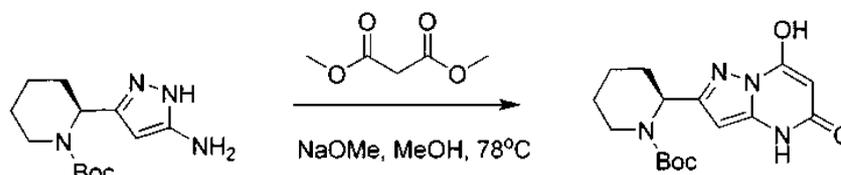
25 Compuesto 66



A una solución del intermedio **62** (49 mg, 0,12 mmol) en piridina (2,0 ml) se le añadió cloruro de acetilo (11 mg, 0,14 mmol) a TA La reacción se completó en 5 min. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 $^{\circ}\text{C}$ y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H_2O con un gradiente del 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **66** (46 mg, 85 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

- 30 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,49-7,38 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,42 (s a, 3H), 2,20 (s a, 3H), 2,03-1,93 (m, 6H), 1,63 (s a, 2H), 1,50 (s a, 2H), 1,03 (s, 1H), 1,01 (s, 3H).
 35 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$ requerido: 452,18. Encontrado 452,04
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,93, 98 %

Intermedio 63

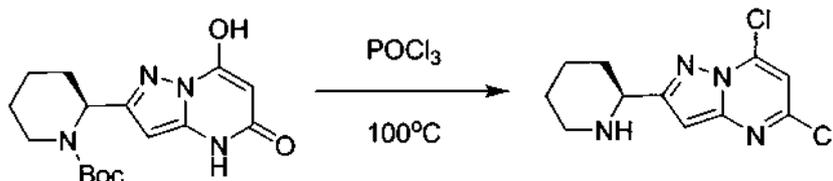


El intermedio **4** (3 g, 0,02 mol) se disolvió en MeOH (30 ml), a la solución se le añadieron malonato de dimetilo (2,6 ml, 0,02 mmol) y NaOMe al 10 % en MeOH (25 ml, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (20 ml), se añadió HOAc para hacer la solución ligeramente ácida, se lavó con salmuera, el disolvente orgánico se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **63** (3 g, 78 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}N_4O_4$ requerido: 335,16. Encontrado 335,05

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,82, 98 %

Intermedio 64

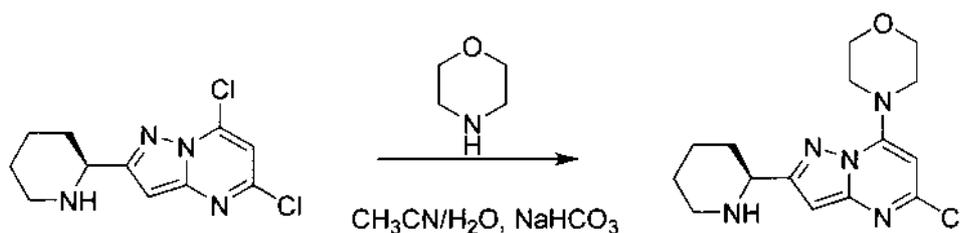


El intermedio **63** (10 g) se añadió a $POCl_3$ puro (25 ml), la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó, al residuo se le añadió MeOH hasta que no se formaron burbujas. Después, se añadieron 30 ml de acetonitrilo al residuo anterior, un sólido de color naranja se retiró por precipitación de la mezcla para proporcionar el intermedio **64** (7,4 g, 92 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_4Cl_2$ requerido: 271,04. Encontrado 271,07

HPLC Tr (min), % de pureza: 1,78, 98 %

Intermedio 65

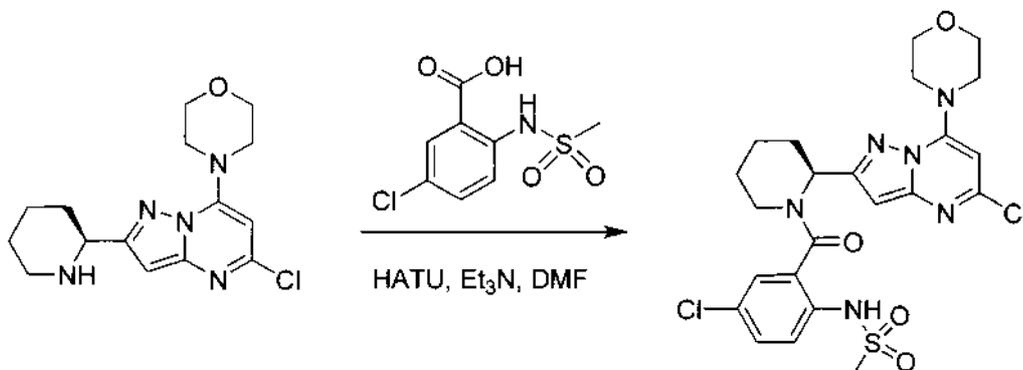


El intermedio **64** (4,2 g, 15,5 mmol) se añadió a CH_3CN (40 ml) y H_2O (40 ml), a la mezcla anterior se le añadieron $NaHCO_3$ (2,6g, 31 mmol) y morfolina (1,35 g, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, los disolventes se evaporaron y al residuo se le añadieron 20 ml de DCM, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar el intermedio **65** (4,5 g, 91 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{15}H_{20}ClN_5O$ requerido: 322,14. Encontrado 322,10

HPLC Tr (min), % de pureza: 1,81,98 %

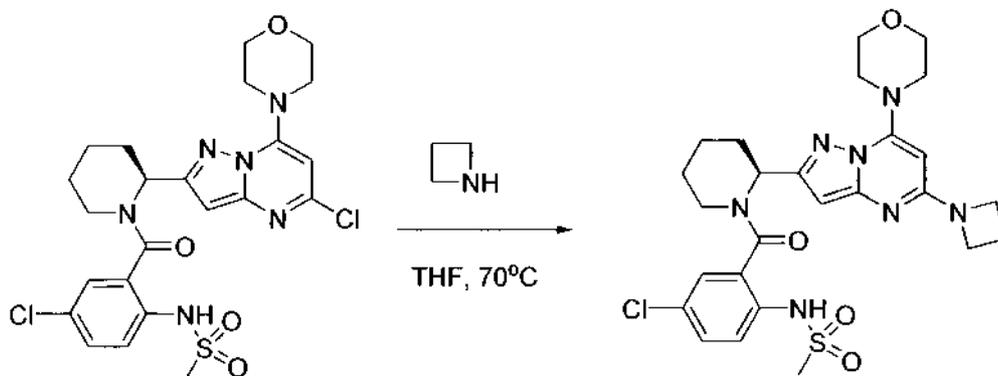
Intermedio 66



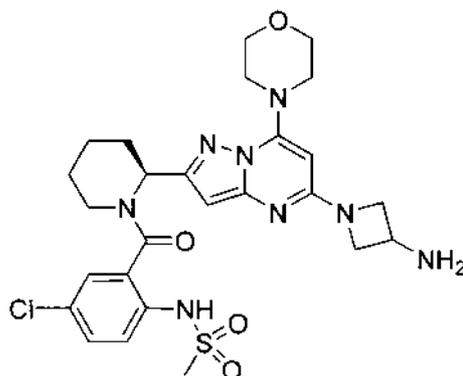
Se disolvieron ácido 2-amino-5-clorobenzoico (5 g, 19,94 mmol), HATU (9,5,24,92 mmol) en DMF anhidra (50 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el intermedio **65** (4 g, 12,46 mmol) y trietilamina (6,93 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **66**. (Rendimiento 4,7 g, 68 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ requerido: 553,11. Encontrado 553,16

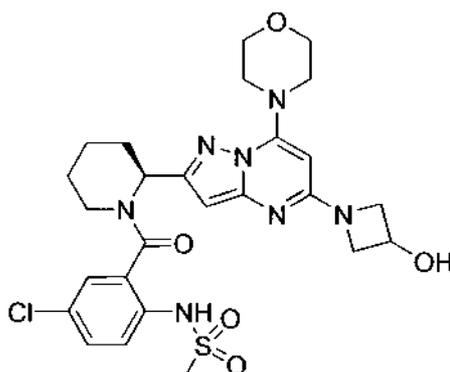
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,72, 98 %

Compuesto 67

- 5 El intermedio **66** (7 g, 12,66 mmol) se disolvió en azetidina (8 g), la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ para proporcionar el compuesto **67** (6 g, 83 %).
- RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,46 (s a, 3H), 6,13-5,85 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,91-3,89 (m, 5H), 3,53 (s a, 5H), 3,31-3,30 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 3H), 1,70-1,62 (m, 5H).
- 10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₂ClN₇O₄S requerido: 574,19. Encontrado 574,19
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,32, 98 %

Compuesto 68

- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **52** partiendo del intermedio **66**.
- 20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,35 (s a, 3H), 5,95 (s a, 2H), 4,41-4,37 (m, 3H), 4,16-4,11 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 3H), 4,03-3,80 (m, 5H), 3,80 (s a, 3H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 1,62-1,57 (m, 4H).
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₃ClN₈O₄S requerido: 589,20. Encontrado 589,30
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,20, 98 %

Compuesto 69

El compuesto del título, que se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **67** partiendo del

intermedio **64**.

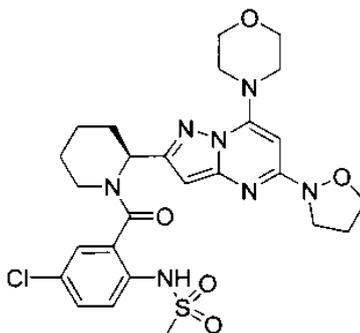
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,34 (s a, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 4H), 3,83-3,81 (m, 8H), 3,46-3,39 (m, 6H), 2,89 (s a, 5H), 1,62 (s a, 4H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₂CIN₇O₅S requerido: 590,11. Encontrado 590,18

5 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,2, 98 %

Compuesto 70

10 El compuesto del título, que se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **67** partiendo del intermedio **64**.



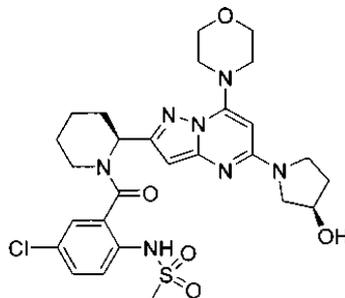
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,38 (s a, 4H), 6,03 (s a, 1H), 3,96-3,95 (m, 4H), 3,76-3,64 (m, 6H), 2,92 (s a, 6H), 2,27 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 1,63 (s a, 4H), 1,29-1,26 (m, 1H).

15 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₂CIN₇O₅S requerido: 590,19. Encontrado 590,30

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,97, 98 %

Compuesto 71

20 El compuesto del título, que se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **67** partiendo del intermedio **64**.



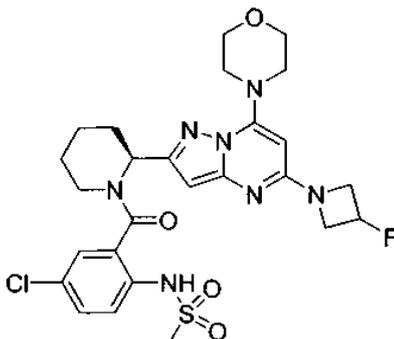
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,35-7,20 (m, 4H), 5,41 (s, 1H), 5,94-5,97 (s a, 1H), 3,83 (s a, 5H), 3,55-3,44 (m, 4H), 2,83 (s a, 4H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 2,29-1,94 (m, 5H), 1,60-1,51 (m, 4H).

25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₇H₃₄CIN₇O₅S requerido: 604,20. Encontrado 604,28

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,33, 98 %

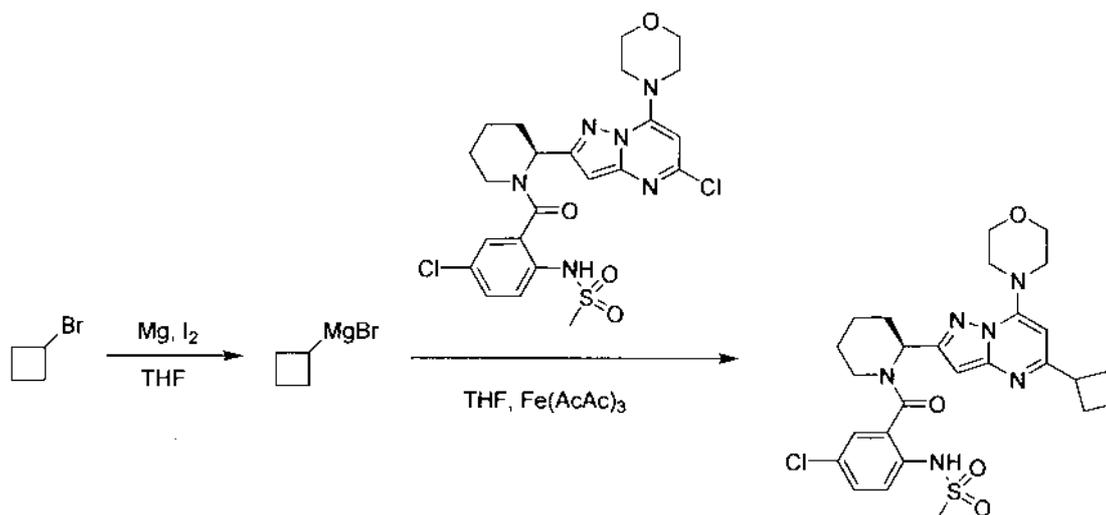
Compuesto 72.

30 El compuesto del título, que se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **67** partiendo del intermedio **64**.



RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,35 (s a, 4H), 6,05 (s a, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,37-4,29 (m, 2H), 4,28-4,06 (m, 2H), 4,04-3,81 (m, 5H), 3,83-3,61 (m, 7H), 2,89 (s a, 5H), 1,61-1,53 (m, 4H).
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClFN}_7\text{O}_4\text{S}$ requerido: 592,18. Encontrado 592,22
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,85, 98 %

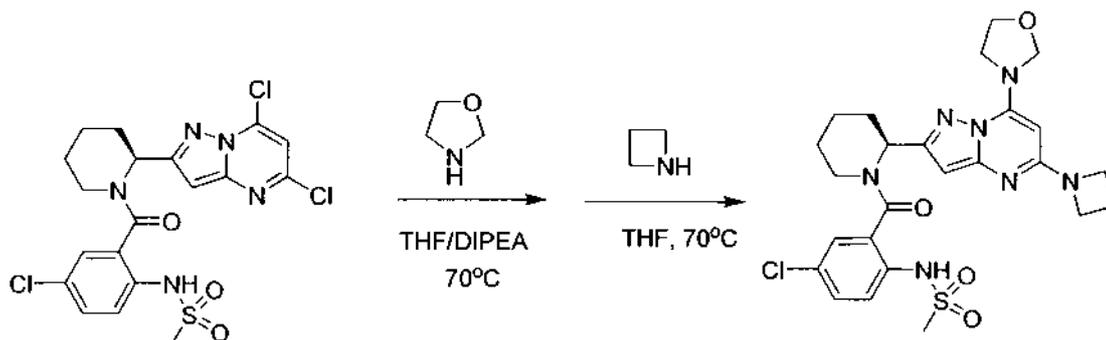
5

Compuesto 73.

10 Se disolvió bromuro de ciclobutilo (300 mg, 0,22 mmol) en THF (1 ml), a la mezcla se le añadieron Mg (5 mg, 0,44 mmol) y una cantidad catalítica de I_2 . La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A la mezcla anterior se le añadieron el intermedio **66** (10 mg, 0,018 mmol) y $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ (0,005 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H_2O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **73** (3 mg, 30 %)

15 en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.
 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,39 (s a, 3H), 6,23 (s a, 2H), 4,46 (s a, 5H), 3,85-3,82 (m, 3H), 3,82-3,28 (m, 3H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 4H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,64-1,44 (m, 4H).
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ requerido: 573,20. Encontrado 573,22
 HPLC Tr (min), % de pureza: 3,00, 98 %

20

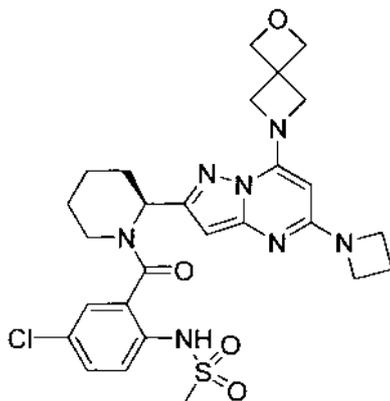
Compuesto 74

25 El intermedio **56** (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y a la solución se le añadieron 1,3-oxazolidina (4,4 mg, 0,06 mmol) y DIPEA (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Después, se añadió azetidina (0,2 ml) a la solución anterior y se calentó a 70 °C durante 2 h. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN en H_2O con un gradiente de 0 % al 95 %) para proporcionar el compuesto **74** (20 mg, 62 %) en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización.

30 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,49-7,47 (m, 4H), 7,37 (s a, 1H), 6,01 (s a, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,22 (s a, 4H), 3,81 (s a, 3H), 2,59-2,55 (m, 4H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,74 (s a, 6H).
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ requerido: 560,18. Encontrado 560,17
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,06, 98 %

Compuesto 75

El compuesto del título, que se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **67** partiendo del

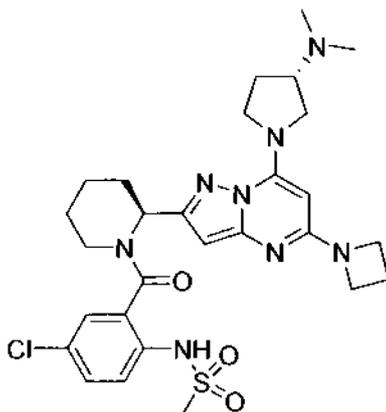
intermedio **64**.

5 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,50 (s a, 3H), 7,41 (s, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,31-4,27 (m, 6H), 3,75 (s, 1H), 3,07 (s a, 5H), 2,54 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,38 (s a, 2H), 2,17-2,03 (m, 3H), 1,74 (s a, 6H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₇H₃₂N₇O₄S requerido: 586,19. Encontrado 586,16
 HPLC Tr (min), % de pureza: 1,94, 98 %

Compuesto 76

10

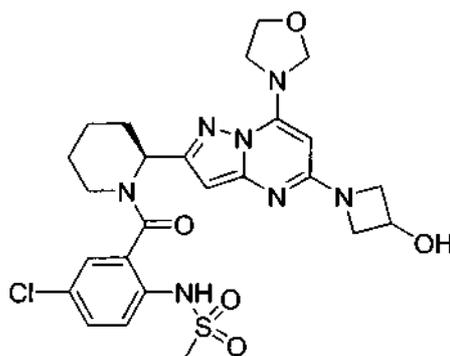
El compuesto del título, que se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **67** partiendo del intermedio **64**.



15 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,36 (s a, 3H), 7,29 (s a, 1H), 4,17 (s a, 8H), 3,94 (s a, 3H), 2,92 (s a, 8H), 2,53 (s a, 2H), 2,42 (s a, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,64 (s a, 5H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₈H₃₇N₈O₃S requerido: 601,24. Encontrado 601,08
 HPLC Tr (min), % de pureza: 1,79, 98 %

Compuesto 77

El compuesto del título, que se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **74** partiendo del intermedio **56**.



25

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,43 (s a, 3H), 7,37 (s a, 1H), 5,62 (s a, 3H), 4,53-4,49 (m, 3H), 4,22 (s a, 3H), 4,10-4,06

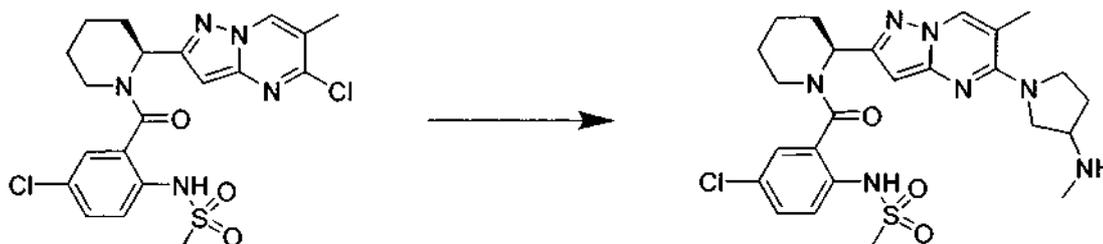
(m, 2H), 3,82 (s a, 3H), 3,06 (s a, 5H), 1,75 (s a, 5H).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_7O_5S$ requerido: 576,17. Encontrado 576,27

HPLC Tr (min), % de pureza: 1,98, 98 %

5 Compuesto 78

El compuesto del título, que se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **85** partiendo del intermedio **73**



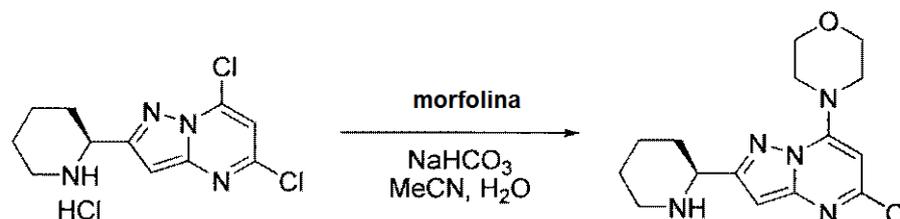
10

RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,01-3,92 (m, 3H), 3,89-3,81 (m, 5H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 5H), 2,26-2,21 (m, 2H), 2,03 (s a, 2H), 1,75-1,72 (m, 3H), 1,55 (s, 3H).

15 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_7O_5S$ requerido: 546,20. Encontrado 546,28

HPLC Tr (min), % de pureza: 1,96, 98 %

Intermedio 67



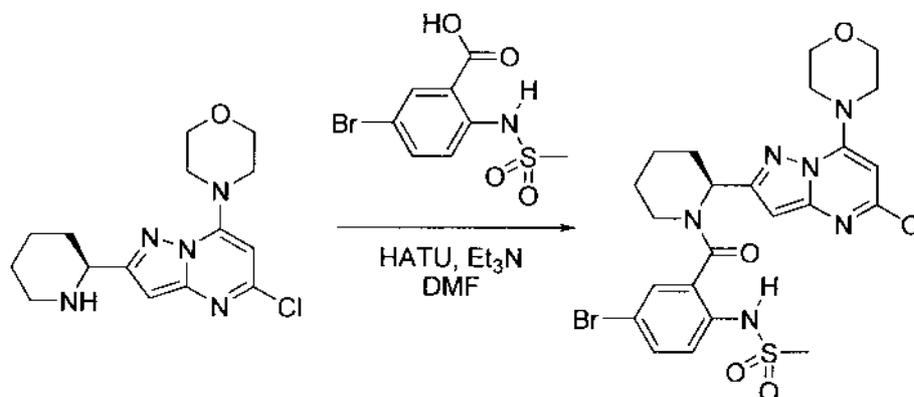
20

Se añadieron morfolina (56,8 μ l, 0,65 mmol) y bicarbonato sódico (109 mg, 1,30 mmol) a una solución del intermedio **64**, clorhidrato de (S)-5,7-dicloro-2-(piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo (1,65 ml) y agua (1,65 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con diclorometano (50 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto de morfolina en forma de un sólido de color blanco (209 mg, 99 %).

CLEM (ESI) m/z 322,45 $[M + H]^+$, $t_R = 1,68$ min.

$R_f = 0,17$ (MeOH al 10 %/ CH_2Cl_2).

30



Se añadió HATU (297 mg, 0,78 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-2-(metilsulfonamido)benzoico (210 mg, 0,72 mmol) en DMF (3,3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron el intermedio de morfolina anterior (209 mg, 0,65 mmol) y trietilamina (227 μ l, 1,63 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua

35

(150 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (150 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (4 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **67** (348 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

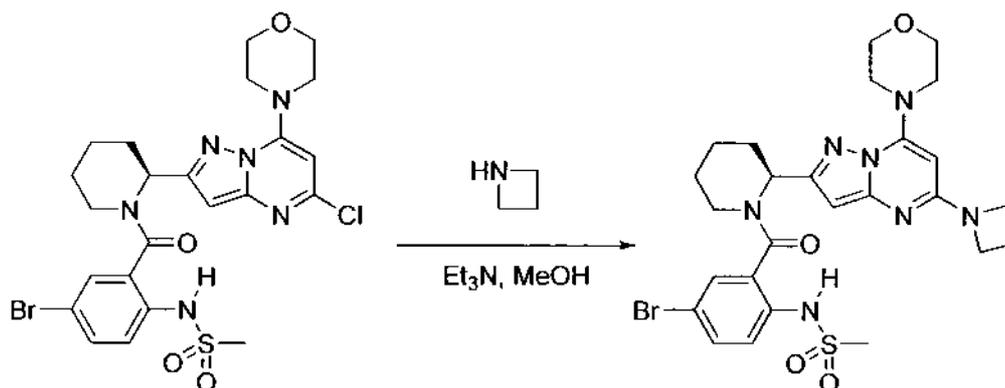
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,15-7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,49-6,14 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,14 (s a, 0,2 H), 4,51 (s a, 0,2 H), 4,01-3,51 (m, 9H), 3,33 (m, 1H), 2,95 (s a, 3H), 2,47-2,16 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,87-1,40 (m, 4H).

CLEM (ESI) *m/z* 597,25 [M + H]⁺, *t_R* = 2,88 min.

HPLC *t_R* (min), % de pureza: 4,76, 99 %.

F_r = 0,66 (EtOAc).

Compuesto 79



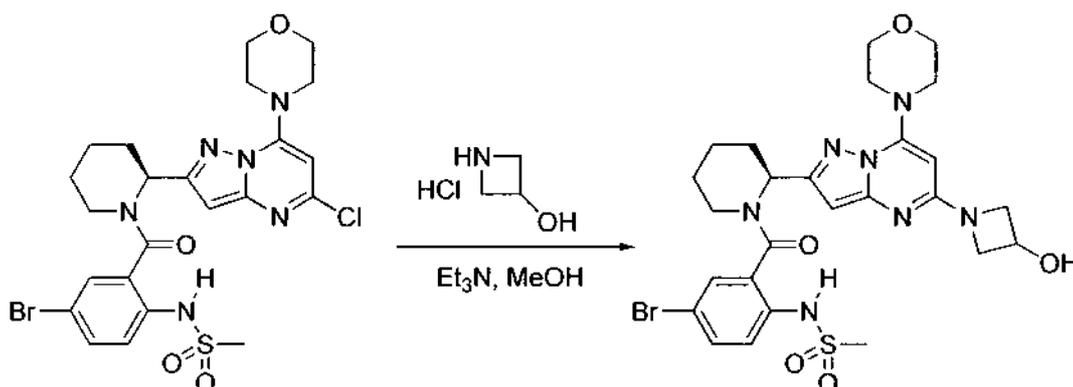
A una solución del intermedio **67** (30,0 mg, 0,05 mmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadió azetidina (57,0 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (279 µl, 2,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **79** (30,4 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,34 (s a, 1 H), 7,64-7,30 (m, 3H), 6,10-5,85 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (s a, 0,5H), 4,38 (d a, 0,5H), 4,20-3,00 (m, 16H), 2,45-1,30 (m, 8H).

CLEM (ESI) *m/z* 618,36 [M + H]⁺, *t_R* = 2,37 min.

HPLC *t_R* (min), % de pureza: 3,43, 99 %. *F_r* = 0,33 (EtOAc).

Compuesto 80



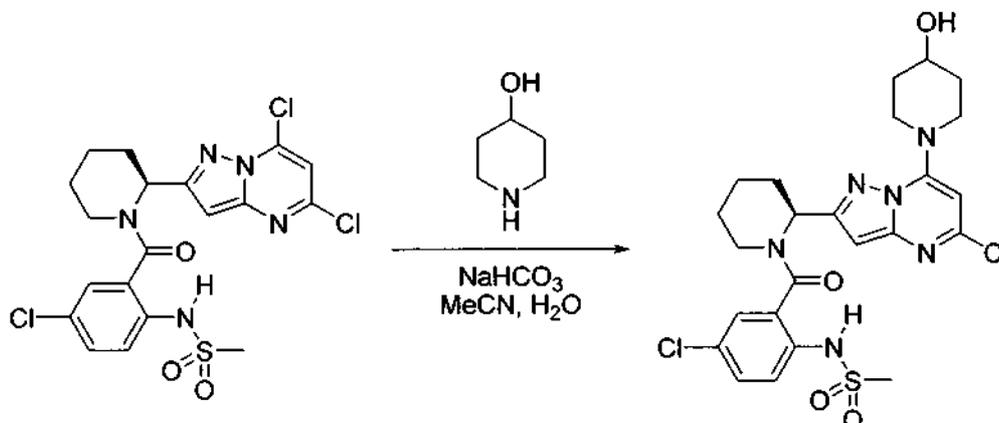
A una solución del intermedio **67** (30,0 mg, 0,05 mmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-hidroxi azetidina (110 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (279 µl, 2,00 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **80** (28 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,34 (s a, 1 H), 7,66-7,35 (m, 3H), 6,10-5,84 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,74 (s a, 0,5H), 4,58 (s a, 1H), 4,50-4,20 (m, 1,5H), 4,10-3,00 (m, 16H), 2,40-1,30 (m, 6H).

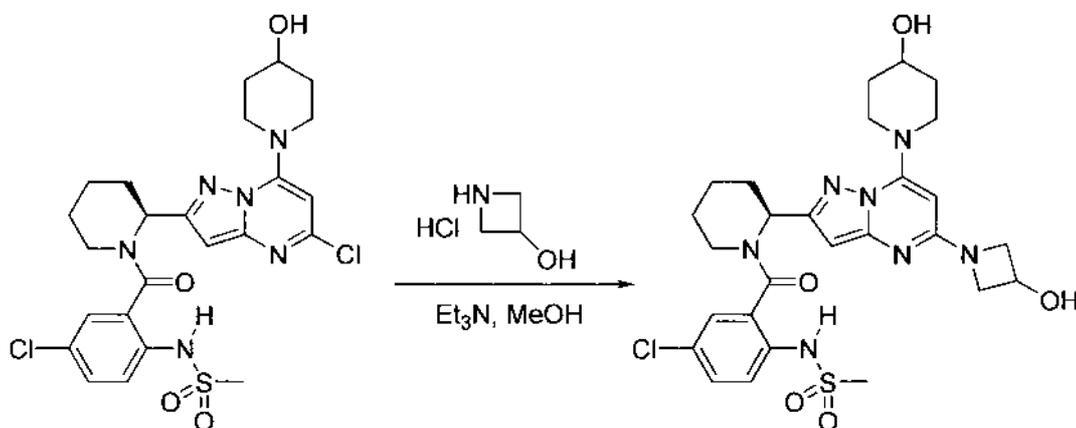
CLEM (ESI) *m/z* 634,34 [M + H]⁺, *t_R* = 2,25 min.

HPLC *t_R* (min), % de pureza: 3,19, 99 %.

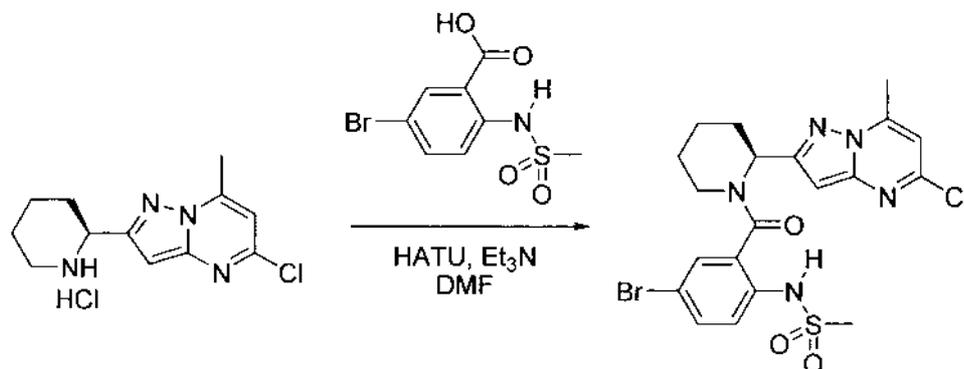
F_r = 0,30 (EtOAc).

Intermedio 68

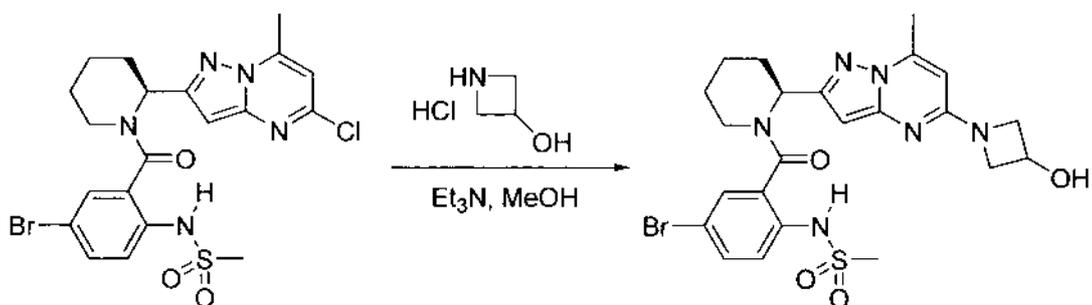
- 5 Se añadieron 4-hidroxipiperidina (20,2 μ l, 0,20 mmol) y bicarbonato sódico (33,0 mg, 0,40 mmol) a una solución del intermedio **56** (100 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (0,50 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **68** (114 mg, 99 %) en forma de un sólido de color naranja claro.
- 10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,15-7,11 (m, 4H), 6,43-5,94 (m, 2H), 5,12 (s a, 0,2 H), 4,50 (s a, 0,2 H), 4,28-3,91 (m, 3H), 3,81-3,15 (m, 4H), 2,93 (s a, 3H), 2,51-2,14 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 2H), 1,85-1,29 (m, 6H).
CLEM (ESI) m/z 567,37 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,66$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 4,21,90 %.
- 15 $F_r = 0,46$ (EtOAc).

Compuesto 81

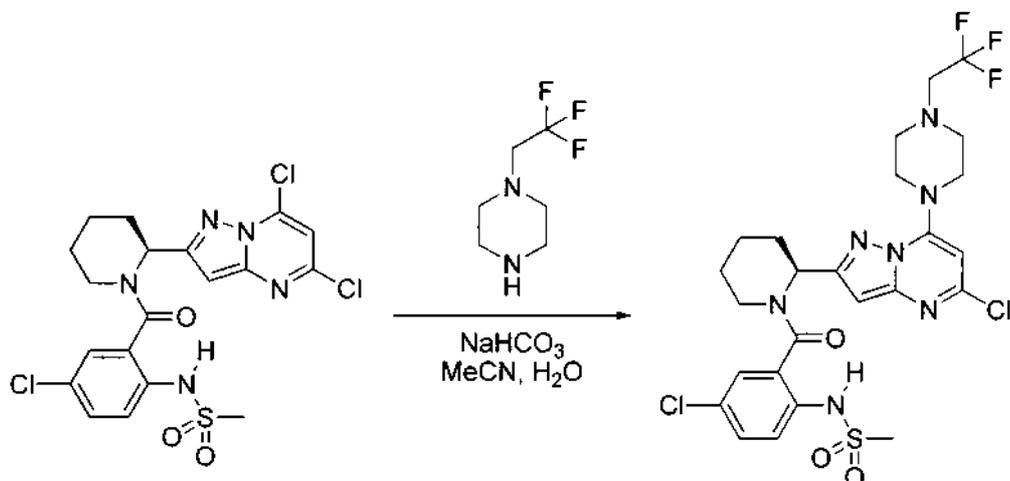
- 20 A una solución del intermedio **68** (40,0 mg, 0,07 mmol) en MeOH (1,42 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (154 mg, 1,41 mmol) y trietilamina (396 μ l, 2,84 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 $^\circ\text{C}$. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **81** (35,5 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,49 (s a, 3H), 6,10-5,60 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,35 (app t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 4,20-3,94 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,99 (s a, 3H), 2,40-2,15 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 5H), 1,35-1,20 (m, 1H).
CLEM (ESI) m/z 604,44 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,03$ min.
- 30 HPLC t_R (min), % de pureza: 2,89, 89 %.
 $F_r = 0,50$ (10 % MeOH/ CH_2Cl_2).

Intermedio 69

- 5 Se añadió HATU (350 mg, 0,92 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-2-(metilsulfonamido)benzoico (247 mg, 0,84 mmol) en DMF (3,80 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron el sustrato de piperidina (preparado como se ilustra en la primera etapa de conversión del intermedio 46 al intermedio 55) (220 mg, 0,77 mmol) y trietilamina (267 μ l, 1,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (8 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio 69 (342 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93-7,64 (m, 1H), 7,62-7,40 (3H), 6,71 (s, 1H), 6,56-6,23 (m, 1H), 5,05 (s a, 0,2H), 4,57 (s a, 0,2H), 3,62-3,33 (m, 1H), 3,11-2,73 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,38-2,20 (m, 1H), 2,16-1,91 (m, 1H), 1,87-1,34 (m, 4H).
- 15 CLEM (ESI) m/z 526,32 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 3,03$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 5,15, 90 %.
 $F_r = 0,68$ (EtOAc).

20 Compuesto 82

- 25 A una solución del intermedio 69 (40,0 mg, 0,08 mmol) en MeOH (1,50 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (166 mg, 1,50 mmol) y trietilamina (424 μ l, 3,00 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 $^\circ\text{C}$. Después de 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (4 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto 82 (43 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,70-7,35 (m, 3H), 6,12-5,92 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,36 (app t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,92 (dd, $J = 9,6, 4,4$ Hz, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,98 (s a, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,44-2,15 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,79-1,53 (m, 3H).
- 35 CLEM (ESI) m/z 563,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,20$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,35, 99 %.
 $F_r = 0,50$ (EtOAc).

Intermedio 70

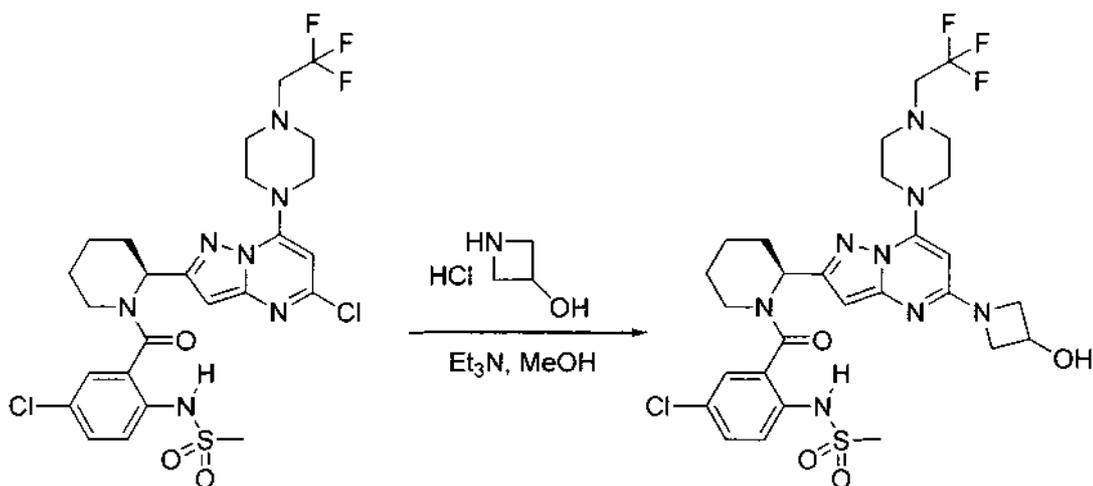
- 5 Se añadieron 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (32,6 mg, 0,16 mmol) y bicarbonato sódico (26,8 mg, 0,32 mmol) a una solución del intermedio **56** (80,0 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (0,40 ml) y agua (0,40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (4 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **70** (79,1 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (ESI) m/z 634,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,78$ min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 5,37, 54 %.

$F_r = 0,39$ (EtOAc).

15

Compuesto 83

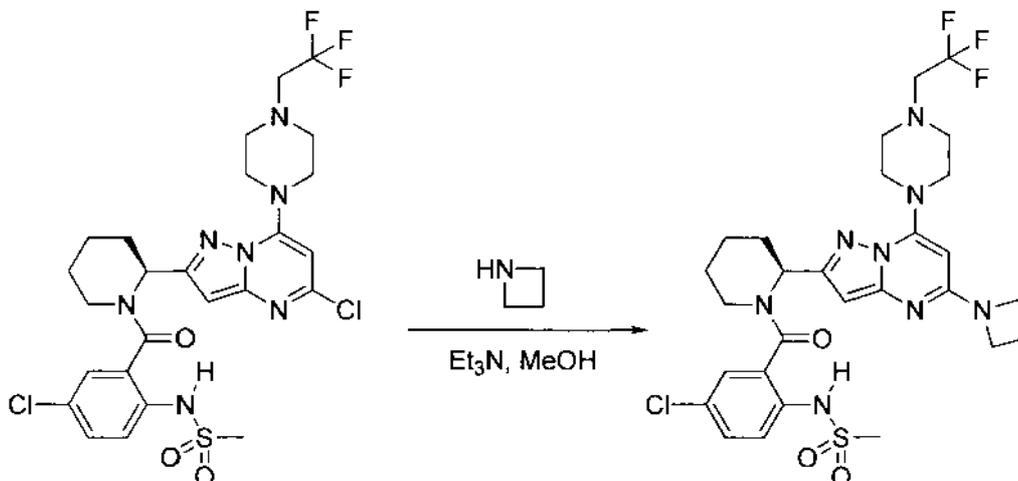
- 20 A una solución del intermedio **70** (20,0 mg, 0,03 mmol) en MeOH (0,64 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (68,9 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (178 μl , 1,28 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (4 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto **83** (9,4 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,54-7,34 (m, 3H), 6,30-5,95 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 2H), 4,03-3,85 (m, 4H), 3,48 (quintuplete, $J = 1,6$, 1H), 3,23-3,08 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,96-2,89 (app t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,40-2,00 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 4H).

30 CLEM (ESI) m/z 671,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,18$ min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 4,07, 99 %.

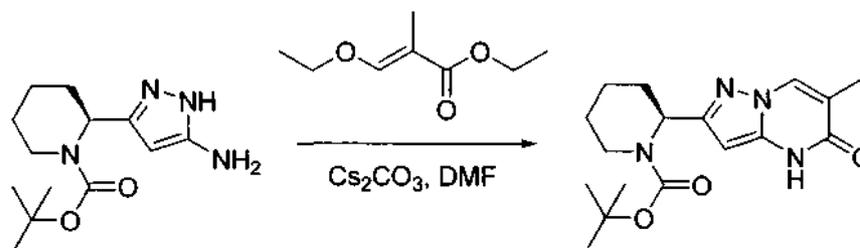
$F_r = 0,39$ (EtOAc).

Compuesto 84

- 5 A una solución del intermedio **70** (20,0 mg, 0,03 mmol) en MeOH (0,64 ml) se le añadieron azetidina (42,0 μ l, 0,63 mmol) y trietilamina (178 μ l, 1,28 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (4 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto **84** (6,2 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,67-7,27 (m, 3H), 6,14-5,74 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,14 (app t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,67-3,43 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,92 (app t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,41 (quintuplete, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,20-1,99 (m, 2H), 1,76-1,54 (m, 4H).
- 15 CLEM (ESI) m/z 655,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,32$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,81,99 %.
 $F_r = 0,50$ (EtOAc).

Intermedio 71

20



- 25 Se añadieron (E)-etil-3-etoxi-2-metilacrilato (11,8 g, 67,6 mmol) y Cs_2CO_3 (22,0 g, 67,6 mmol) a una solución del intermedio **4** (12,0 g, 45,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C. Después de 17 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (330 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **71** (8,58 g, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 30 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,01 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,42 (s a, 1H), 4,01 (d a, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,81 (t a, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,29 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,07 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,87 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,41 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).
- 35 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,87, 156,34, 155,43, 140,16, 135,00, 113,29, 86,50, 79,75, 28,41,27,79, 25,27, 21,00, 19,88, 13,38.
- CLEM (ESI) m/z 333,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,24$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,969, 99 %.
 $F_r = 0,50$ (EtOAc).
HPLC quiral, 98 %ee (Chiralpak IC 5 mM, 4,6 150 mm, MeCN al 10-95 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %) (S)-isómero $t_R = 22,234$ min, (R)-isómero $t_R = 20,875$ min.

40

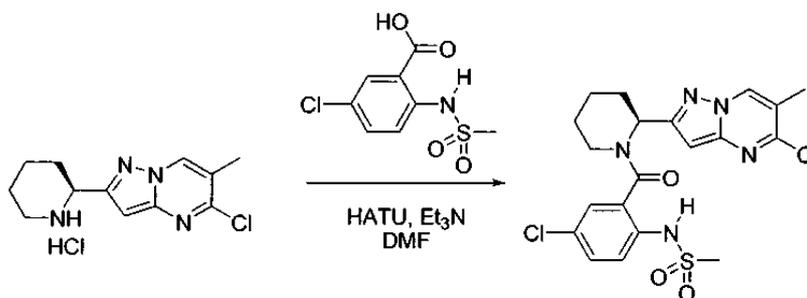
Intermedio 72

5 Se añadió POCl_3 (5,60 ml, 59,8 mmol) al intermedio **71** (993,4 mg, 2,99 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **72** en forma de un semisólido de color naranja, que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 RMN ^1H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,40 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 9,27-9,16 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 112,4$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,08 (c, $J = 8,81$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,92-1,61 (m, 5H).
 CLEM (ESI) m/z 251,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 0,21$ min.
 HPLC $t_R = 2,35$ min.

Intermedio 73

15



20 Se añadió HATU (1,37 g, 3,59 mmol) a una solución de ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (823 mg, 3,29 mmol) en DMF (15,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución del intermedio en bruto **72** (220 mg, 2,99 mmol) en DMF (1 ml) seguido de la adición de trietilamina (2,00 ml, 14,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (12 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **73** (736,2 mg, 51 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,05 (s a, 0,2H), 9,13 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,81 (s a, 0,2H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,2H), 7,40 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,2H), 6,45 (s, 1H), 6,40 (s a, 0,2H), 6,28 (d a, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,01 (s a, 0,2H), 4,54 (d a, $J = 14,0$ Hz, 0,2H), 3,35 (d a, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,90-1,59 (m, 2H), 1,59-1,31 (m, 3H).

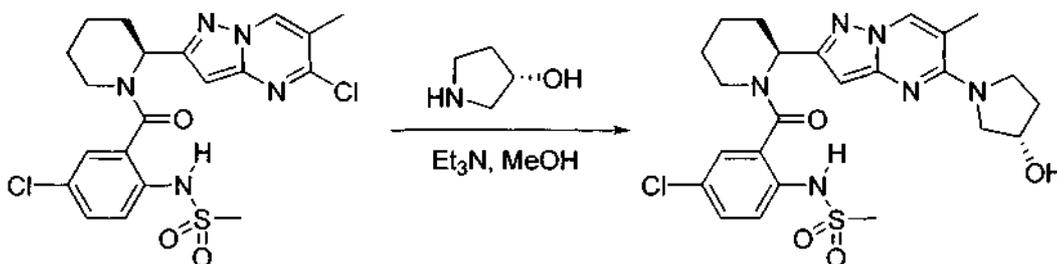
30 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 167,09, 156,12, 153,13, 147,86, 135,68, 131,79, 131,66, 131,38, 130,12, 125,91, 125,44, 117,08, 93,74, 47,65, 44,07, 39,81, 27,83, 25,47, 19,78, 16,90.

35 CLEM (ESI) m/z 482,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,79$ min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 5,438, 99 %

$F_r = 0,47$ (50 % EtOAc/hexanos).

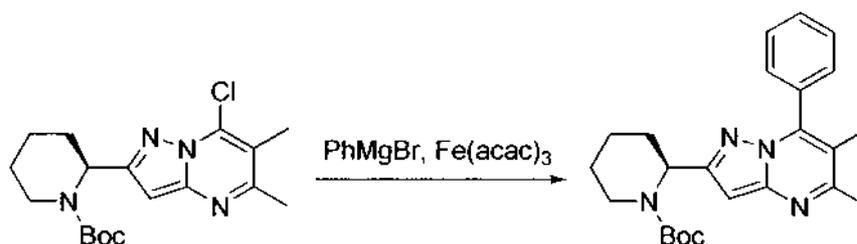
HPLC quiral, 99 %ee (Chiralpak IC 5 mM, 4,6 150 mm, MeCN al 10-95 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %) (S)-isómero $t_R = 29,739$ min, (R)-isómero $t_R = 29,495$ min.

Compuesto 85

A una solución del intermedio **73** (20,0 mg, 0,04 mmol) en MeOH (0,84 ml) se le añadieron (S)-3-hidroxipirrolidina (72,5 mg, 0,83 mmol) y trietilamina (234 μ l, 1,68 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **85** (17,7 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. (TFA Salt)

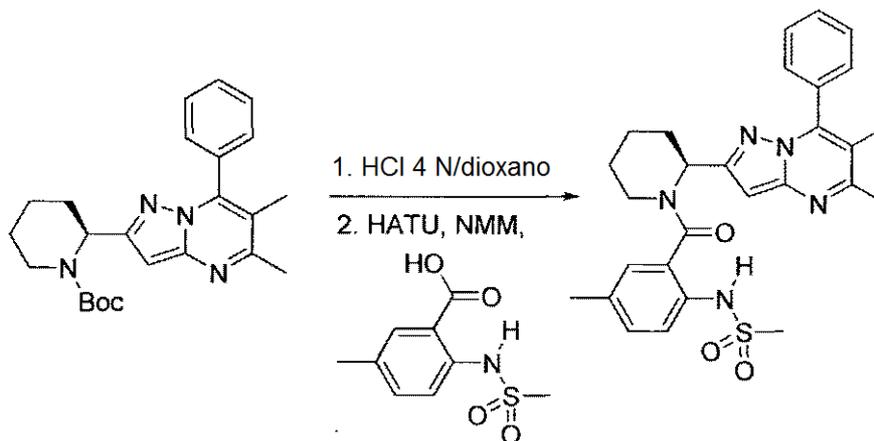
5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,64 (s a, 0,7H), 8,52 (s a, 0,15H), 8,45 (s a, 0,15H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d a, J = 12 Hz, 0,2H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,44 (s a, 1H), 6,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,61 (s a, 0,2H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,34 (d a, J = 13,6 Hz, 1H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (s, 0,4H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 0,6H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,24-1,99 (m, 2H),
10 1,84-1,75 (d a, J = 12,4 Hz, 1H), 1,64-1,42 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 1H).
CLEM (ESI) m/z 533,2 [M + H]⁺, t_R = 2,41 min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,80, 99 %.
 F_r = 0,5 (EtOAc).

15 Intermedio 74



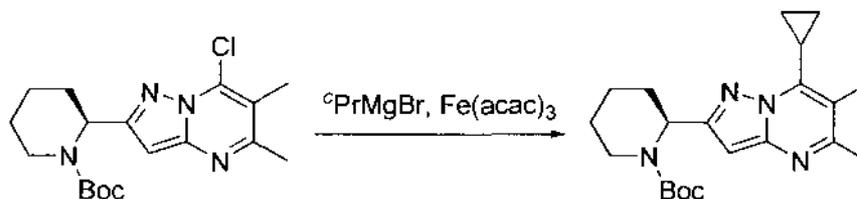
20 El intermedio **14** (244 mg, 0,68 mmol) en THF/NMP 7:1 (8 ml) se trató con Fe(acac)₃ (66 mg, 0,19 mmol) y se colocó en Ar. La mezcla se trató gota a gota con PhMgBr (508 μ l, 1,015 mmol, 2,0 M) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se trató con NH₄Cl saturado/Na₂EDTA (100 μ l), se vertió en EtOAc (100 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (50 ml), después se secó sobre MgSO₄. La purificación a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (40 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, EtOAc al 0-100 %/hexanos) proporcionó el intermedio **74** (9 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco:
25 CLEM m/z [M + H]⁺ 407, [M + Na]⁺ 429.

Compuesto 86

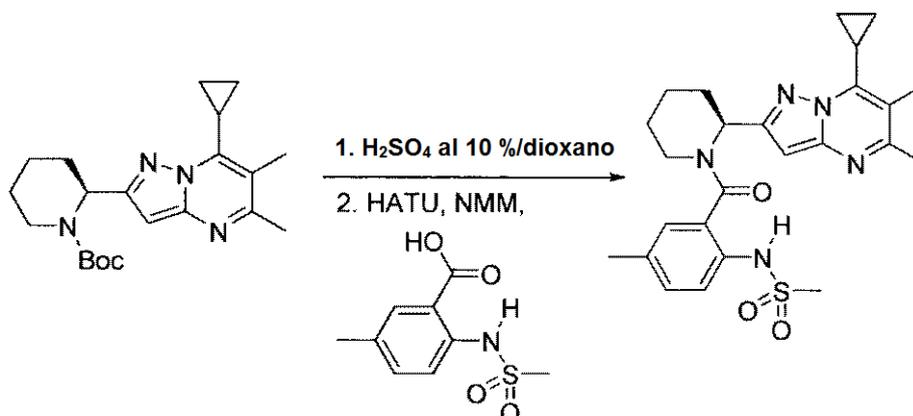


30 El intermedio **74** (9 mg, 0,02 mmol) se trató con HCl 4 N/dioxano (1 ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y se trató con DMF (1 ml), HATU (13 mg, 0,03 mmol), *N*-metilmorfolina (15 μ l, 0,11 mmol) y ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (7 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, después se vertió en EtOAc (100 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico
35 (50 ml), después se secó sobre MgSO₄. La purificación a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el compuesto **86** (1 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):
 m/z [M + H]⁺ 518, [M + Na]⁺ 540.

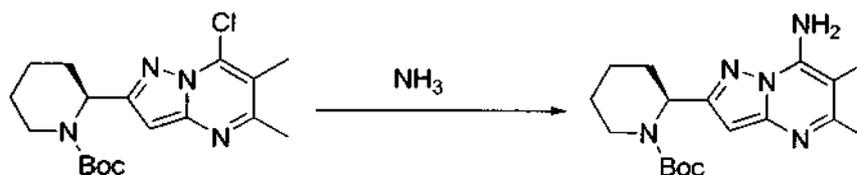
40 HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %-H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) t_R = 5,236 min (pureza >95 % @ 254 nM).

Intermedio 75

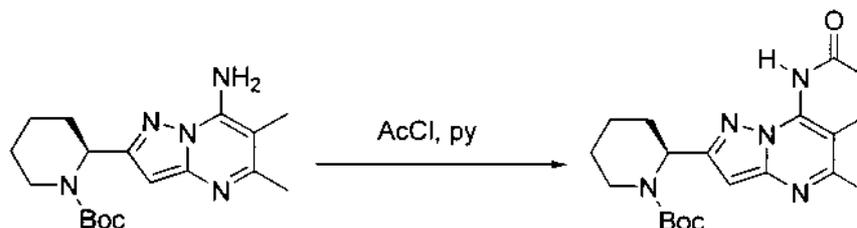
- 5 El intermedio **14** (247 mg, 0,68 mmol) en THF/NMP 7:1 (8 ml) se trató con $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (66 mg, 0,19 mmol) y se colocó en Ar. La mezcla se trató gota a gota con ${}^o\text{PrMgBr}$ (2,07 ml, 1,015 mmol, 0,5 M) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se trató con NH_4Cl saturado/ Na_2EDTA (100 μl), se vertió en EtOAc (100 ml) y H_2O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), después se secó sobre MgSO_4 . La purificación a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (40 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, EtOAc al 0-100 %/hexanos) proporcionó el intermedio **75** (16 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 371, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 393.

Compuesto 87

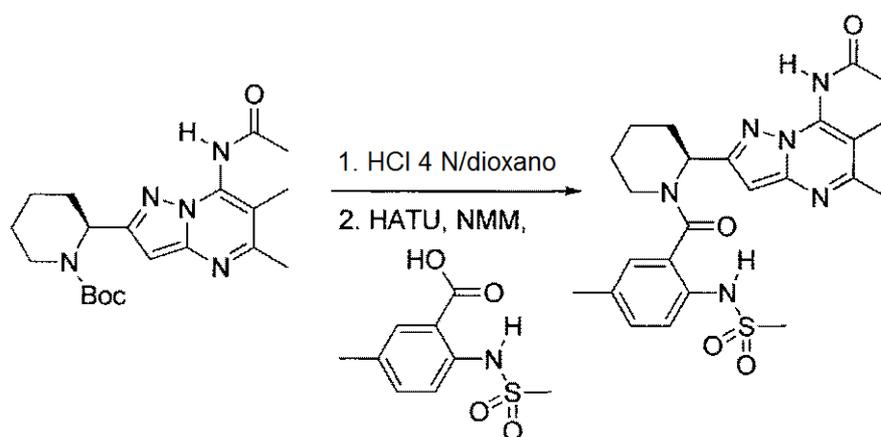
- 15 El intermedio **75** (9 mg, 0,02 mmol) se trató con 10 % H_2SO_4 /dioxano (1 ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y se trató con DMF (1 ml), HATU (25 mg, 0,06 mmol), *N*-metilmorfolina (30 μl , 0,21 mmol) y ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (13 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, después se vertió en EtOAc (100 ml) y H_2O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), después se secó sobre MgSO_4 . La purificación a través HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el compuesto **87** (0,7 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 482.
- 25 HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %- H_2O , modificador de TFA al 0,05 %) t_R = 5,118 min (pureza >95 % @ 254 nM).

Intermedio 76

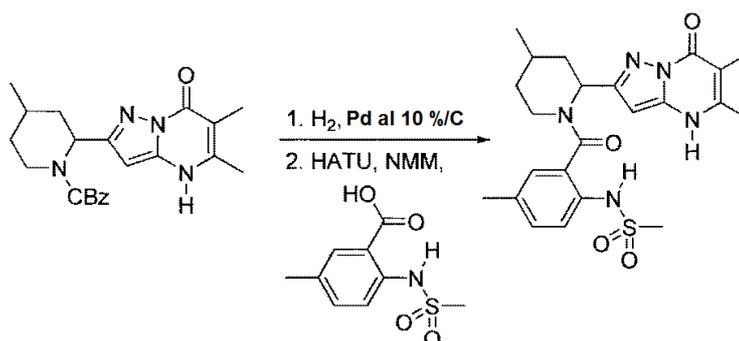
- 30 El intermedio **14** (610 mg, 1,67 mmol) se trató con NH_3 (10 ml) y se calentó a 80 $^\circ\text{C}$ durante una noche. La mezcla se enfrió y NH_3 se retiró con desgasificación. La mezcla se suspendió en MeOH y se filtró a través de un embudo sinterizado de fritta media para proporcionar el intermedio **76** (375 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 346.

Intermedio 77

- 5 El intermedio **76** (185 mg, 0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se trató con piridina (430 μl , 5,3 mmol) y AcCl (113 μl , 1,6 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en EtOAc (100 ml) y H_2O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), después se secó sobre MgSO_4 . La purificación a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (40 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, EtOAc al 0-100 %/hexanos) proporcionó el intermedio **77** (29 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco:
- 10 CLEM m/z $[\text{M} + 2\text{H}]^+$ 389.

Compuesto 88

- 15 El intermedio **77** (29 mg, 0,07 mmol) se trató con HCl 4 N/dioxano (2 ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y se trató con DMF (2 ml), HATU (39 mg, 0,1 mmol), *N*-metilmorfolina (50 μl , 0,34 mmol) y ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (20 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, después se vertió en EtOAc (100 ml) y H_2O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), después se secó sobre MgSO_4 . La purificación a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el compuesto **88** (8 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):
- 20 RMN ^1H (CD_3CN , 400 MHz): δ 7,31 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,27 (s 1H), 2,92 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,68 (m, 3H). m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 499.
- 25 HPLC (RP: gradiente de MeCN al 15-100 %- H_2O , modificador de TFA al 0,05 %) t_R = 14,65 min (pureza >95 % @ 254 nM).

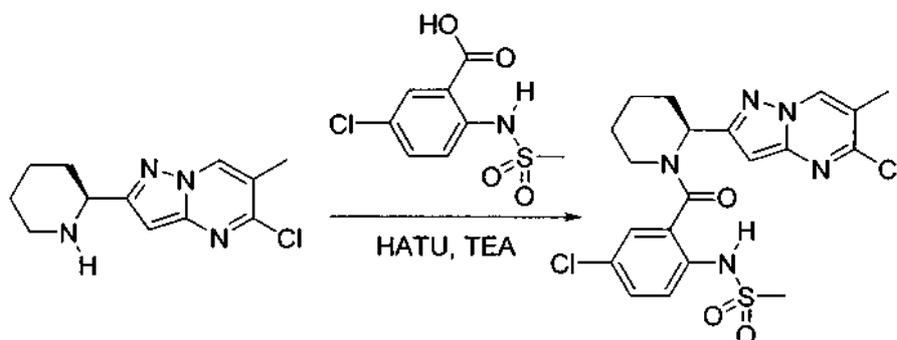
Compuesto 89

Se trató el intermedio de Cbz **203** (119 mg, 0,30 mmol) en EtOH (6 ml) con Pd al 10 %/C (50 mg) y HOAc (18 ml, 0,33 mmol) y se colocó en H₂. La mezcla se agitó durante una noche, después se filtró a través de un tapón de Celite. La solución se concentró y se trató con DMF (6 ml), HATU (172 mg, 0,45 mmol), *N*-metilmorfolina (250 µl, 1,5 mmol) y ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (90 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, después se vertió en EtOAc (100 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), después se secó sobre MgSO₄. La purificación a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el compuesto **89** en forma de una mezcla de isómeros (5 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):

m/z [M + H]⁺ 472.

HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %-H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) t_R = 4,016 min (80 % de pureza @ 254 nM).

Compuesto 90



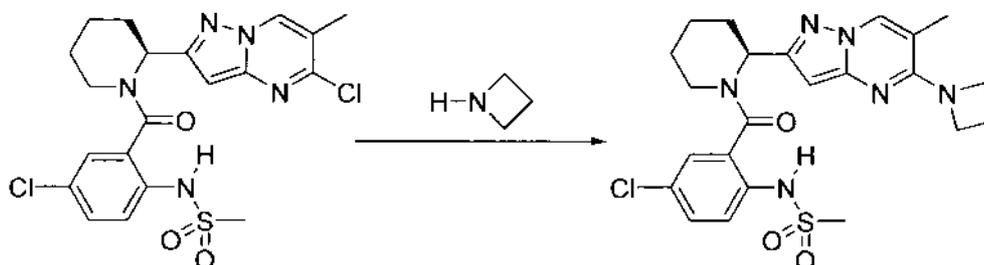
Se agitaron ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (40 mg, 0,16 mmol) y HATU (69 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) durante 1 h. El intermedio **72** (35 mg, 0,12 mmol) y TEA (42 µl, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se agitó durante una noche, después se vertió en EtOAc (100 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), después se secó sobre MgSO₄. La purificación a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el compuesto **90** (también el mismo como el intermedio **73**) (27 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,94 (s a, 1 H), 7,70 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 3,31 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,38-1,62 (m, 6H).

m/z [M + H]⁺ 483, [M + Na]⁺ 505.

HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %-H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) t_R = 5,261 min (95 % de pureza @ 254 nM).

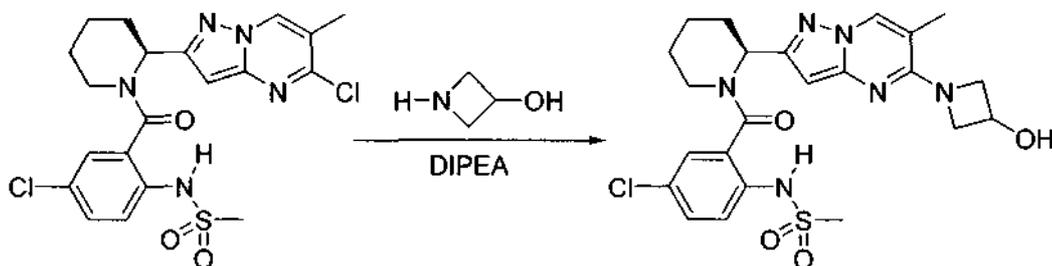
Compuesto 91



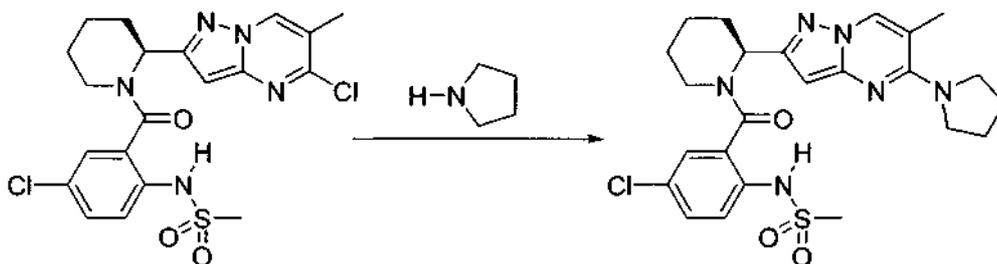
El compuesto **90** (9 mg, 0,02 mmol) en azetidina (1 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h. La solución se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **91** (5 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1H), 6,10 (d a, 1 H), 4,51 (m a, 1H), 2,51 (app t, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (m a, 2 H), 1,35-1,75 (m, 6H). m/z [M + H]⁺ 504, [M + Na]⁺ 526.

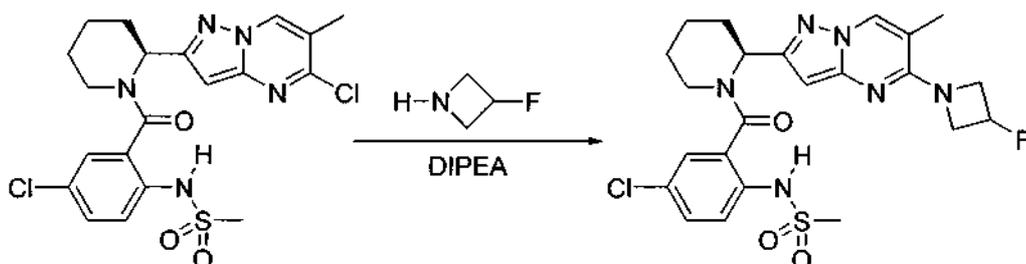
HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %-H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) t_R = 4,197 min (pureza >99 % @ 254 nM).

Compuesto 92

- 5 El compuesto **90** (9 mg, 0,02 mmol) en THF (1 ml) se trató con DIPEA (66 μ l, 0,38 mmol) y 3-hidroxi-azetidina•HCl (20 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La solución se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **92** (8 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco (datos para la sal TFA):
F_r = 0,41 (EtOAc)
- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, rotámetro indicado por *): δ 9,30 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,92* (s a, 1H, rotámetro), 4,85* (s a, 1H, rotámetro), 3,33 (app d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,12 (app t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (m, 1H, sin resolver), 2,00 (app t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,76 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,56 (app d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,27 (m, 1H). *m/z* [M + H]⁺ 520, [M + Na]⁺ 542.
- 15 HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %-H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) *t_R* = 3,778 min (pureza >99,9 % @ 254 nM).
 HPLC quiral (Chiralpak IC 5 mM, 4,6 150 mm, MeCN al 10-95 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético 0,05 %) (S)-isómero *t_R* = 19,274 min, (R)-isómero *t_R* = 19,773 min.

Compuesto 93

- 25 El compuesto **90** (9 mg, 0,02 mmol) en pirrolidina (1 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h. La solución se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **93** (5 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):
 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,02 (d a, 1H), 3,80 (m a, 4H), 3,20 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,99 (s a, 6H), 1,93-1,36 (complejo, 5H) *m/z* [M + H]⁺ 518, [M + Na]⁺ 540.
- 30 HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %-H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) *t_R* = 4,413 min (pureza >95 % @ 254 nM).

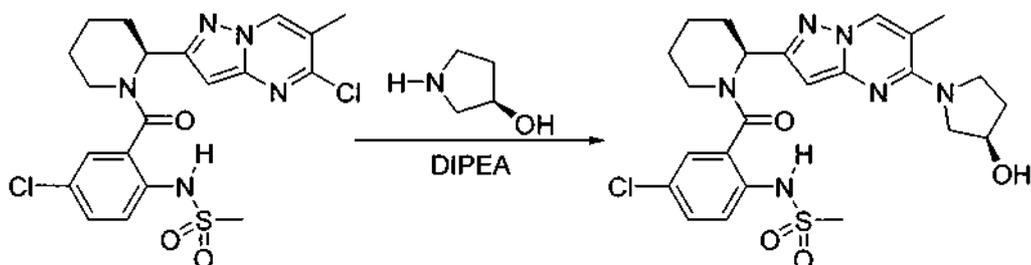
Compuesto 94

- 35 El compuesto **90** (20 mg, 0,04 mmol) en THF (3 ml) se trató con DIPEA (150 μ l, 0,83 mmol) y 3-fluoro-azetidina•HCl (46 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La solución se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **94** (13 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):
- 40

RMN ^1H (CD_3CN , 400 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,93-1,36 (m, 5H). m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 522, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 543.

HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 % $\text{-H}_2\text{O}$, modificador de TFA al 0,05 %) $t_R = 4,937$ min (pureza >95 % @ 254 nM).

Compuesto 95

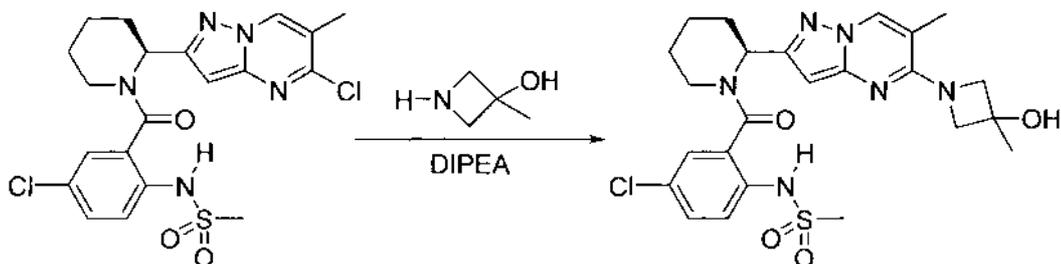


El compuesto **90** (15 mg, 0,03 mmol) en THF (3 ml) se trató con DIPEA (110 μl , 0,6 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol·HCl (38 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a 70 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. La solución se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 % $\text{/ H}_2\text{O}$, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar Compuesto 95 (13 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):

m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534.

HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 % $\text{-H}_2\text{O}$, modificador de TFA al 0,05 %) $t_R = 3,761$ min (pureza >95 % @ 254 nM).

Compuesto 96

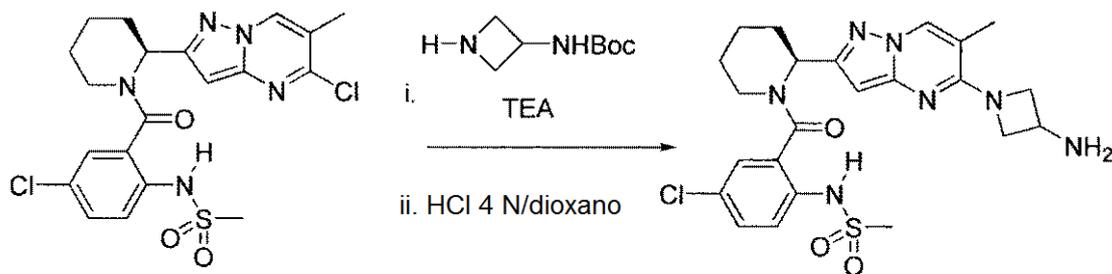


El compuesto **90** (30 mg, 0,06 mmol) en THF (6 ml) se trató con DIPEA (221 μl , 1,2 mmol) y 3-metil-azetidin-3-ol·HCl (75 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a 70 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. La solución se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 % $\text{/ H}_2\text{O}$, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **96** (19 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):

m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534.

HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 % $\text{-H}_2\text{O}$, modificador de TFA al 0,05 %) $t_R = 3,959$ min (pureza >95 % @ 254 nM).

Compuesto 97



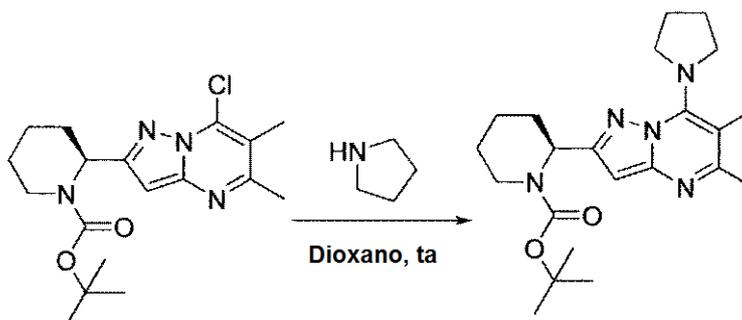
El compuesto **90** (47 mg, 0,1 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con TEA (270 μl , 1,9 mmol) y azetidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (167 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 $^\circ\text{C}$ durante una noche. La solución se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 619, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 641. El producto (60 mg, 0,1 mmol) se trató con HCl 4 N /dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. La

solución se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **97** (13 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco (sal TFA):

5 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). *m/z* [M + H]⁺ 519.

HPLC (RP: gradiente de MeCN al 6-98 %-H₂O, modificador de TFA al 0,05 %) *t_R* = 3,314 min (pureza >95 % @ 254 nM).

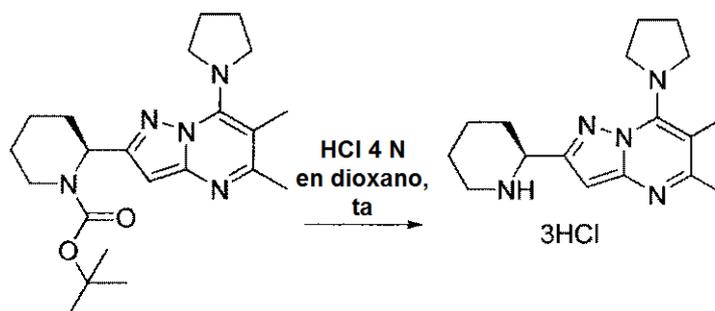
10 Intermedio 78



15 Se añadió pirrolidina (7,4 ml, 89,3 mmol) a una solución del intermedio **14** (250 mg, 0,687 mmol) en 15 ml de dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La solución se concentró a ½ volumen y se vertió en 50 ml de agua/50 ml de salmuera. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x70 ml) y el material orgánico combinado se lavó con 150 ml de agua:salmuera 1:1, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-50 % en hexanos) produjo el intermedio **78** (232 mg, 85 %)

20 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₃₃N₅O₂ requerido: 400,26. Encontrado 400,20

Intermedio 79



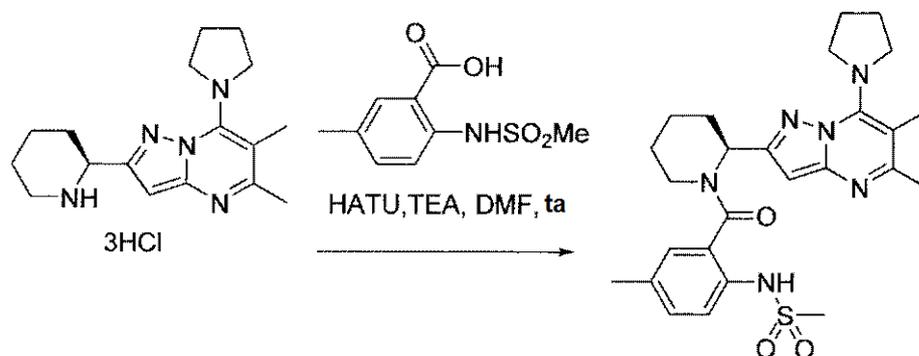
25 A una solución 4 N de hidrogenocloruro en dioxano (7,0 ml, 28 mmol) se le añadió a una mezcla del intermedio de N-Boc piperidina **78** (230 mg, 0,575 mmol) en dioxano anhidro (16 ml), que formó un precipitado de color blanco después de 5-10 minutos. La mezcla de reacción se agitó 18 horas. La HPLC analítica indicó la conversión al 86 % al producto deseado. Después, se añadió más 2,5 ml de HCl en dioxano y la mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró a presión reducida para producir el intermedio sin proteger **79** en forma de un sólido de color blanco después

30 de secarse al vacío, (236 mg, 99 %, 90 % pureza), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 9,60 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,20 (m, 5H), 3,37 (m, 1H), 3,08 (m,

1H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,84-1,60 (m, 6H)

35 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₇H₂₅N₅ requerido: 300,21. Encontrado 300,20

Compuesto 98

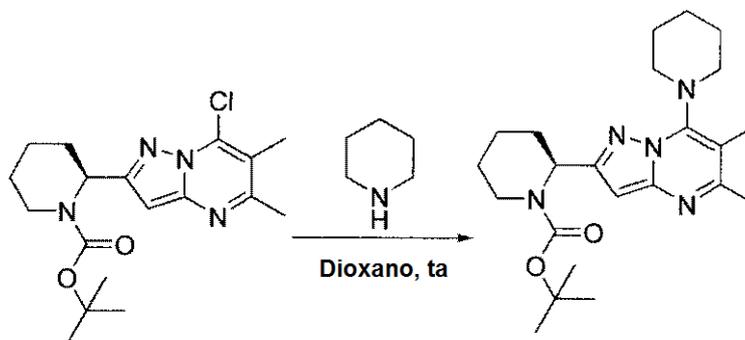
5 Se añadió HATU (64,6 mg, 0,170 mmol) a una solución de ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (34,1 mg, 0,159 mmol) en 5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 45 min de agitación, se añadió el intermedio **79** (50,3 mg, 0,123 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,07 ml, 0,548 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 50 ml de H₂O y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

10 100 ml de salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **98** (51 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo blanquecino, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

15 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,18 (m, 4H), 4,11 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,66-1,35 (m, 4H).

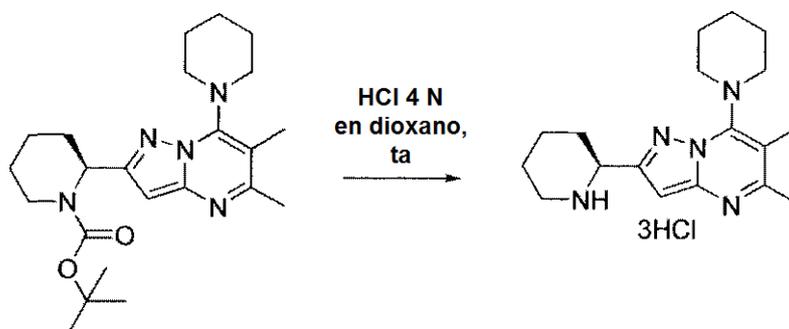
CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₄N₆O₃S requerido: 511,24. Encontrado 511,30.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,50, 99 %

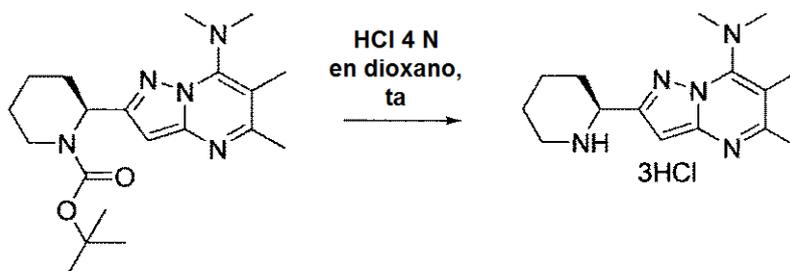
20 **Intermedio 80**

25 Se añadió piperidina (8,8 ml, 89,3 mmol) a una solución del intermedio **14** (247 mg, 0,679 mmol) en 16 ml de dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La solución se concentró a ½ volumen y se vertió en 35 ml de agua/15 ml de salmuera. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x40 ml) y el material orgánico combinado se lavó con 100 ml de agua:salmuera 1:1, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto deseado, el intermedio **80** se recuperó en forma de una película de color beis (282 mg, 99 %) y se usó sin purificación adicional.

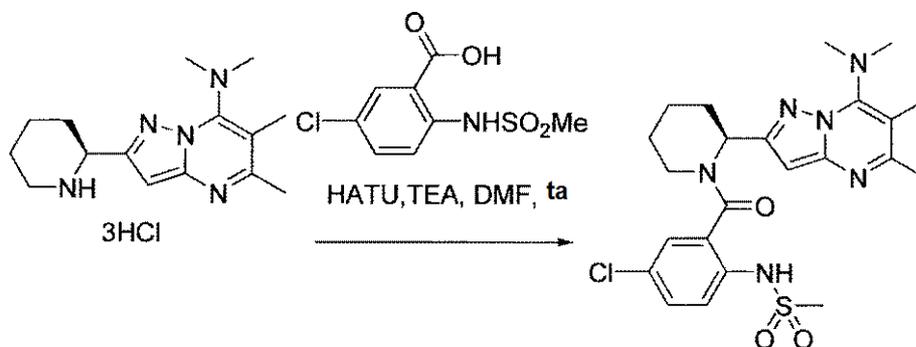
30 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₃₅N₅O₂ requerido: 414,28. Encontrado 414,48.

Intermedio 81

- 5 Una solución 4 N de hidrogenocloruro en dioxano (8,0 ml, 32 mmol) se añadió a una mezcla del intermedio de N-Boc piperidina **80** (275 mg, 0,666 mmol) en dioxano anhidro (17 ml), que formó un precipitado de color amarillo claro después de 5-10 minutos. La mezcla de reacción se agitó 18 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir el intermedio sin proteger **81** en forma de un sólido de color amarillo claro después de secarse al vacío, (280 mg, 99 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{27}N_5$ requerido: 314,23. Encontrado 314,30.

Intermedio 82

- 15 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del intermedio **81** a partir del **80** y el **80** a partir del intermedio **14**, se sintetizó el intermedio **89** en forma de un sólido de color amarillo a partir del intermedio **14** (232 mg, 99 %).
- RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,05 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,94-1,72 (m, 5H), 1,65 (m, 1H) CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{15}H_{23}N_5$ requerido: 274,20. Encontrado 274,23
- 20

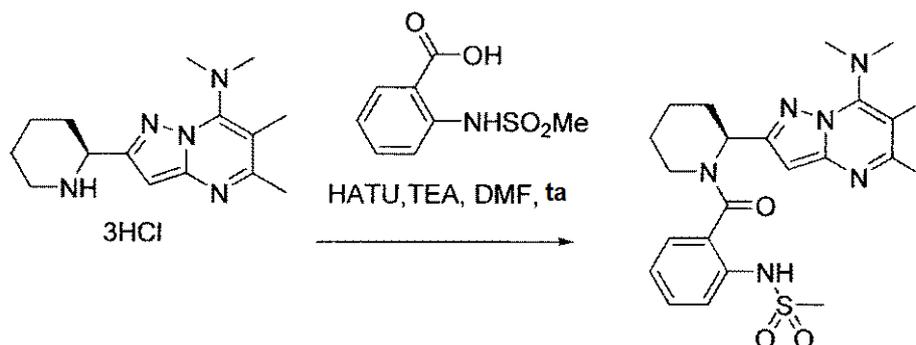
Compuesto 99

- 25 Se añadió HATU (85,8 mg, 0,226 mmol) a una solución de ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (48,6 mg, 0,194 mmol) en 8,0 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 45 min de agitación, se añadió el intermedio **82** (56,1 mg, 0,146 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,09 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 30 ml de H_2O y 10 ml de salmuera y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas
- 30

combinadas se lavaron con 60 ml de agua:salmuera 1:1, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **99** (58 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

- 5 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,34 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,70-1,41 (m, 3H).
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ requerido: 505,17. Encontrado 505,12
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,39, 95 %

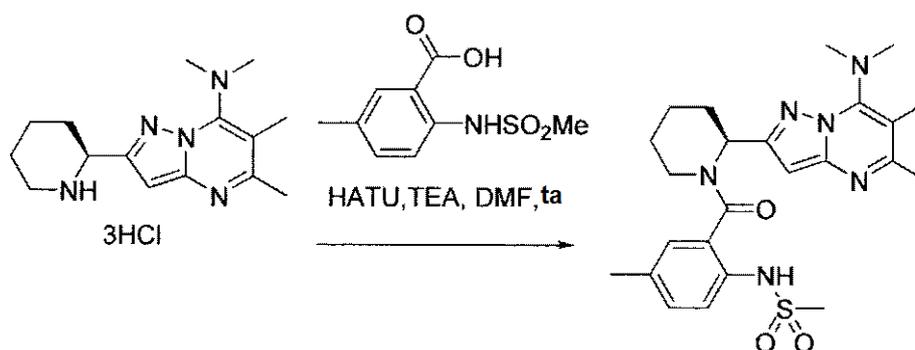
10 **Compuesto 100**



Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con ácido 2-(metilsulfonamido)benzoico (46,5 mg, 0,216 mmol) y el intermedio **82** (56 mg, 0,146 mmol), se sintetizó el compuesto **100** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización (62,5 mg, 75 %).

- 15 RMN ^1H (DMSO, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,28 (s, 6H), 3,4-3,21 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,71-1,38 (m, 4H).
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requerido: 471,21. Encontrado 471,20
 20 HPLC Tr (min), % de pureza: 4,99, 99 %

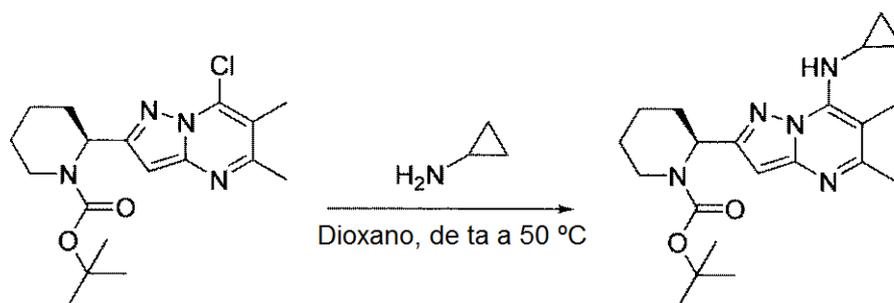
Compuesto 101



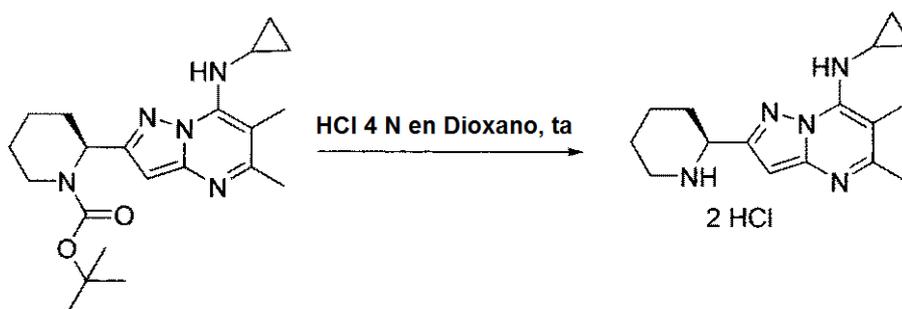
Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (43,1 mg, 0,188 mmol) y el intermedio **82** (45 mg, 0,130 mmol), se sintetizó el compuesto **101** en forma de un sólido de color amarillo claro, sal trifluoroacetato, después de liofilización (33,2 mg, 43 %).

- 30 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (s, 6H), 3,17 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,69-1,38 (m, 4H).
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requerido: 485,23. Encontrado 485,19
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,27, 99 %

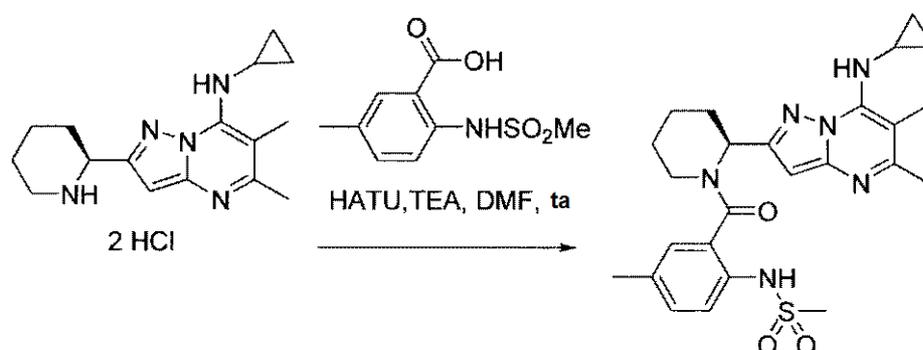
35

Intermedio 83

- 5 Se añadió ciclopropilamina (2,0 ml, 28,9 mmol) a una solución del intermedio **14** (130 mg, 0,357 mmol) en 8 ml de dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La HPLC indicaba estos de material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 horas. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-50 % en hexanos). El producto deseado del intermedio **83** se recuperó en forma de una película transparente (65 mg, 47 %).
- 10 CLEM m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ requerido: 386,25. Encontrado 386,43.

Intermedio 84

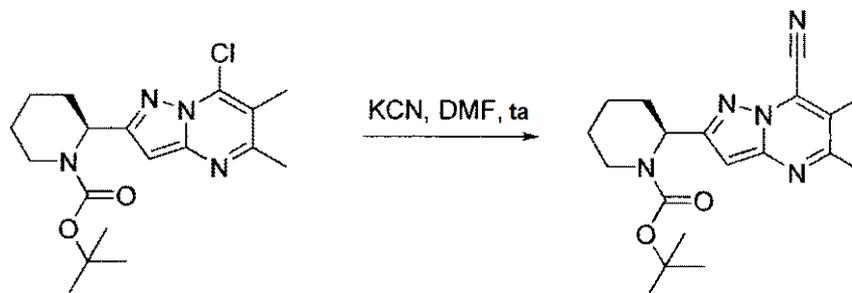
- 15 Una solución 4 N de hidrogenocloruro en dioxano (1,2 ml, 4,8 mmol) se añadió a una mezcla del intermedio **83** (65 mg, 0,168 mmol) en dioxano anhidro (5,5 ml), que formó un precipitado de color blanco después de 5-10 minutos. La mezcla de reacción se agitó 18 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir el intermedio **84** en forma de un sólido de color blanco después de secarse al vacío, (48 mg, 99 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 CLEM m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5$ requerido: 286,20. Encontrado 286,46.

Compuesto 102

- 25 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (28,4 mg, 0,124 mmol) y el intermedio **84** (33 mg, 0,093 mmol), el se sintetizó el compuesto **102** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización (29,2 mg, 53 %).
- 30 CLEM m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requerido: 497,23. Encontrado 497,39.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,39, 99 %

Intermedio 85



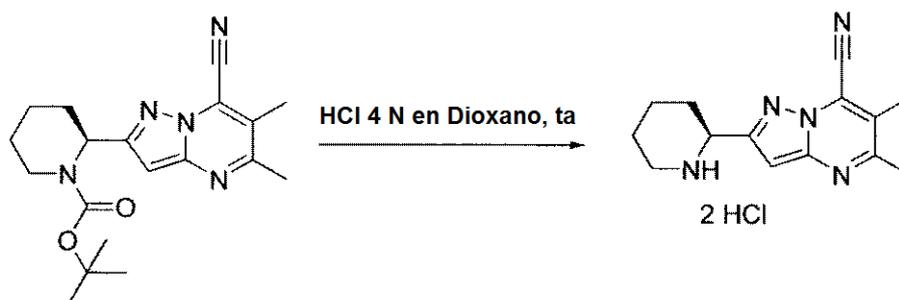
5

Se añadió cianuro potásico (175 mg, 2,69 mmol) a una solución del intermedio **14** (200 mg, 0,55 mmol) en 5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de agitar durante 65 horas, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 100 ml de agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15-30% en hexanos) produjo el intermedio **85** (111 mg, 57 %) en forma de una película de color amarillo.

10

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ requerido: 356,20. Encontrado 356,08

15 **Intermedio 86**



20

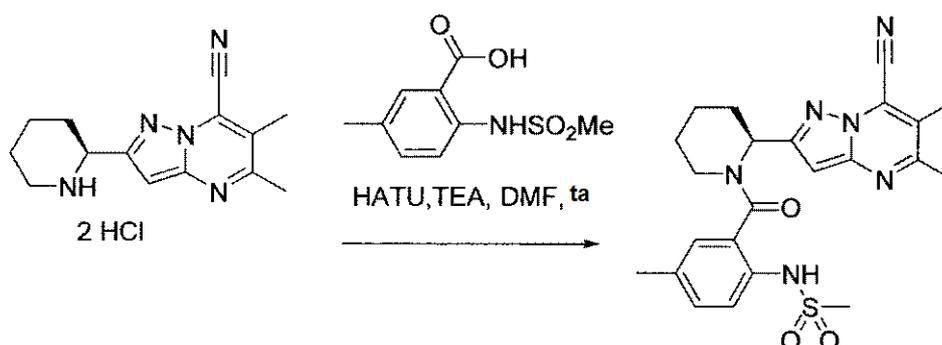
Una solución 4 N de hidrogenocloruro en dioxano (4,0 ml, 60 mmol) se añadió a una mezcla del intermedio **85** (110 mg, 0,31 mmol) en dioxano anhidro (10 ml), que formó un precipitado de color amarillo después de 5-10 minutos. La mezcla de reacción se agitó 18 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir el intermedio **86** en forma de un sólido de color amarillo después de secarse al vacío, (100 mg, 98 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,57 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,57 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (dd, $J = 13,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 1,97-1,76 (m, 5H), 1,68 (m, 1H)

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5$ requerido: 256,15. Encontrado 256,09

Compuesto 103

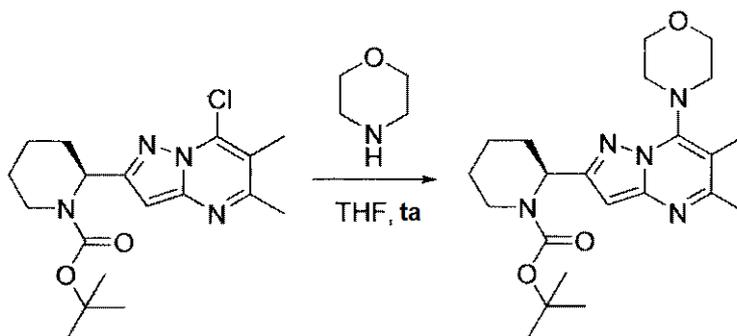


30

Seguendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (34,8 mg, 0,152 mmol) y el intermedio **86** (40,6 mg, 0,123 mmol), se sintetizó el compuesto **103** en forma de un sólido de color amarillo, sal trifluoroacetato, después de la liofilización (38,7 mg, 56 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 5H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₂₆N₆O₃S requerido: 467,18. Encontrado 467,34.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,72, 99 %

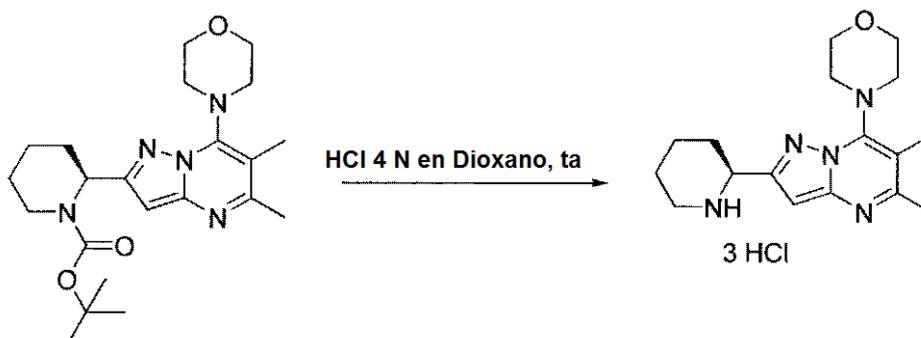
10 **Intermedio 87**



Se añadió morfolina (2,0 ml, 23,0 mmol) a una solución del intermedio **14** (75 mg, 0,206 mmol) en 3 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La solución se vertió en 20 ml de agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y el material orgánico combinado se lavó con 100 ml de agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto deseado del intermedio **87** se recuperó en forma de una película transparente film (77 mg, 90 %) y se usó sin purificación adicional.

- 15
 20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,31 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,91 (m, 5H), 3,58 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₃₃N₅O₃ requerido: 416,26. Encontrado 416,49

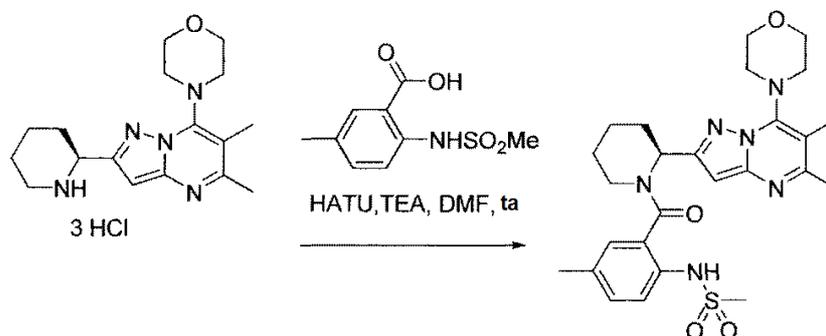
Intermedio 88



Una solución 4 N de hidrogenocloruro en dioxano (2,3 ml, 9,2 mmol) se añadió a una mezcla del intermedio **87** (75 mg, 0,180 mmol) en dioxano anhidro (9 ml), que formó un precipitado de color amarillo después de 5-10 minutos. La mezcla de reacción se agitó 18 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir el intermedio **88** en forma de un sólido de color amarillo después de secarse al vacío, (75 mg, 98 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,29 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 3,13 (m, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,29 (m, 1H), 1,84-1,61 (m, 8H), 1,30 (m, 2H) CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₇H₂₅N₅O requerido: 316,21. Encontrado 316,25

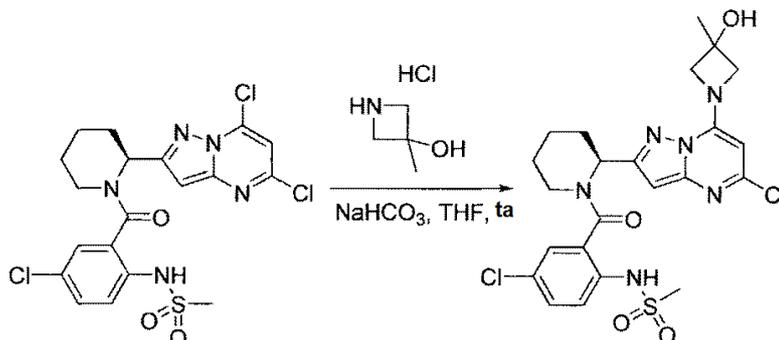
35

Compuesto 104

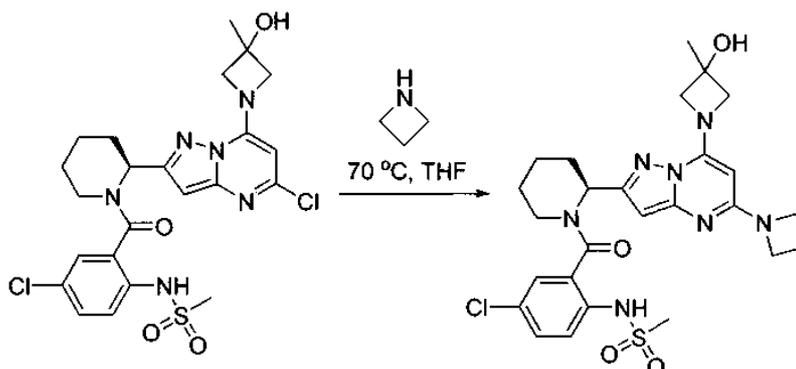
- 5 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (30,1 mg, 0,131 mmol) y el intermedio **88** (40 mg, 0,095 mmol), se sintetizó el compuesto **104** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización (36 mg, 59 %).
 10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,76 (m, 5H), 3,54 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,66-1,40 (m, 3H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₄N₆O₄S requerido: 527,24. Encontrado 527,13
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,10, 88 %

Intermedio 89

15



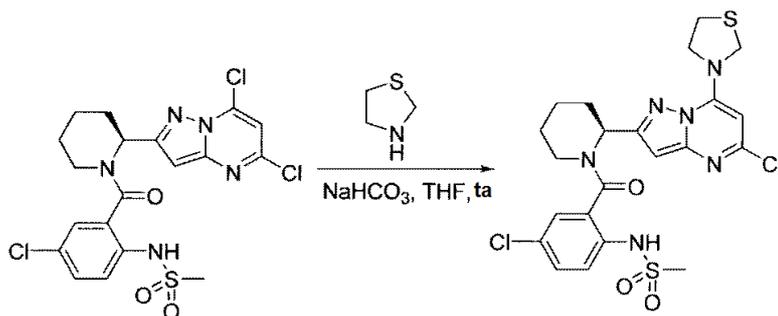
- El intermedio **56** (31 mg, 0,062 mmol), clorhidrato de 3-metilazetidín-3-ol (7,9 mg, 0,064 mmol) y bicarbonato sódico (13,1 mg, 0,156 mmol) se suspendieron en 2 ml de THF y se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y el material orgánico combinado se lavó con 20 ml de salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El intermedio deseado **89** se recuperó en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 99 %) y se usó sin purificación adicional.
 20 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₂₆Cl₂N₆O₄S requerido: 553,11. Encontrado 553,18

Compuesto 105

Se añadió azetidina (0,05 ml, 0,73 mmol) a una solución del intermedio **89** (34 mg, 0,062 mmol) en 2 ml de THF anhidro. La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche después de que se concentrará y el residuo se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir el compuesto **105** (24 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,41 (s, 1H) 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,91 (d, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,34 (d, 1H), 3,21-3,01 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,48 (s, 3H) CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₂ClN₇O₄S requerido: 574,19. Encontrado 574,12 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,32, 95 %

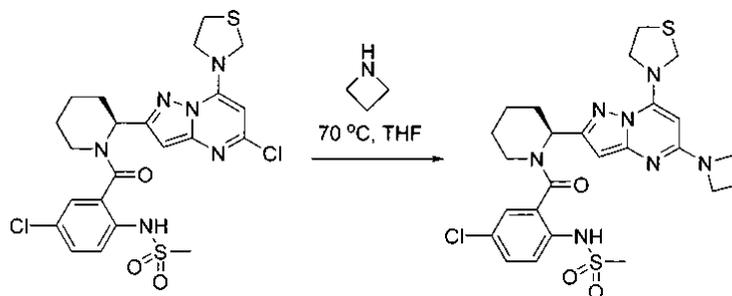
Intermedio 90



15 Siguiendo el procedimiento del intermedio **89**, partiendo con el intermedio **56** (37 mg, 0,074 mmol) y tiazolidina (0,0058 ml, 0,074 mmol), se recuperó el intermedio **90** (34 mg, 99 %) en forma de una película y se usó sin purificación adicional.

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₄Cl₂N₆O₃S₂ requerido: 555,07. Encontrado 555,09.

20 Compuesto 106

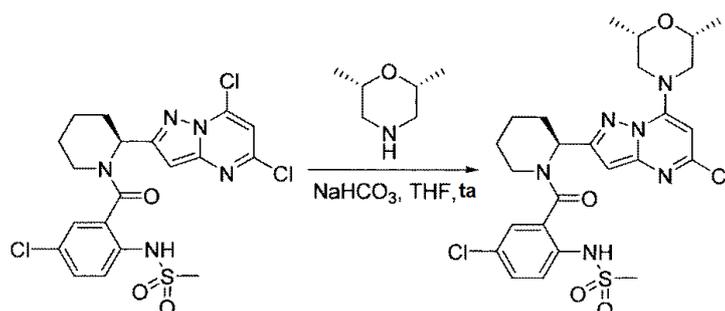


25 Siguiendo el procedimiento del compuesto 105, partiendo con el intermedio **90** (34 mg, 0,061 mmol) y azetidina (0,040 ml, 0,60 mmol), compuesto **106** (36 mg, 86 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,61 (s, 1H) 7,55-7,46 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,21-4,01 (m, 7H), 3,72 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,66-1,36 (m, 2H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₃S requerido: 576,15. Encontrado 576,40

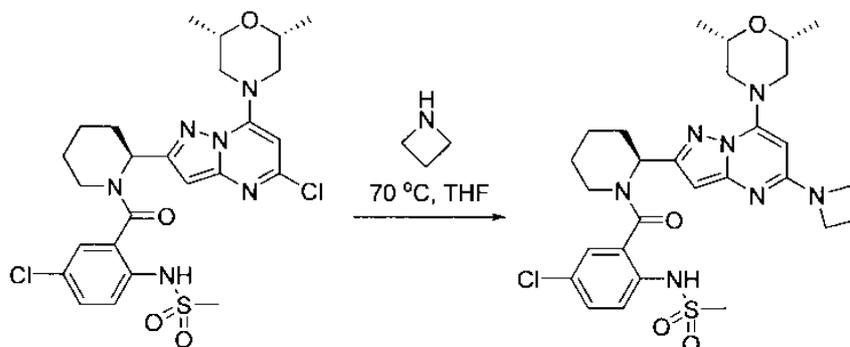
30 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,93, 89 %

Intermedio 91



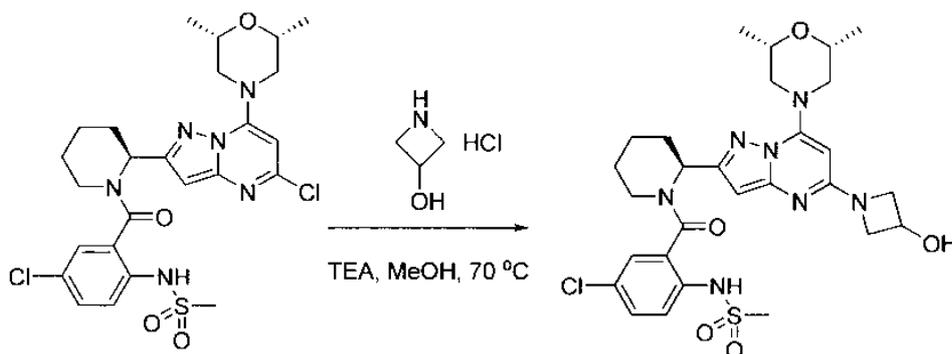
Siguiendo el procedimiento del intermedio **89**, partiendo con el intermedio **56** (34 mg, 0,068 mmol) y (0,0089 ml, 0,072 mmol), se recuperó el intermedio **91** (40 mg, 99 %) en forma de un sólido transparente y se usó sin purificación adicional. CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}Cl_2N_6O_4S$ requerido: 581,14. Encontrado 581,33.

5 **Compuesto 107**



10 Siguiendo el procedimiento del compuesto **105**, partiendo con el intermedio **91** (40 mg, 0,068 mmol) y azetidina (0,045 ml, 0,68 mmol), se aisló el compuesto **107** (43 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{36}ClN_7O_4S$ requerido: 602,22. Encontrado 602,19. HPLC Tr (min), % de pureza: 5,95, 91 %

15 **Compuesto 108**



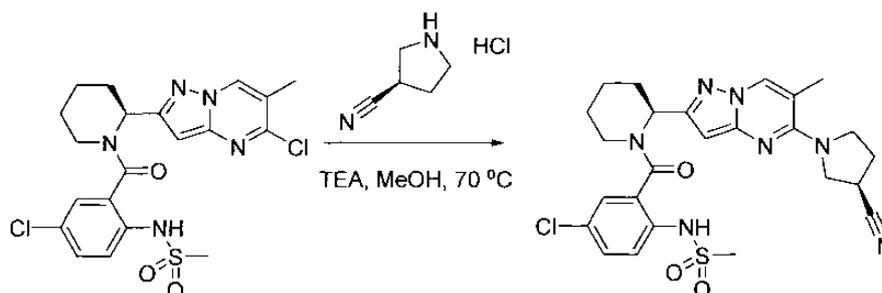
20 Se añadieron clorhidrato de azetidín-3-ol (77 mg, 0,7 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) a una solución del intermedio **91** (43 mg, 0,074 mmol) en 2 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir el compuesto **108** (32 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

25 RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,51-4,22 (m, 6H), 3,83 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,70-1,35 (m, 4H), 1,16-1,04 (m, 6H).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{36}ClN_7O_5S$ requerido: 618,22. Encontrado 618,42.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,56, 99 %

30 **Compuesto 109**



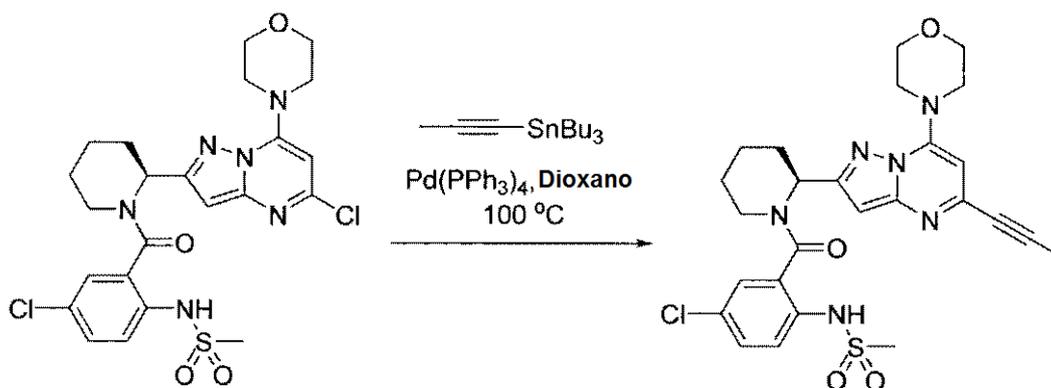
Se añadieron clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-carbonitrilo (82 mg, 0,618 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 0,122 mmol) a una mezcla del intermedio **73** (29,8 mg, 0,062 mmol) en 4 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **109** (35 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 4H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₃S requerido: 542,17. Encontrado 542,17.

HPLC Tr (min), % de pureza: 7,17, 99 %

Compuesto 110



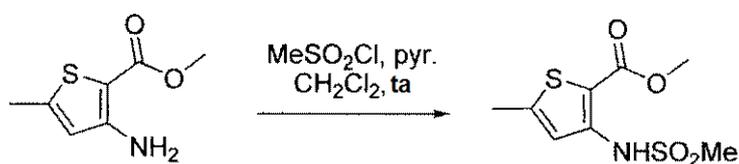
Una mezcla del intermedio **66** (52 mg, 0,094 mmol), tributil(prop-1-inil)estannano (0,035 ml, 0,154 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (69,8 mg, 0,060 mmol) en 2 ml de dioxano anhidro se calentó a 100 °C durante una noche en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **110** (13 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 7,65-7,40 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,81 (m, 5H), 3,58 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,55 (m, 3H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₂₉ClN₆O₄S requerido: 557,15. Encontrado 557,14.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,89, 94 %

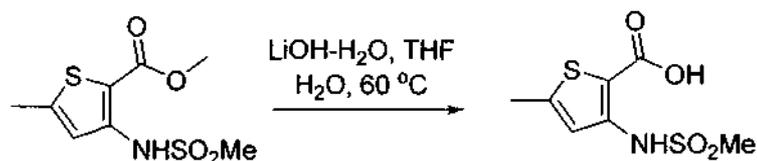
Intermedio 92



A una solución de 3-amino-5-metilthiopheno-2-carboxilato de metilo (497 mg, 2,91 mmol) y piridina (0,71 ml, 8,77 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se le añadió lentamente sulfonilcloruro de metano (0,7 ml, 9,06 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 30 ml de HCl 1 N (). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con uSO₄(_{4a}) y después con salmuera. Los materiales orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **92** (707 mg, 98 %) en forma de un sólido de color melocotón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

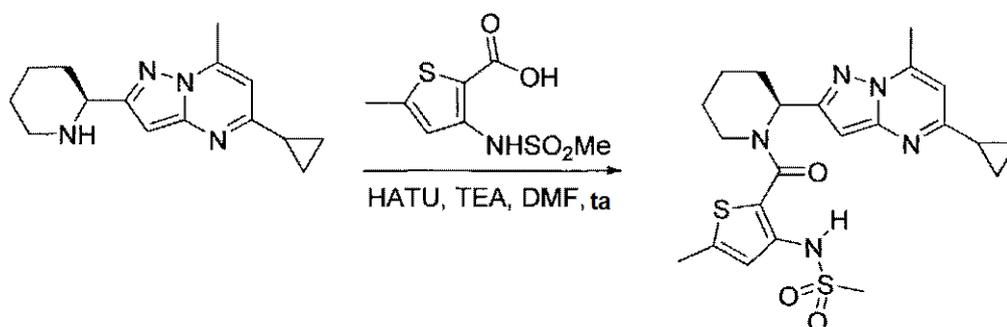
CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₈H₁₁NO₄S₂ requerido: 250,01. Encontrado 250,09

Intermedio 93

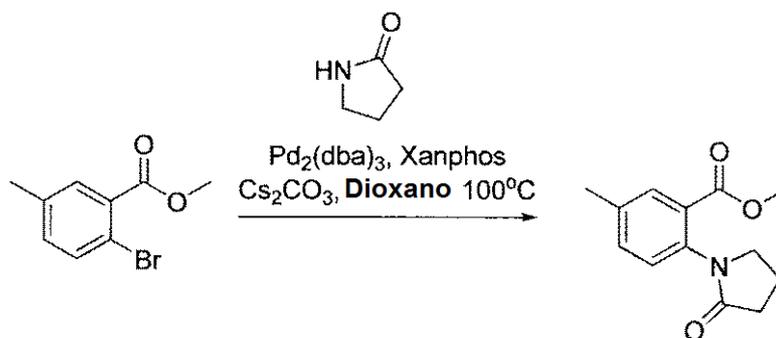
- 5 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,0 g, 23,8 mmol) a una solución del intermedio **92** (695 mg, 2,8 mmol) en 25 ml de THF y 14 ml de agua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con 70 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 80 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **93** en forma de un
- 10 sólido de color blanco amarillento (650 mg, 99 %).
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₇H₉NO₄S₂ requerido: 234,00. Encontrado 234,02

Compuesto 111

15



- 20 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **104**, comenzando con el intermedio **31** (77,1 mg, 0,329 mmol) y una solución 0,5 M de DMF del intermedio **93** (0,5 ml, 0,25 mmol), se sintetizó el compuesto **116** en forma de un sólido de color blanquecino, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (91 mg, 62 %).
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,63 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,61-1,40 (m, 4H), 1,03 (m, 4H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₅O₃S₂ requerido: 474,16. Encontrado 474,10.
 25 HPLC Tr (min), % de pureza: 7,18, 99 %

Intermedio 94

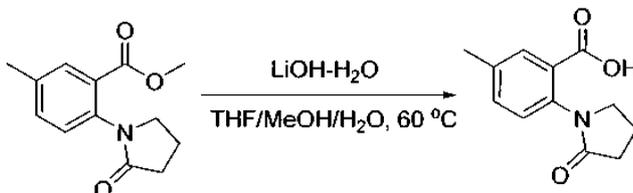
30

- En un horno de secado, un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron 2-bromo-5-metilbenzoato de metilo (356 mg, 1,55 mmol), 2-pirrolidinona (0,15 ml, 1,95 mmol), carbonato de cesio (739 mg, 2,27 mmol), Pd₂(dba)₃ (70,0 mg, 0,076 mmol) y Xanphos (134 mg, 0,231 mmol) y el matraz se puso en atmósfera de argón. Los reactivos se suspendieron en 8 ml de dioxano anhidro y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a
- 35 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró

a presión reducida y la película resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50-100 % en hexanos) para producir el intermedio **94** (335 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (m, 2H).

5 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₃H₁₅NO₃ requerido: 234,11. Encontrado 234,26.

Intermedio 95

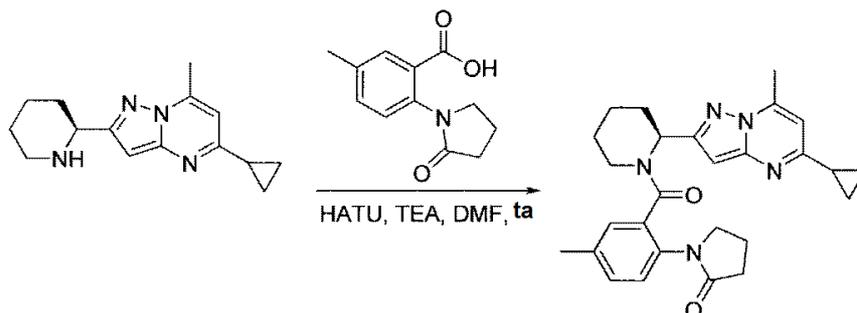


10 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (305 mg, 7,26 mmol) a una solución del intermedio **94** (235 mg, 1,01 mmol) en 6 ml de de THF:MeOH:H₂O 1:1:1 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con 15 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 50 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **95** en forma de un sólido de color amarillo claro (199 mg, 90 %).

15 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 12,7 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2 Hz, 2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,07 (m, 2H). CLEM *m/z* [M+H]⁻ C₁₂H₁₃NO₃ requerido: 218,09. Encontrado 218,17.

20

Compuesto 112



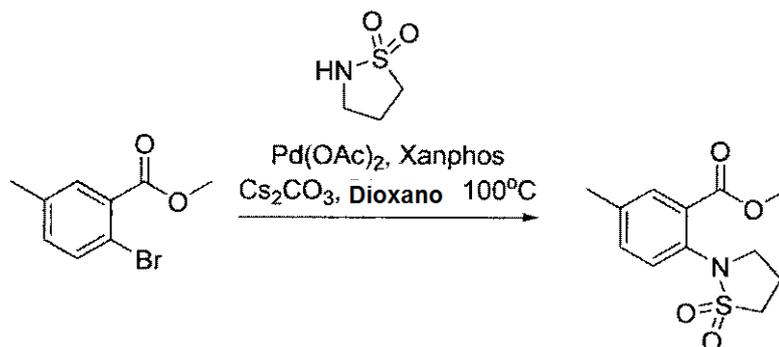
25 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con el intermedio **95** (57,3 mg, 0,261 mmol) y una solución 0,5 M de DMF del intermedio **31** (0,4 ml, 0,20 mmol), se sintetizó el compuesto **112** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (29 mg, 28 %).

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,31 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,62-1,35 (m, 5H), 1,03 (m, 4H).

30 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₇H₃₁N₅O₂ requerido: 458,25. Encontrado 458,46.

HPLC Tr (min), % de pureza: 6,31,99 %

Intermedio 96



35

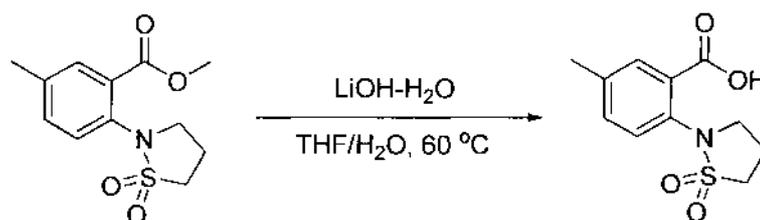
En un horno de secado, un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron 2-bromo-5-metilbenzoato de metilo (352 mg, 1,54 mmol), sultam (236 mg, 1,95 mmol), carbonato de cesio (732 mg, 2,25 mmol), acetato de paladio (40,4 mg, 0,18 mmol) y Xanphos (136 mg, 0,235 mmol) y el matraz se puso en atmósfera de argón. Los reactivos se suspendieron en 8 ml de dioxano anhidro y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a

5 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y la película resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-100 % en hexanos) para producir el intermedio **96** (322 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo blanquecino.

10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,75 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₂H₁₅NO₄S requerido: 270,07. Encontrado 270,12.

Intermedio 97

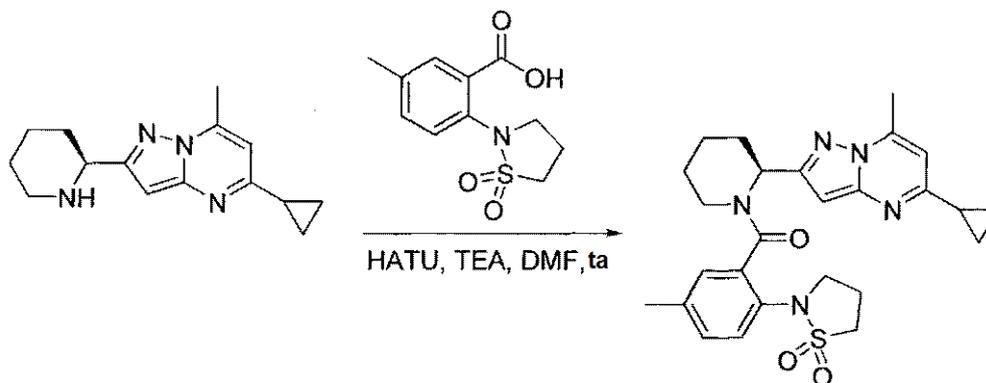


Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (496 mg, 11,8 mmol) a una solución del intermedio **96** (316 mg, 1,17 mmol) en 22 ml de THF y 12 ml de agua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con 40 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 50 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **97** en forma de un sólido de color blanquecino (293 mg, 98 %).

20 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 12,9 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 3,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₁H₁₃NO₄S requerido: 254,06. Encontrado 254,18.

Compuesto 113

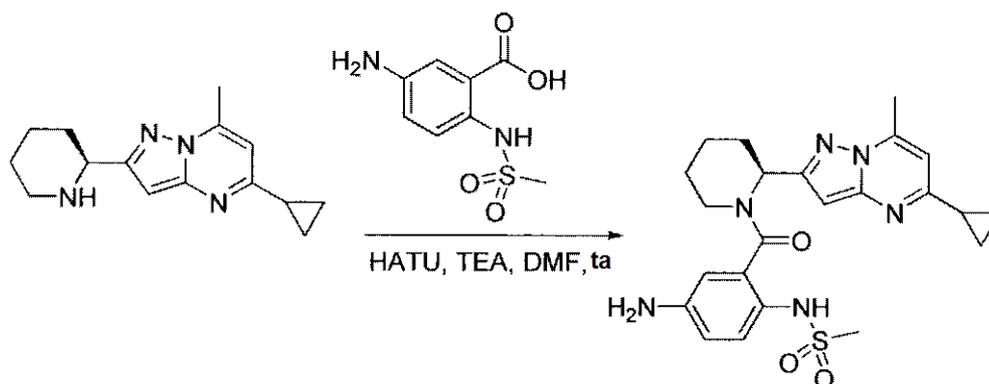


35 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con el intermedio **31** (84,8, 0,332 mmol) y una solución 0,5 M de DMF del intermedio **97** (0,5 ml, 0,25 mmol), se sintetizó el compuesto **113** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (93 mg, 61 %).

40 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,01 (dd, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,54-3,28 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,84-1,55 (m, 5H), 1,03 (m, 5H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₁N₅O₃S requerido: 494,21. Encontrado 494,07

HPLC Tr (min), % de pureza: 6,74, 99 %

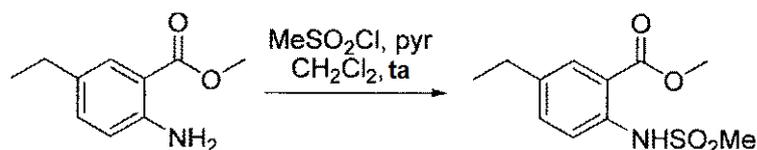
Compuesto 114

5 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con ácido 5-amino-2-(metilsulfonamido)benzoico (45,5 mg, 0,198 mmol) y una solución 0,5 M del intermedio **31** (0,30 ml, 0,15 mmol), se sintetizó el compuesto **114** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (60,2 mg, 69 %).

10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,4 (d, 2H), 6,01 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,04 (m, 5H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₂₈N₆O₃S requerido: 469,19. Encontrado 469,14.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,20, 99 %

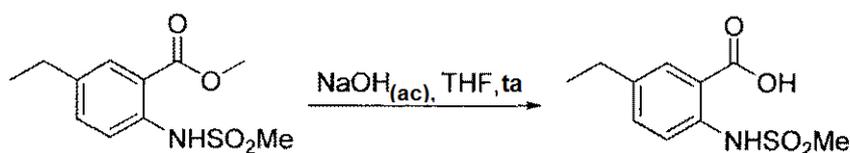
Intermedio 98

15



20 A una solución de 2-amino-5-etilbenzoato de metilo (569 mg, 3,18 mmol) y piridina (0,70 ml, 8,72 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se le añadió lentamente sulfonylcloruro de metano (0,71 ml, 9,12 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 30 ml de HCl 1 N (). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (ac.) y después salmuera. Los materiales orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **98** (785 mg, 96 %) en forma de un aceite de color pardo y el residuo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₁H₁₅NO₄S requerido: 258,07. Encontrado 258,20.

Intermedio 99

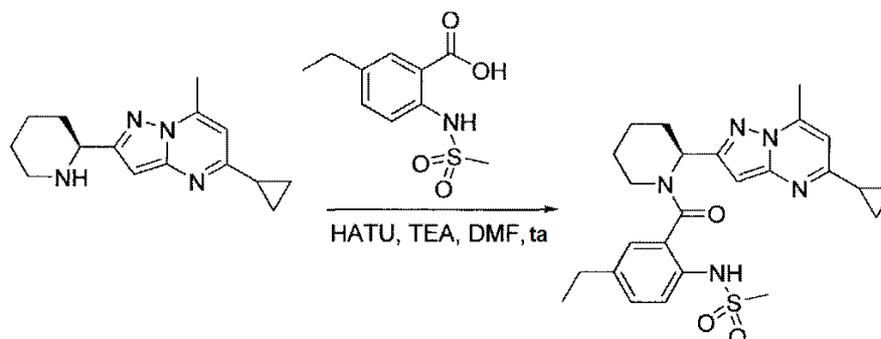
30

35 Una solución 1,0 M de NaOH en agua (16 ml, 16 mmol) se añadió a una solución del intermedio **98** (817 mg, 3,19 mmol) en 30 ml de THF con fuerte agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. Después, la mezcla se acidificó con 40 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 100 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **99** en forma de un sólido de color castaño (714 mg, 92 %).

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 13,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,59 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM m/z $[M+H]^+$ C₁₀H₁₃NO₄S requerido: 242,06. Encontrado 242,10.

Compuesto 115



5

Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con el intermedio **31** (60,1 mg, 0,247 mmol) y la sal bisclorhidrato del intermedio **99** (57 mg, 0,173 mmol), se sintetizó el compuesto **115** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (67,8 mg, 66 %).

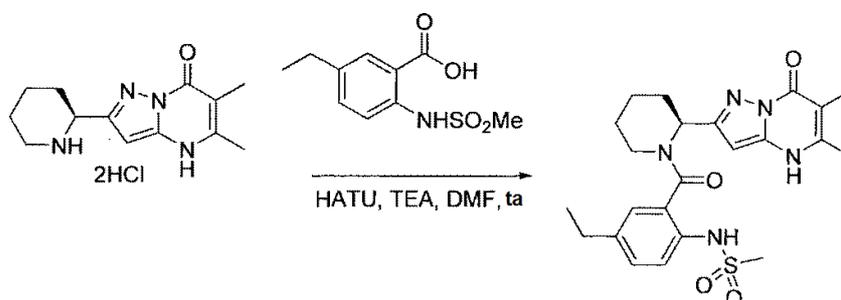
10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,40-3,17 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,33 (m, 4H), 1,20 (t, 2H, J = 8 Hz), 1,04 (m, 5H), 1,01 (s, 3H)

CLEM m/z $[M+H]^+$ C₂₅H₃₁N₅O₃S requerido: 482,21. Encontrado 482,38

HPLC Tr (min), % de pureza: 7,54, 99 %

15

Compuesto 116



20 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con el intermedio **99** (101 mg, 0,416 mmol) y la sal bisclorhidrato del intermedio **6** (106 mg, 0,333 mmol), se sintetizó el compuesto **116** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización (99,3 mg, 50 %).

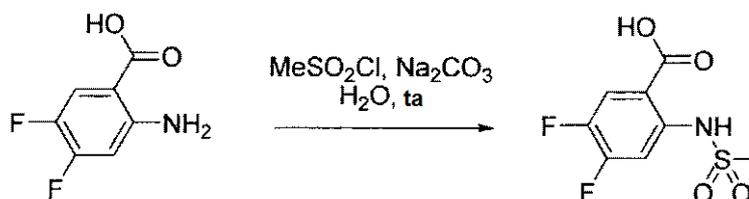
25 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,1 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 5,97 (s, 1H), 4,31-4,15 (m, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,46-1,21 (c, 2H), 1,18 (t, 3H)

CLEM m/z $[M+H]^+$ C₂₃H₂₉N₅O₄S requerido: 472,20. Encontrado 472,40.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,73, 99 %

Intermedio 100

30



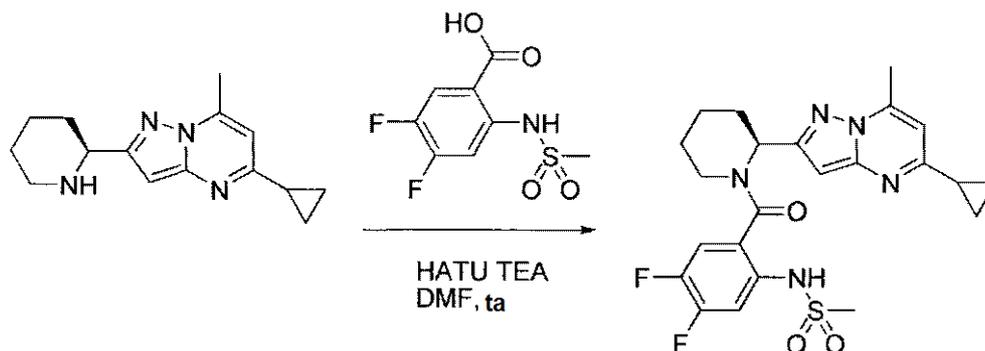
Se añadió carbonato sódico (4,1 g, 38,7 mmol) a una mezcla de ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico (704 mg, 4,07 mmol) en 6 ml de agua. Se añadió sulfonilcloruro de metano (2,5 ml, 32,5 mmol) (exotermia retardada). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió carbonato sódico (3,5 g) después de una hora para mantener el pH > 8. La HPLC indicó una conversión de ~ 85 % al producto deseado. Se añadió sulfonylchloruro de metano (0,5 ml) después de una hora, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 1 N(ac.) hasta que el pH < 2. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x60 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir un sólido de color blanquecino. Este sólido se suspendió en una cantidad mínima de diclorometano, se agitó durante 20 min, se filtró y se secó al vacío para producir el intermedio **100** (586 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco cremoso.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 10,6 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 3,24 (s, 3H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₈H₇F₂NO₄S requerido: 252,01. Encontrado 252,09.

Compuesto 117



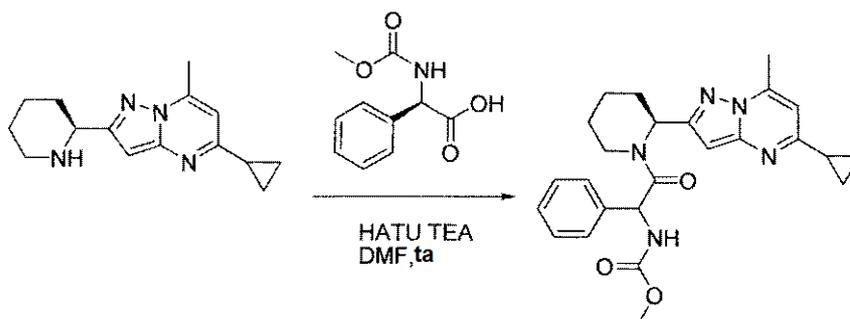
15 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con el intermedio **100** (53,2 mg, 0,212 mmol) y una solución 0,5 M del intermedio **31** (0,30 ml, 0,15 mmol), se sintetizó el compuesto **117** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (53 mg, 59 %).

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,29 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,65-1,35 (m, 5H), 1,03 (m, 1H)

20 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₂₅F₂N₅O₃S requerido: 490,16. Encontrado 490,03

HPLC Tr (min), % de pureza: 7,28, 99 %

Compuesto 118

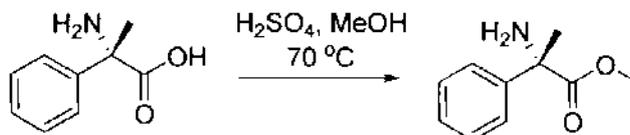


25 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (45,1 mg, 0,216 mmol) y una solución 0,5 M del intermedio **31** (0,30 ml, 0,15 mmol), se sintetizó el compuesto **118** en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (69 mg, 82 %).

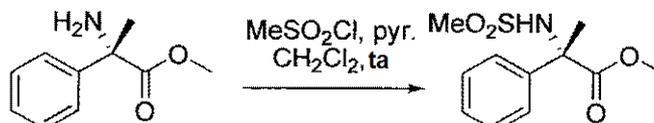
30 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,65 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 6,84 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (tt, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,55 (m, 4H), 1,31 (m, 1H), 1,03 (m, 4H). CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₂₅N₅O₃ requerido: 448,23. Encontrado 448,20.

HPLC Tr (min), % de pureza: 6,83, 6,96, mezcla de diastereómeros 1:1, 99 %

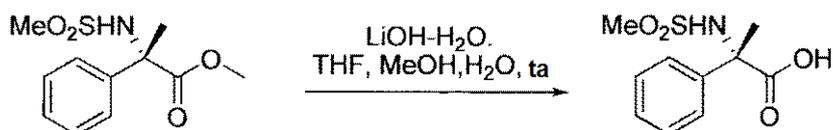
35

Intermedio 101

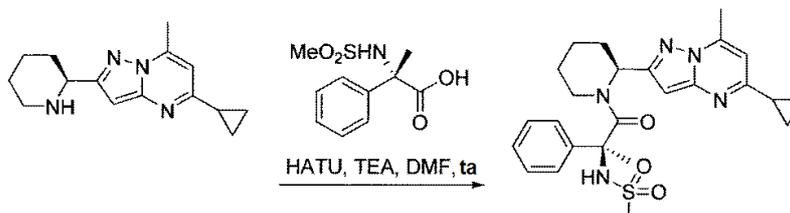
- 5 Una solución de ácido (S)-2-amino-2-fenilpropanoico (246,2 mg, 1,49 mmol) y 0,6 ml de H₂SO₄ concentrado en 6 ml de metanol anhidro se calentó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró metanol a presión reducida. El residuo se recogió en 20 ml de agua y se añadió a un embudo de decantación. Se añadió lentamente carbonato sódico sólido hasta que cesó el desprendimiento de gas (pH 9-10). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 80 ml NaHCO₃(ac.) sat. y 80 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **101** (117 mg, 44 %) en forma de un residuo oleoso de color amarillo verdoso.
- 10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 1,51 (s, 3H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₀H₁₃NO₂ requerido: 180,09. Encontrado 180,19.

Intermedio 112

- 20 A una solución del intermedio **101** (116 mg, 0,647 mmol) y piridina (0,16 ml, 1,98 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se añadió lentamente sulfonilcloruro de metano (0,070 ml, 0,91 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de HCl 1 N (ac.). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (ac.) y después salmuera. Los materiales orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **102** (312 mg, 97 %) en forma de un residuo oleoso de color amarillo verdoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₁H₁₅NO₄ requerido: 258,08. Encontrado 258,19

Intermedio 113

- 30 Se añadió monohidrato dehidróxido de litio (169 mg, 4,02 mmol) a una solución del intermedio **102** (102 mg, 0,397 mmol) en 6 ml de THF:MeOH:H₂O 1:1:1 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se acidificó con 15 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 50 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **103** en forma de una película de color verde claro (93,6 mg, 97 %).
- 35 CLEM *m/z* [M+H]⁻ C₁₀H₁₃NO₄S requerido: 242,06. Encontrado 242,10.

Compuesto 119

40

Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con una solución de DMF 0,082 del intermedio **103** (2,5 ml, 0,205 mmol) y una solución 0,5 M del intermedio **31** (0,30 ml, 0,15 mmol), se sintetizó el compuesto **119** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (6,2 mg, 7 %).

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 7,51-7,35 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,64 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,05 (m, 5H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₅O₃S requerido: 482,21. Encontrado 482,12.

HPLC Tr (min), % de pureza: 7,22, 85 %

Intermedio 104

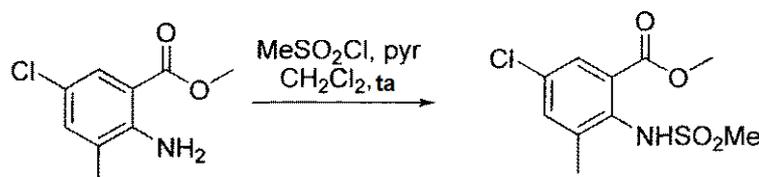


Una solución de ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico (928 mg, 4,99 mmol) y 2,0 ml de H₂SO₄ concentrado en 15 ml de metanol anhidro se calentó durante 66 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró metanol a presión reducida. el residuo se recogió en 50 ml de agua y se añadió a un embudo de decantación. Se añadió lentamente carbonato sódico sólido hasta que cesó el desprendimiento de gas (pH 9-10). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de NaHCO₃ (ac.) sat. y 100 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **104** (817 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,83 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₉H₁₀ClNO₂ requerido: 200,04. Encontrado 200,10

Intermedio 105

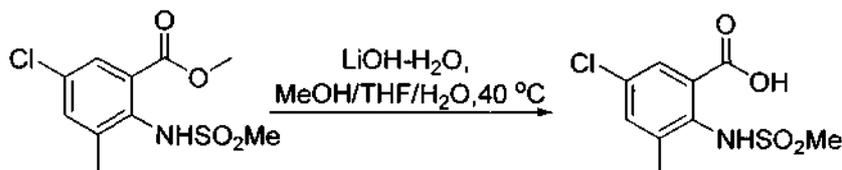


A una solución del intermedio **104** (392 mg, 1,97 mmol) y piridina (0,45 ml, 5,68 mmol) en 9 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se le añadió lentamente sulfonilcloruro de metano (0,46 ml, 5,66 mmol). Después de agitar durante una noche, se añadieron 0,7 ml de piridina y sulfonilcloruro de metano y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas. Después se inactivó con 30 ml de HCl 1 N (ac.). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (ac.) y después salmuera. Los materiales orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir una película de color amarillo claro. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) produjo el intermedio **105** (330, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₀H₁₂ClNO₄S requerido: 278,03. Encontrado 278,08

Intermedio 106

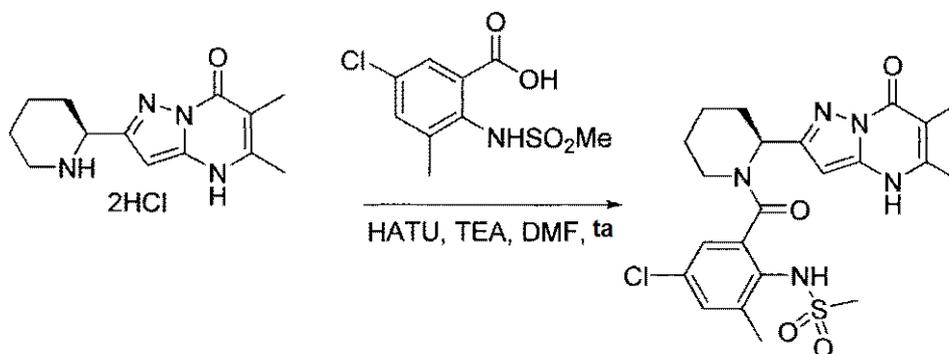


Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (228 mg, 5,43 mmol) a una solución del intermedio **105** (120 mg, 0,433 mmol) en 3 ml de THF:MeOH:H₂O 1:1:1 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante cuatro horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con 20 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 50 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **106** en forma de un sólido de color blanco (114 mg, 100 %).

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,2 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₉H₁₀ClNO₄S requerido: 264,00. Encontrado 264,09

Compuesto 120

5



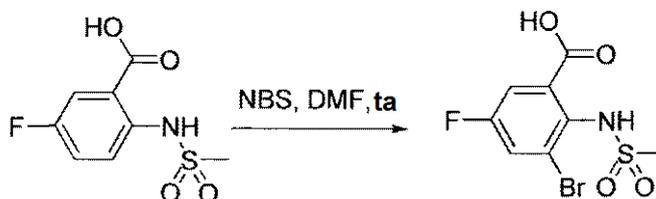
Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, usando el intermedio **106** (67,3 mg, 0,252 mmol) y el intermedio **6** (61,6 mg, 0,193 mmol), se sintetizó el compuesto **120** en forma de un sólido de color blanquecino, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (49 mg, 43 %).

10

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,1 (s, 1H), 9,0 (s, 1H) 7,46-7,2 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,65-1,27 (m, 4H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₆ClN₅O₄S requerido: 492,14 Encontrado 492,09
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,67, 99 %

15

Intermedio 107

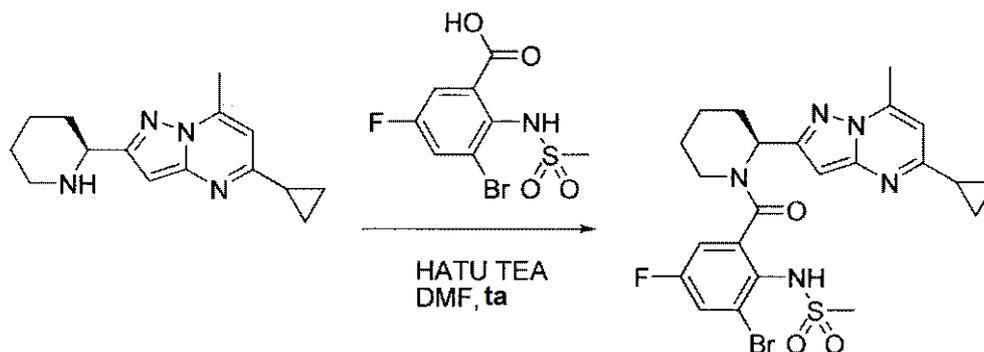


20 Se añadió N-bromosuccinimida (919 mg, 3,32 mmol) a una solución de ácido 5-fluoro-2-(metilsulfonamido)benzoico (701 mg, 3,01 mmol) en 11 ml de DMF anhidra. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y 50 ml de salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de agua:salmuera 1:1, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **107** (910 mg, 97 %).

25 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 11,1 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₈H₇BrFNO₄S requerido: 309,93. Encontrado 309,97

Compuesto 121

30

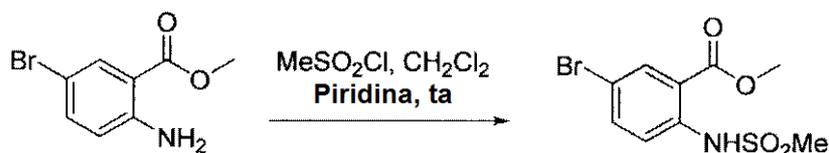


Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con el intermedio **107** (61,2 mg, 0,196 mmol) y una solución 0,5 M del intermedio **31** (0,30 ml, 0,15 mmol), se sintetizó el compuesto **121** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (69,3 mg, 70 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}BrFN_5O_3S$ requerido: 550,08. Encontrado 550,04.

5 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,93, 99 %

Intermedio 108



10

A una solución de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (7,38 g, 32,0 mmol) y piridina (6,3 ml, 81,5 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se añadió lentamente sulfonylcloruro de metano (6,5 ml, 79,9 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de HCl 1 N (ac.). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x120 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron 200 ml de salmuera. Los materiales orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **108** en forma de un sólido de color blanquecino. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos), produjo el intermedio **C-C** (9,35 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

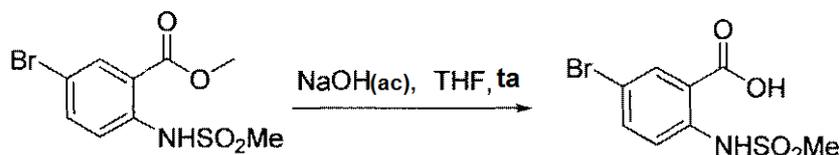
15

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10,4 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,05 (s, 3H)

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_9H_{10}BrNO_4S$ requerido: 307,95. Encontrado 308,06

20

Intermedio 109

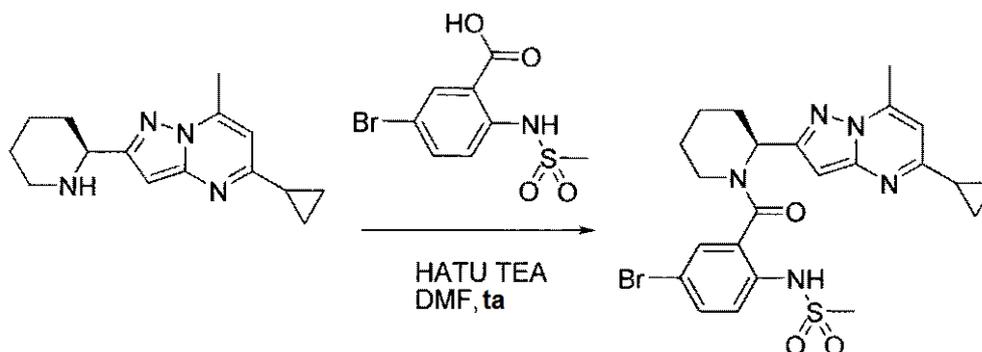


25 Una solución 2,65 M de NaOH en agua (2,65 ml, 7,02 mmol) se añadió a una solución del intermedio **108** en 9 ml de THF con agitación fuerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se acidificó con 10 ml de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 30 ml de salmuera, se separaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **109** en forma de un sólido de color blanco (338 mg, 98 %).

30 RMN 1H (DMSO, 300 MHz): δ 10,6 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,18 (s, 3H)

CLEM m/z $[M+H]^-$ $C_8H_8BrNO_4S$ requerido: 291,94. Encontrado 291,90

Compuesto 122



35

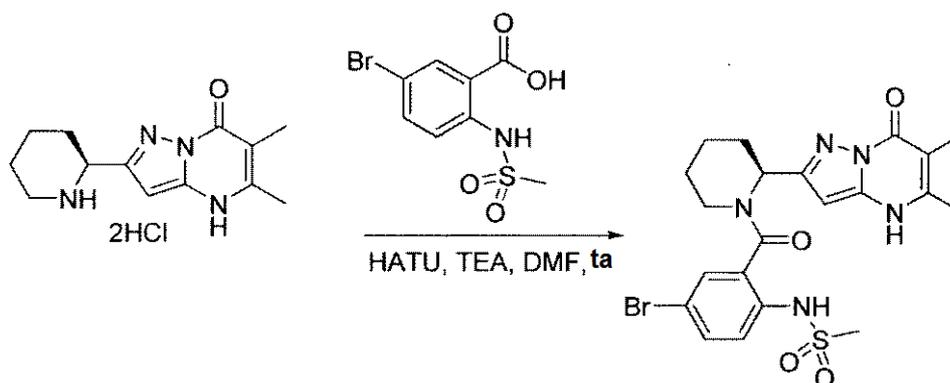
Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **99**, comenzando con el intermedio **109** (58,6 mg,

0,199 mmol) y una solución 0,5 M del intermedio **31** (0,30 ml, 0,15 mmol), se sintetizó el compuesto **122** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (71 mg, 73 %).

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,40-1,91 (m, 3H), 1,64-1,25 (m, 4H), 1,02 (m, 3H). CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₂₆BrN₅O₃S requerido: 532,09. Encontrado 532,05.

HPLC Tr (min), % de pureza: 7,52, 99 %

Compuesto 123



10

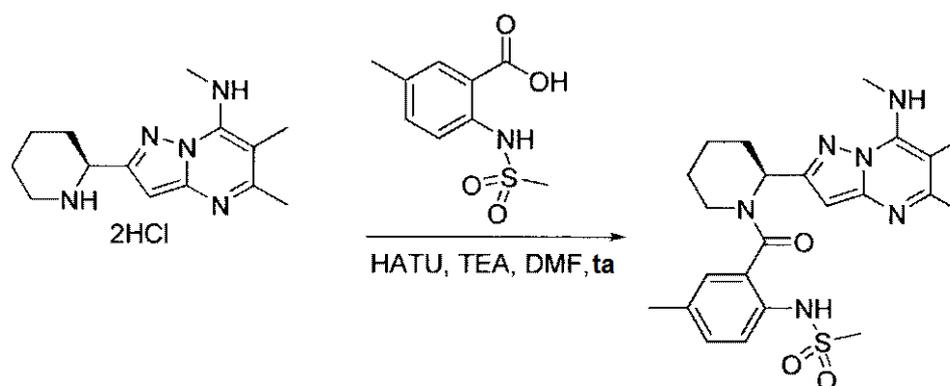
Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **13**, usando el intermedio 109 (85,2 mg, 0,290 mmol) y el intermedio **6** (73,1 mg, 0,229 mmol), se sintetizó el compuesto **123** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (83 mg, 57 %).

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,1 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,30 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,84-1,45 (m, 4H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₄BrN₅O₄S requerido: 522,07. Encontrado 522,25

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,81,99 %

20 Compuesto 124

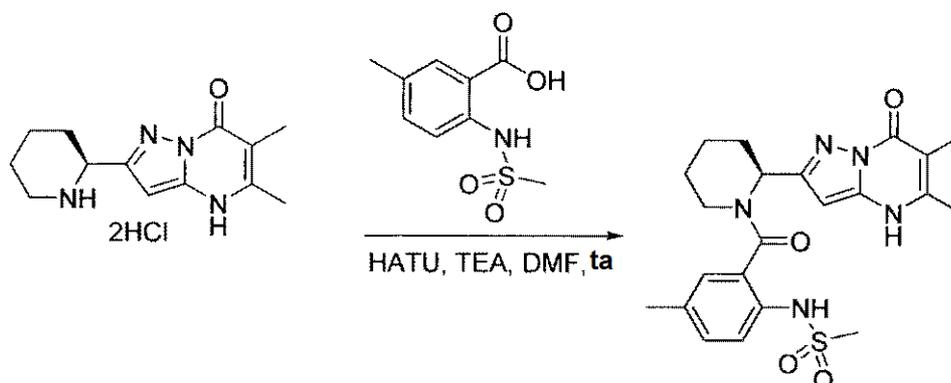


Se añadió HATU (52,4 mg, 0,138 mmol) a una solución de ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (26,8 mg, 0,117 mmol) en 2,1 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 45 min de agitación, se añadió el intermedio **28** (30,4 mg, 0,091 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,044 ml, 0,315 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 20 ml de H₂O y 10 ml de salmuera y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de agua:salmuera 1:1, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para producir el compuesto **129** (34,3 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

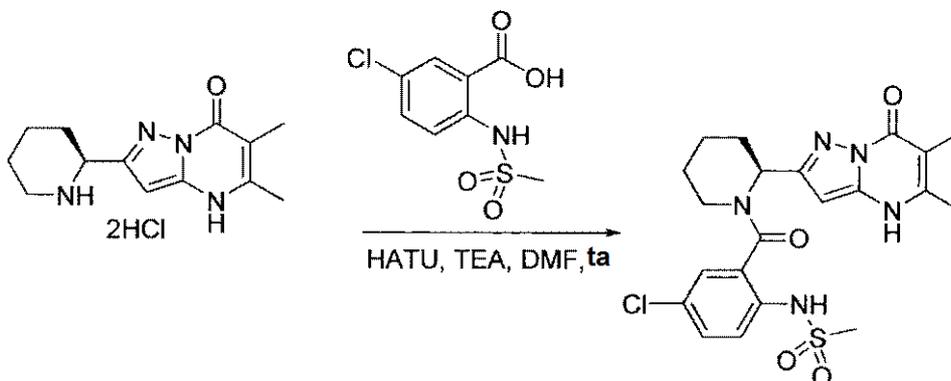
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,75-1,38 (m, 5H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₃₀N₆O₃S requerido: 471,21. Encontrado 471,42.

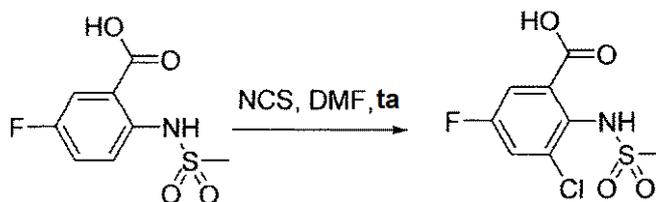
HPLC Tr (min), % de pureza: 5,03, 99 %

Compuesto 125

- 5 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **13**, usando ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (96,1 mg, 0,419 mmol) y el intermedio **6** (101 mg, 0,317 mmol), se sintetizó el compuesto **125** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización (113 mg, 63 %).
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,3 (s, 1H), 8,94 (s, 1H) 7,55-7,40 (m, 1H), 7,35-7,18 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,74 (m a, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 1,97 (m, 1H), 1,80-1,2 (m, 3H) CLEM
 10 *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₅O₄S requerido: 458,18. Encontrado 458,12
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,33, 95 %

Compuesto 126

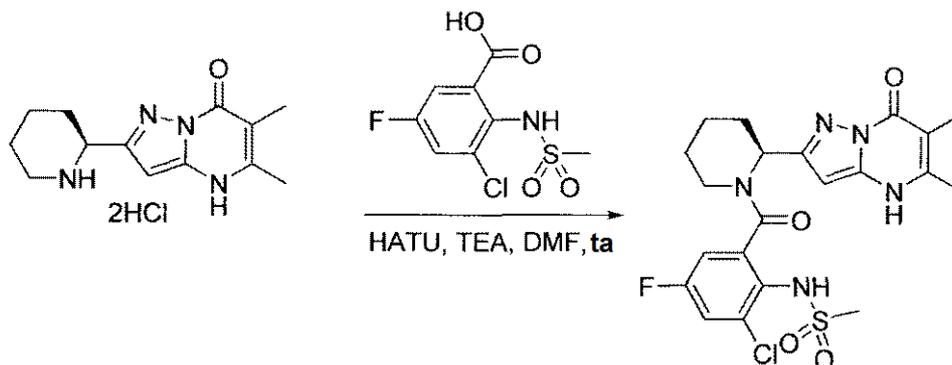
- 15 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **13**, usando ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (140 mg, 0,562 mmol) y el intermedio **6** (138 mg, 0,433 mmol mg, 0,317 mmol), se sintetizó el compuesto **126** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización (184 mg, 73 %).
 20 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,1 (s, 1H), 9,59 (s, 1H) 7,51 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,75-1,30 (m, 4H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₄ClN₅O₄S requerido: 478,12. Encontrado 478,07
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,67, 99 %

Intermedio 110

Se añadió N-clorosuccinimida (528 mg, 3,95 mmol) a una solución de ácido 5-fluoro-2-(metilsulfonamido)benzoico (705 mg, 3,03 mmol) en 9 ml de DMF anhidra. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y 50 ml de salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de agua:salmuera 1:1, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **110** (746 mg, 93 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,5 (s, 1H), 7,76 (dd, J_{HF} = 8 Hz, J_{HH} = 3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J_{HF} = 8 Hz, J_{HH} = 3 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₈H₇ClFNO₄S requerido: 265,98. Encontrado 265,09

10 **Compuesto 127**



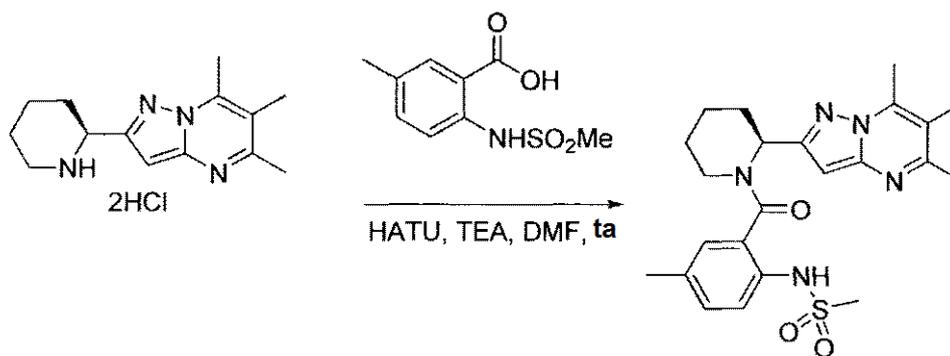
15 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **13**, el intermedio **110** (109 mg, 0,410 mmol) y el intermedio **6** (102 mg, 0,318 mmol), se sintetizó el compuesto **127** en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización. (77 mg, 40 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 12,1 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,7-7,2 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,65-1,25 (m, 5H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₃ClFN₅O₄S requerido: 496,11. Encontrado 496,02

- 20 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,64, 90 %

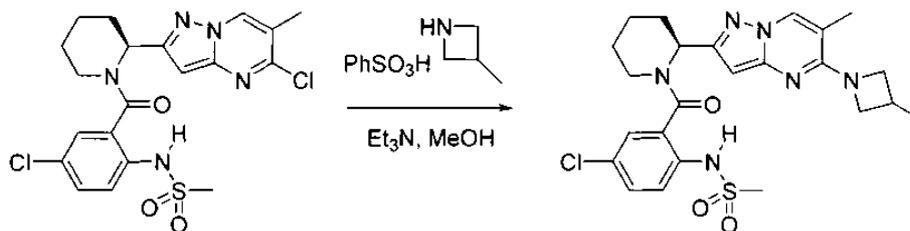
Compuesto 128



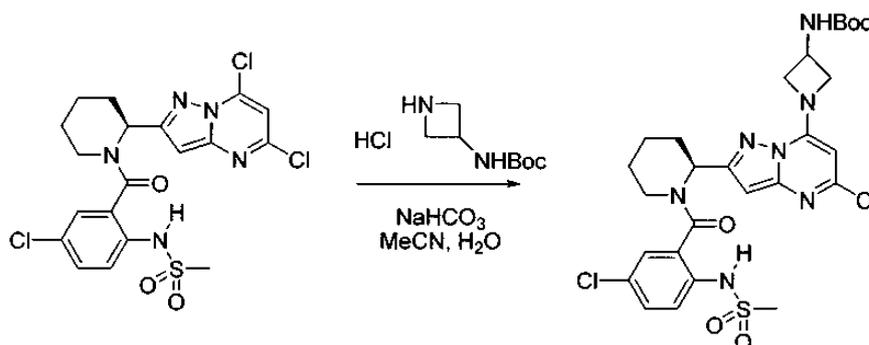
- 25 Se añadió HATU (25,8 mg, 0,0678 mmol) a una solución de ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (13,2 mg, 0,058 mmol) en 1,0 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 45 min de agitación, se añadió el intermedio Boc desprotegido **25** (12,2 mg, 0,044 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,020 ml, 0,150 mmol). El intermedio **25** se desprotegió de BOC usando el procedimiento citado en la preparación del intermedio **28**. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 20 ml de H₂O y 10 ml de salmuera y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de agua:salmuera 1:1, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **128** (12,8 mg, 54 %).

- 35 en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,57 (m, 4H) CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₂₉N₅O₃S requerido: 456,20. Encontrado 456,47.

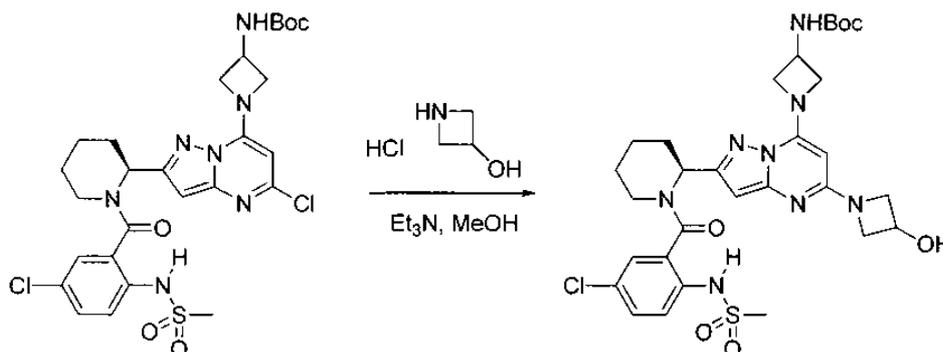
HPLC Tr (min), % de pureza: 6,47, 98 %.

Compuesto 129

- 5 A una solución del intermedio **73** (15,0 mg, 0,03 mmol) en MeOH (400 μ l) se le añadió una sal ácido 3-metilazetidina bencenosulfónico (95,0 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (112 μ l, 0,82 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 70 $^{\circ}$ C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **129** (18,3 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,81-8,56 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 1H), 7,55-7,37 (m, 2H), 6,16-6,05 (s a, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,71-4,38 (m, 2H), 4,20-3,87 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,95 (s a, 3H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,27 (s a, 3H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,81-1,42 (m, 4H), 1,34 (d a, J = 5,6 Hz, 3H).
- 15 CLEM (ESI) m/z 517,35 [M + H]⁺, t_R = 3,15 min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 4,53, 99 %.

Intermedio 111

- 20 Se añadieron clorhidrato de azetidina-3-ilarbamato de *tert*-butilo (62,3 mg, 0,30 mmol) y bicarbonato sódico (50,3 mg, 0,60 mmol) a una solución del intermedio **56** (150 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (0,85 ml) y agua (0,85 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (12 g de SiO₂ Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **111** (166,8 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 25 CLEM (ESI) m/z 638,12 [M + H]⁺, t_R = 2,99 min.
- 30 HPLC t_R (min), % de pureza: 5,61, 89 %.
 F_r = 0,65 (EtOAc al 75 %/hexanos).

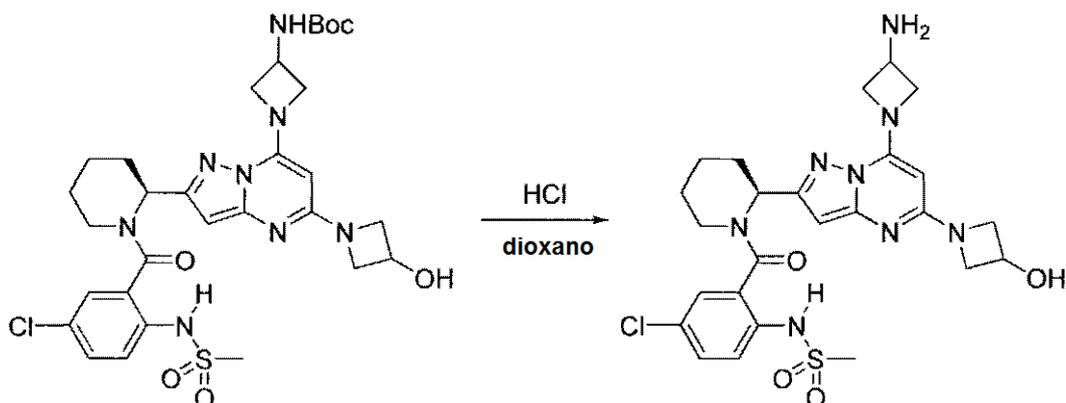
Intermedio 112

35

A una solución del intermedio **111** (25,0 mg, 0,05 mmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidín-3-ol (109,0 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (279 μ l, 2,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **112** (3,7 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 CLEM (ESI) m/z 675,22 [M + H]⁺, t_R = 2,10 min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,83, 99 %.
 F_r = 0,15 (EtOAc).

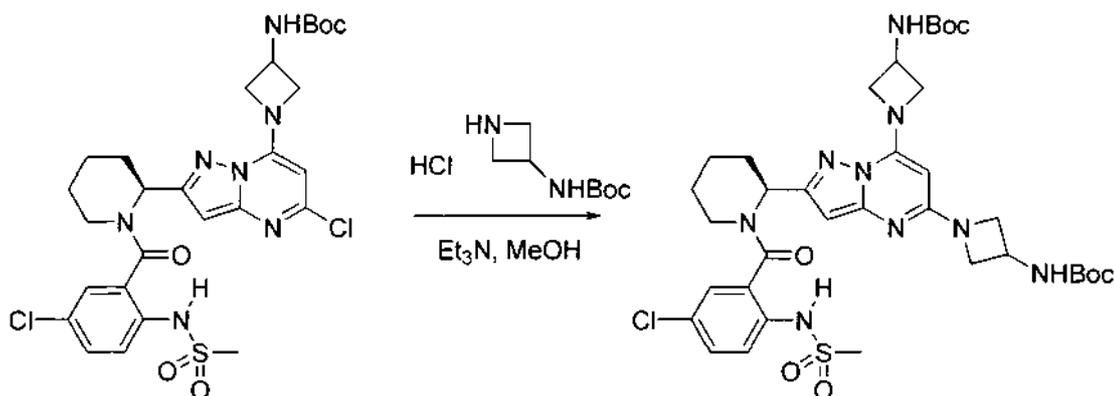
10 **Compuesto 130**



A una solución del intermedio **112** (3,7 mg, 5,5 μ mol) en dioxano (0,50 ml) se le añadió HCl 4 N en una solución de dioxano (1,00 ml, 4,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **130** (1,1 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido clorhídrico.

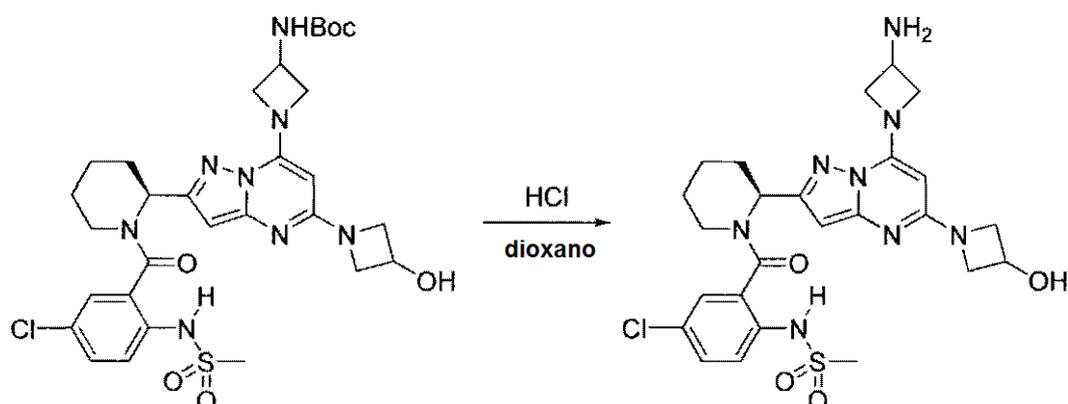
- 15 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,55-7,36 (m, 3H), 6,20 (s a, 1H), 6,09-5,91 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 5,7, 1,9 Hz, 4H), 4,09 (d a, J = 6,0 Hz, 1H), 3,76-3,68 (m, 4H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,46-2,26 (m, 1H), 2,24-1,92 (m, 2H), 1,84-1,51 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 575,17 [M + H]⁺, t_R = 1,63 min.
20 HPLC t_R (min), % de pureza: 2,50, 95 %.
 F_r = 0,45 (metanol al 20 %/CH₂Cl₂).

25 **Intermedio 113**



A una solución del intermedio **111** (25,0 mg, 0,05 mmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidín-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (104,0 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (139 μ l, 1,00 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **113** (5,0 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 30 CLEM (ESI) m/z 774,31 [M + H]⁺, t_R = 2,43 min.
35 HPLC t_R (min), % de pureza: 4,48, 99 %.
 F_r = 0,56 (EtOAc).

Compuesto 131

- 5 A una solución del intermedio **113** (5,0 mg, 6,5 μ mol) en dioxano (0,50 ml) se le añadió HCl 4 N en solución de dioxano (1,00 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **131** (1,8 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco, sal bis-ácido clorhídrico.

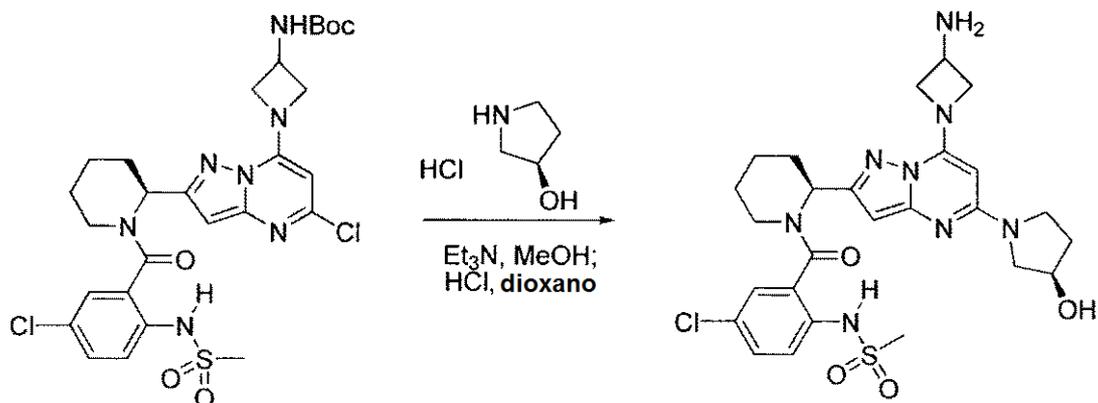
10 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,56 - 7,31 (m, J = 32,0 Hz, 3H), 6,25 (s a, 1H), 6,12-5,94 (m, 2H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 5H), 4,21 (dd, J = 5,7, 1,9 Hz, 4H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,46-2,25 (m, 1H), 2,23-1,97 (m, 2H), 1,84-1,53 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 574,20 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_{R} = 1,53 min.

HPLC t_{R} (min), % de pureza: 2,32, 95 %.

F_r = 0,05 (metanol al 20 %/ CH_2Cl_2).

15

Compuesto 132

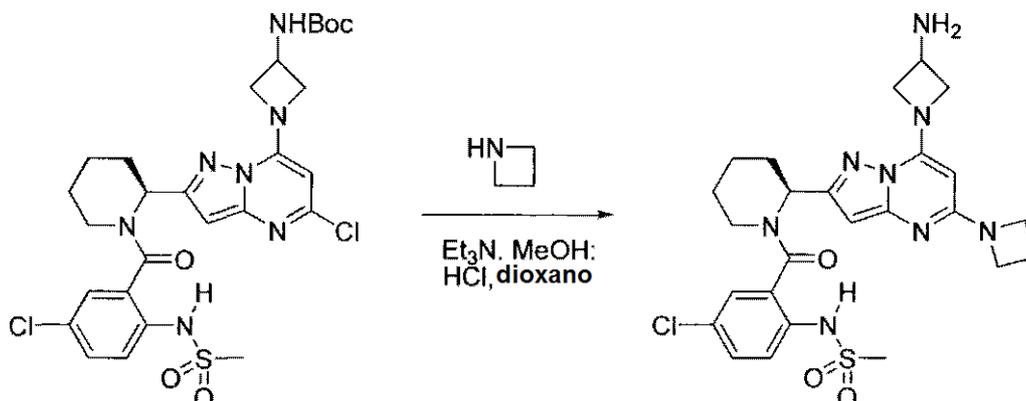
- 20 A una solución del intermedio **111** (10,0 mg, 15,7 μ mol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol (62,0 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (139 μ l, 1,00 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 $^\circ\text{C}$. Después de 20 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió HCl 4 N en una solución de dioxano (1,00 ml, 4 mmol) al residuo en bruto y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **132** (4,2 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

25 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,57-7,42 (m, 3H), 6,39-5,99 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,10-3,88 (m, 4H), 3,85-3,68 (m, 4H), 3,66-3,35 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,51-2,34 (m, 1H), 2,33-1,97 (m, 4H), 1,87-1,49 (m, 4H).

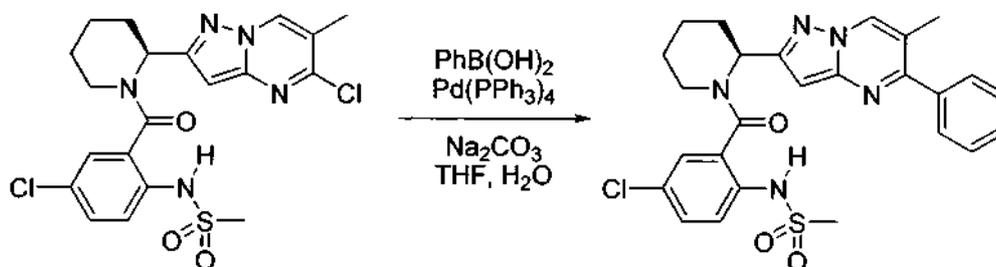
30 CLEM (ESI) m/z 589,18 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_{R} = 1,61 min.

HPLC t_{R} (min), % de pureza: 2,74, 95 %.

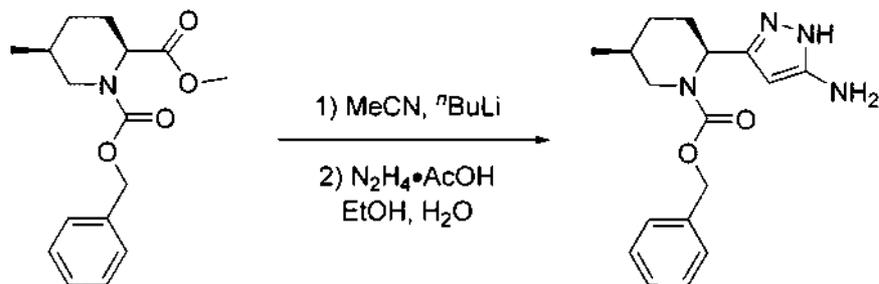
F_r = 0,50 (metanol al 20 %/ CH_2Cl_2).

Compuesto 133

- 5 A una solución del intermedio **111** (48,0 mg, 64,0 μmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron azetidina (86 μl , 1,3 mmol) y trietilamina (357 μl , 2,65 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió HCl 4 N en una solución de dioxano (1,00 ml, 4 mmol) al residuo en bruto y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **133** (19,2 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,61-7,31 (m, 3H), 6,38-5,98 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,80-4,50 (m, 1H), 4,08-3,80 (m, 5H), 3,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,50-3,30 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,43 (d a, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,18 (quint, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,82-1,50 (m, 4H).
- CLEM (ESI) m/z 559,16 [M + H]⁺, $t_R = 1,90$ min.
- 15 HPLC t_R (min), % de pureza: 3,07, 95 %.
- $F_r = 0,70$ (metanol al 10 %/CH₂Cl₂).

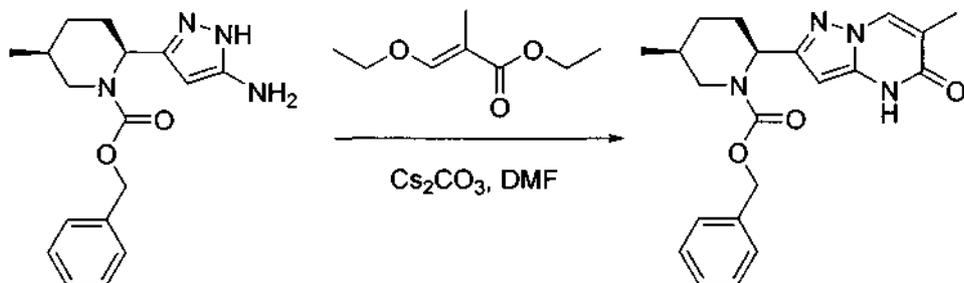
Compuesto 134

- 20 Se añadieron tetrahidrofurano (620 μl) y agua (62 μl) al intermedio **73** (30,0 mg, 62,0 μmol), ácido fenilborónico (9,4 mg, 77,5 μmol), Pd(PPh₃)₄ (7,1 mg, 6,25 μmol) y carbonato sódico (32,9 mg, 310 μmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **134** (13,5 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,19 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,32 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,56 (t a, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,34 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,16 (app t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,46-2,28 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,14-1,92 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,69-1,40 (m, 2H).
- 30 CLEM (ESI) m/z 524,07 [M + H]⁺, $t_R = 3,21$ min.
- HPLC t_R (min), % de pureza: 5,75, 99 %.
- 35 $F_r = 0,70$ (EtOAc).

Intermedio 114

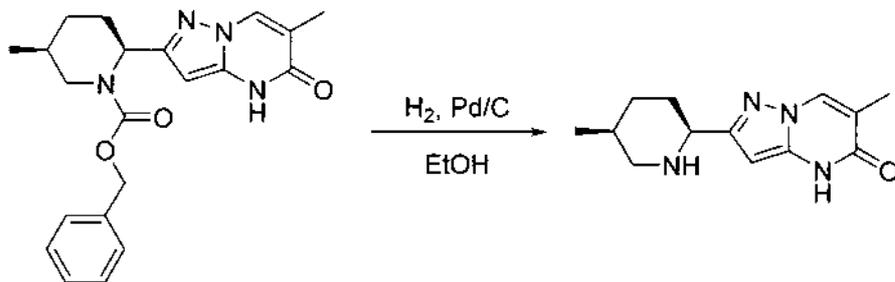
- 5 Se añadió lentamente n-butilitio (1,6 M en THF, 9,00 ml, 14,5 mmol) mediante una jeringa a una solución de acetonitrilo (1,41 ml, 27,0 mmol) en tetrahidrofurano (51 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de argón. Después de 30 min, se añadió lentamente una solución de 2-metil 5-metilpiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-1-bencilo (4,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (17 ml) mediante una cánula. Después de 1 h, se añadió lentamente una solución de ácido acético (2,35 ml, 41,1 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.
- 10 La mezcla de reacción se repartió después entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (51 ml) y agua (17 ml), y se añadió acetato de hidrazina (1,64 g, 17,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (80 g de SiO_2 Columna Combiflash HP Gold, metanol al 0-20 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el intermedio **114** (2,95 g, 68 %) en forma de una espuma de color amarillo clara.
- 15 CLEM (ESI) m/z 315,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,02$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,33, 99 %.

20

Intermedio 115

- 25 Se añadieron (E)-etil-3-etoxi-2-metilacrilato (830 mg, 4,77 mmol) y Cs_2CO_3 (1,55 g, 4,77 mmol) a una solución del intermedio **114** (800 mg, 2,55 mmol) en DMF (15,9 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 15 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (80 g de SiO_2 , Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **115** (230 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 30 CLEM (ESI) m/z 381,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,39$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 4,41,99 %.
 $F_r = 0,45$ (EtOAc al 75 %/hexanos).

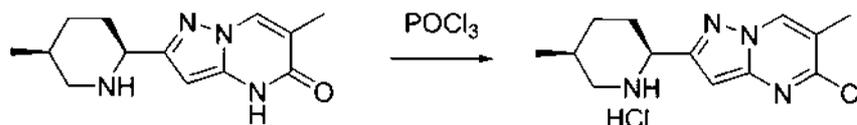
35

Intermedio 116

Una suspensión de paladio al 10 % sobre carbono (25 mg, 24,0 μmol) en etanol (0,4 ml) se añadió a una solución del intermedio **115** (180 mg, 0,47 mmol) en etanol (2,0 ml) en atmósfera de argón. Se aplicó un globo que contenía hidrógeno y el recipiente de reacción se evacuó y se rellenoó con un gas de hidrógeno atmosférico (3), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 7 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **116** (116 mg, 99 %) en forma de una espuma de color amarillo clara.

CLEM (ESI) m/z 247,15 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 0,28$ min.

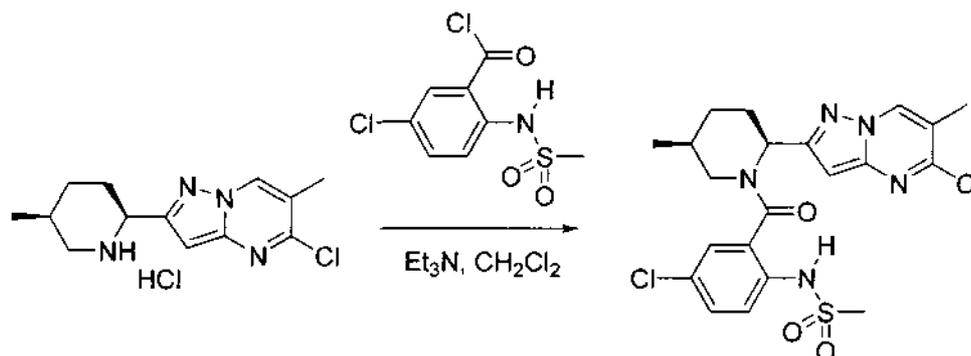
Intermedio 117



Se añadió POCl_3 (2 ml, 21,4 mmol) al intermedio **116** (66 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **117** en forma de un semisólido de color naranja, que se usó directamente en la siguiente etapa.

CLEM (ESI) m/z 265,06 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,75$ min.

Intermedio 118



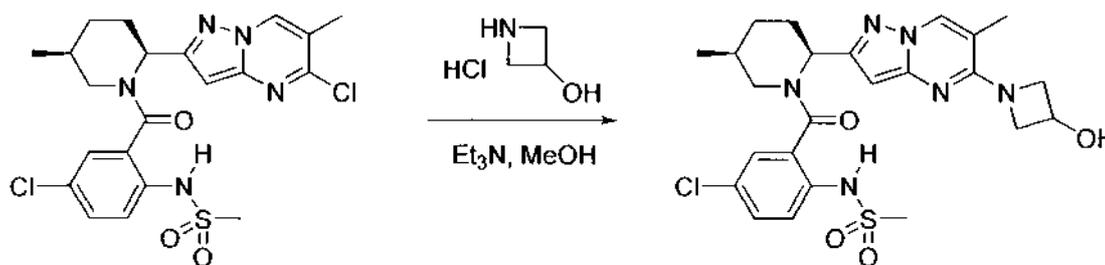
El intermedio en bruto **117** de la etapa previa se disolvió en diclorometano (2,6 ml). Se añadieron trietilamina (144 μl , 0,52 mmol) seguido de (5-cloro-2-(metilsulfonamido)cloruro de benzoilo (138,8 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (12 g de SiO_2 , Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **118** (57,5 mg, 43 % (2-etapas)) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (ESI) m/z 496,27 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 3,20$ min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 5,69, 90 %.

$F_r = 0,55$ (EtOAc al 50 %/hexanos).

Compuesto 135



A una solución del intermedio **118** (5,0 mg, 0,01 mmol) en MeOH (400 μl) se le añadieron clorhidrato de azetidín-3-ol (21,8 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (56 μl , 0,40 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **135** (5,0 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,74-4,58 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, *J* = 18,4 Hz, 4H), 3,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (t a, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,73 (c a, *J* = 13,7 Hz, 2H), 1,36-1,22 (m, 1H), 1,11 (c a, *J* = 12,5 Hz, 1H), 0,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

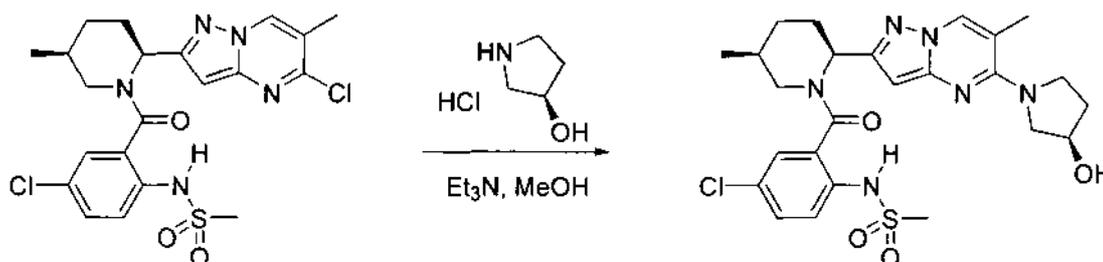
5 CLEM (ESI) *m/z* 533,37 [M + H]⁺, t_R = 2,73 min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 4,04, 99 %.

F_r = 0,45 (EtOAc).

Compuesto 136

10



A una solución del intermedio **118** (10,0 mg, 0,02 mmol) en MeOH (400 µl) se le añadieron clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol (44,0 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (112 µl, 0,80 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **136** (8,5 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,12 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,11-3,91 (m, 3H), 3,81 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,23 (d a, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,19-1,99 (m, 2H), 1,83-1,62 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 1H), 1,11 (c a, *J* = 13,4 Hz, 1H), 0,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

20

CLEM (ESI) *m/z* 547,45 [M + H]⁺, t_R = 2,80 min.

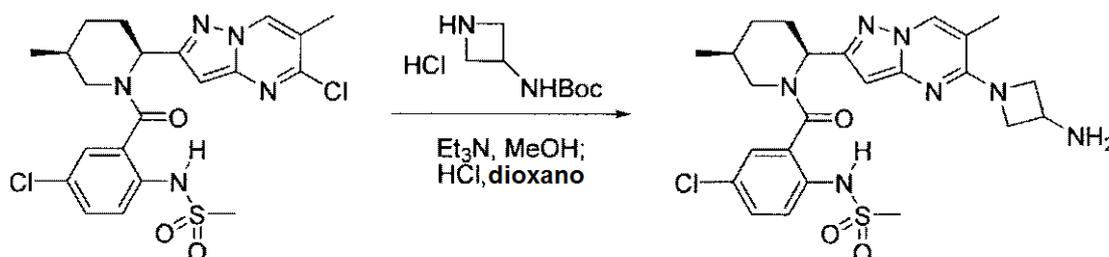
HPLC t_R (min), % de pureza: 4,06, 99 %.

25

F_r = 0,50 (EtOAc).

Compuesto 137

30



35

A una solución del intermedio **118** (10,0 mg, 0,02 mmol) en MeOH (400 µl) se le añadieron clorhidrato de azetidín-3-ilcarbamató de *terc*-butilo (20,3 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (28,0 µl, 0,20 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió HCl 4 N en una solución de dioxano (1,00 ml, 4 mmol) al residuo en bruto y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **137** (8,9 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

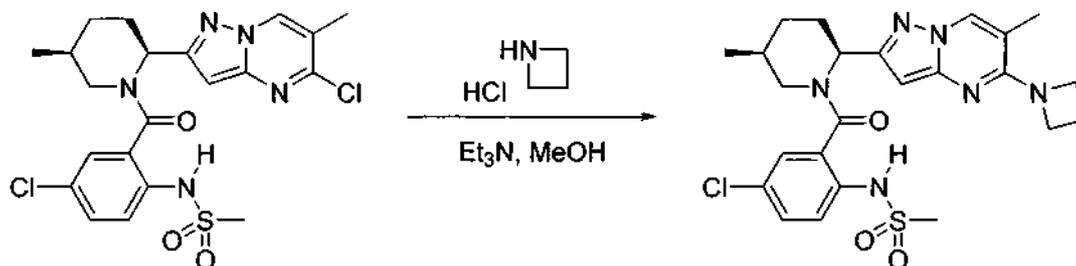
40

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,77 (s a, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,12 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,06-4,89 (m, 2H), 4,71 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,10 (c a, *J* = 13,3 Hz, 1H), 0,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

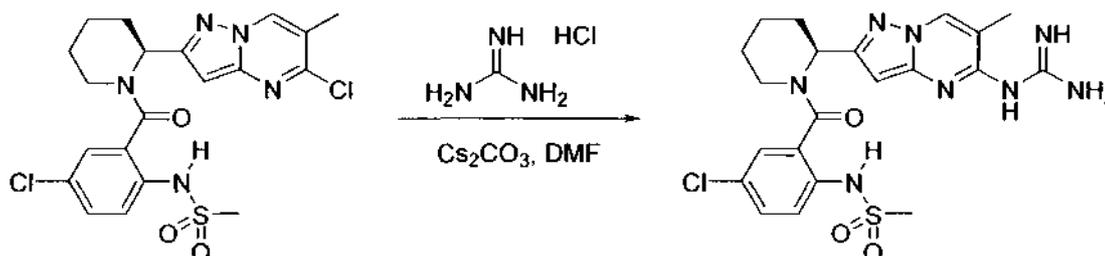
45

CLEM (ESI) *m/z* 532,43 [M + H]⁺, t_R = 1,95 min.

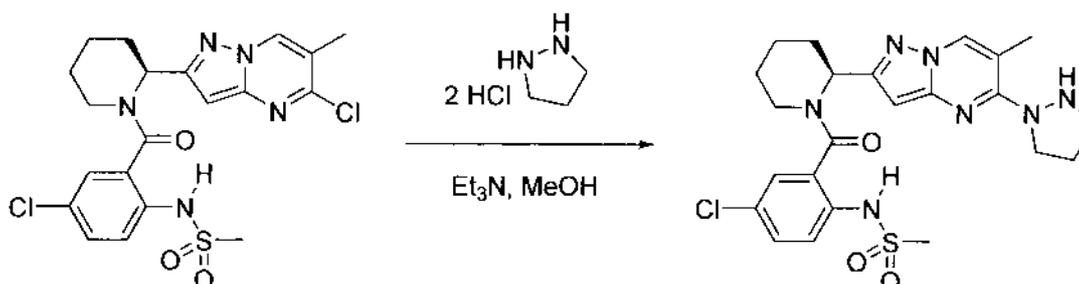
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,61, 99 %.

Compuesto 138

- 5 A una solución del intermedio **118** (10,0 mg, 0,02 mmol) en MeOH (400 μ l) se le añadieron clorhidrato de azetidina (37,0 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (80,9 μ l, 0,80 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **138** (8,6 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,57 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,39-4,18 (m, 4H), 3,03 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,32 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,99-1,81 (m, 1H), 1,74-1,44 (m, 2H), 1,28-0,98 (m, 2H), 0,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)
- 15 CLEM (ESI) *m/z* 517,39 [M + H]⁺, *t_R* = 3,13 min.
HPLC *t_R* (min), % de pureza: 4,49, 99 %.
F_r = 0,55 (EtOAc).

Compuesto 139

- 20 A una solución del intermedio **73** (30,0 mg, 0,06 mmol) en DMF (620 μ l) se le añadieron clorhidrato de guanidina (59,0 mg, 0,62 mmol) y Cs₂CO₃ (404 mg, 1,24 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **139** (6,8 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético.
- 25 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,47 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,87-1,38 (m, 4H).
- 30 CLEM (ESI) *m/z* 505,33 [M + H]⁺, *t_R* = 1,97 min.
HPLC *t_R* (min), % de pureza: 3,68, 99 %.
F_r = 0,62 (metanol al 20 %/CH₂Cl₂).

Compuesto 140

- 40 A una solución del intermedio **73** (50,0 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de pirrolidina (150 mg, 1,04 mmol) y trietilamina (287 μ l, 2,06 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a

70 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100%/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **140** (56,8 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético.

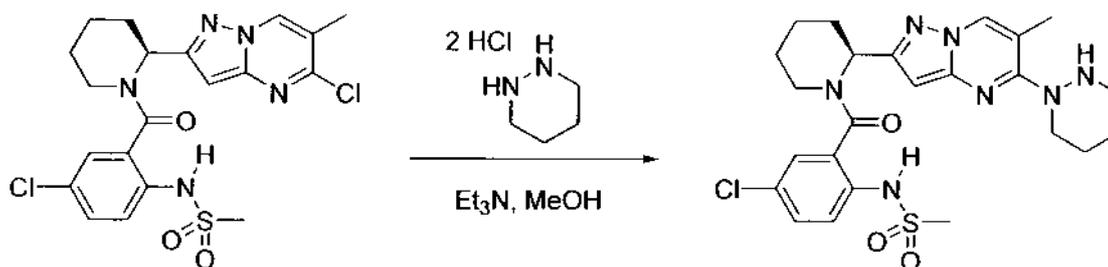
5 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,44 (s a, 1H), 6,17 (s a, 1H), 3,91 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,50-2,39 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,70-1,35 (m, 2H).

CLEM (ESI) *m/z* 518,38 [M + H]⁺, t_R = 2,64 min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 3,52, 97 %.

10 *F_r* = 0,60 (EtOAc).

Compuesto 141



15

A una solución del intermedio **73** (50,0 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de pirazolidina (164 mg, 1,03 mmol) y trietilamina (287 µl, 2,06 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100%/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **141** (51,8 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético.

20

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,44 (s a, 1H), 6,10 (s a, 1H), 3,45-3,30 (m, 4H), 3,20-3,00 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10-1,80 (m, 6H), 1,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,60-1,20 (m, 2H).

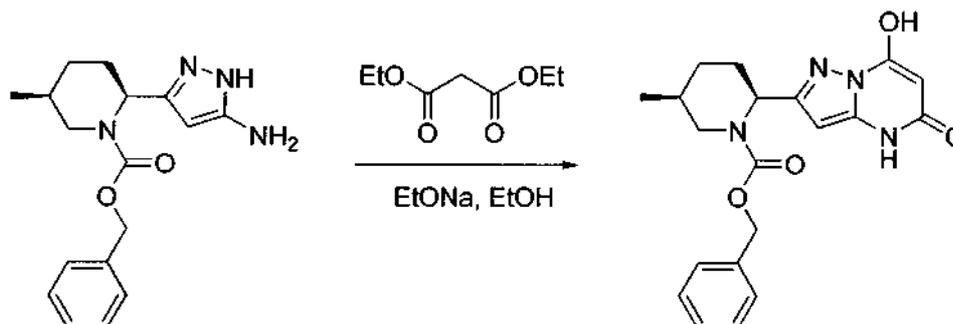
25 CLEM (ESI) *m/z* 532,38 [M + H]⁺, t_R = 3,14 min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 3,74, 99 %.

F_r = 0,65 (EtOAc).

Intermedio 119

30



Se añadieron dietil malonato (729 µl, 6,36 mmol) y etóxido sódico (432 mg, 6,36 mmol) a una solución del intermedio **114** (800 mg, 2,55 mmol) en etanol (15,9 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 7 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó a pH = 3 con una solución acuosa 1 N del ácido clorhídrico. La mezcla resultante se repartió después entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (1500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (40 g de SiO₂, Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para proporcionar el intermedio **119** (618 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

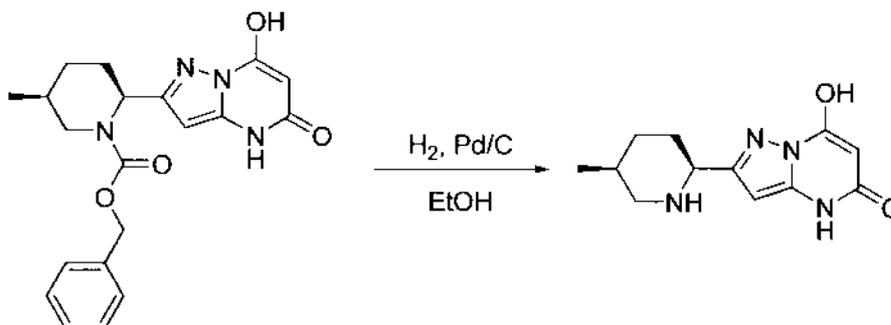
35

40

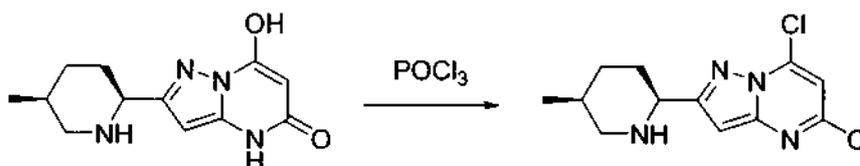
CLEM (ESI) *m/z* 383,1 [M + H]⁺, t_R = 2,40 min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 3,87, 99 %.

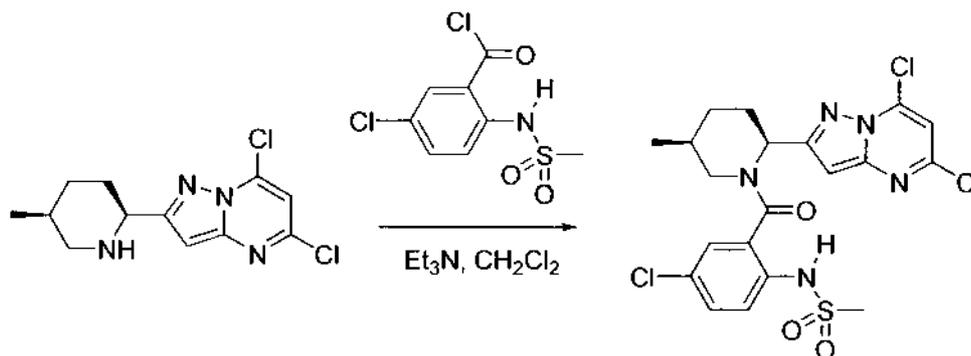
45

Intermedio 120

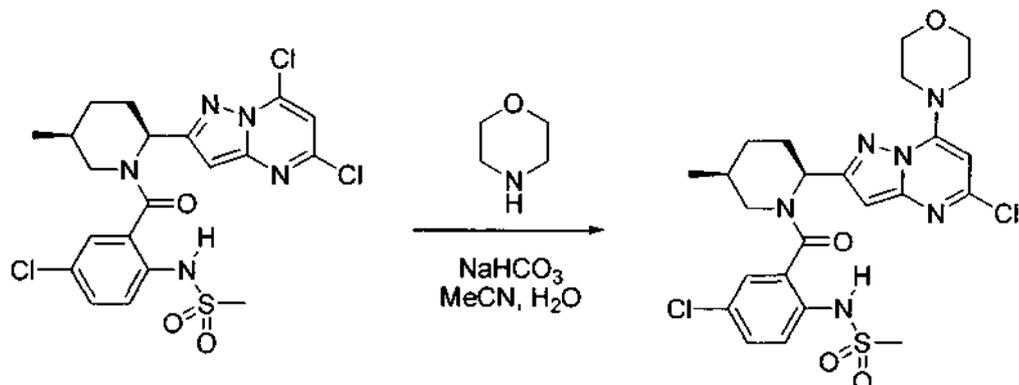
- 5 Una suspensión de paladio al 10 % sobre carbono (60 mg, 57,0 μmol) en etanol (1,4 ml) se añadió a una solución del intermedio **119** (433 mg, 1,14 mmol) en etanol (4,3 ml) en atmósfera de argón. Se aplicó un globo que contenía hidrógeno y el recipiente de reacción se evacuó y se rellenoó con un gas de hidrógeno atmosférico (3), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **120** (323 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.
 10 CLEM (ESI) m/z 249,16 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,56$ min.

Intermedio 121

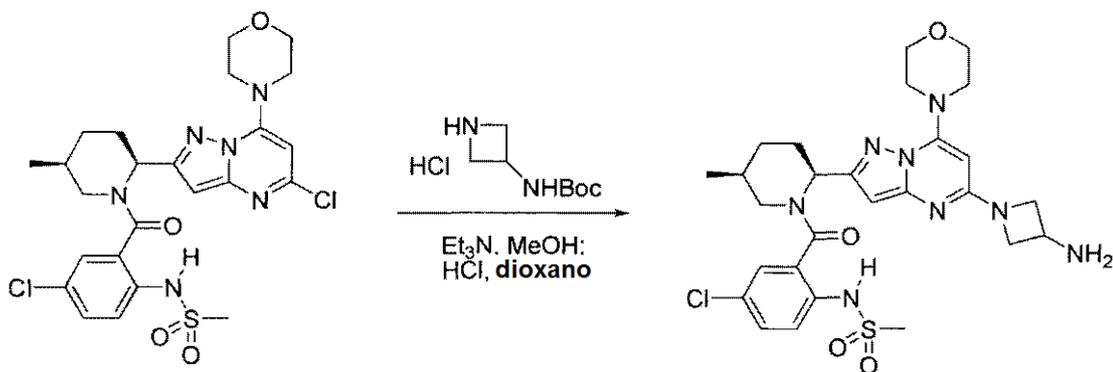
- 15 Se añadió POCl_3 (2 ml, 10,7 mmol) al intermedio **120** (62,5 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **121** en forma de un semisólido de color naranja, que se usó directamente en la siguiente etapa.
 20 CLEM (ESI) m/z 285,06 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,75$ min.

Intermedio 122

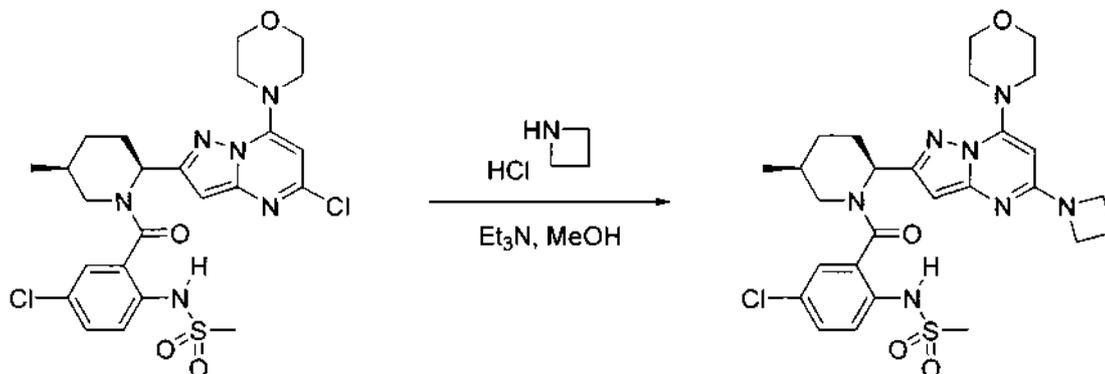
- 25 El intermedio en bruto **121** de la etapa previa se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadieron trietilamina (91 μl , 0,65 mmol) seguido de (5-cloro-2-(metilsulfonamido)cloruro de benzoilo (58,0 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **122** en forma de un semisólido de color naranja, que se usó directamente en la siguiente etapa.
 30 CLEM (ESI) m/z 516,23 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 3,06$ min.

Intermedio 123

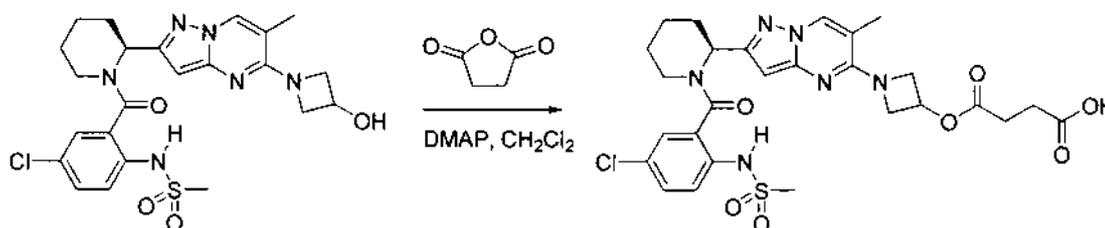
- 5 El intermedio en bruto **122** de la etapa previa se disolvió acetonitrilo (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadieron morfolina (19 μ l, 0,22 mmol) y bicarbonato sódico (36,5 mg, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se
- 10 purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (12 g de SiO_2 , Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para proporcionar el intermedio **123** (68,1 mg, 55 % (3-etapas) en forma de un sólido de color naranja claro.
CLEM (ESI) m/z 567,32 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,92$ min.

15 Compuesto 142

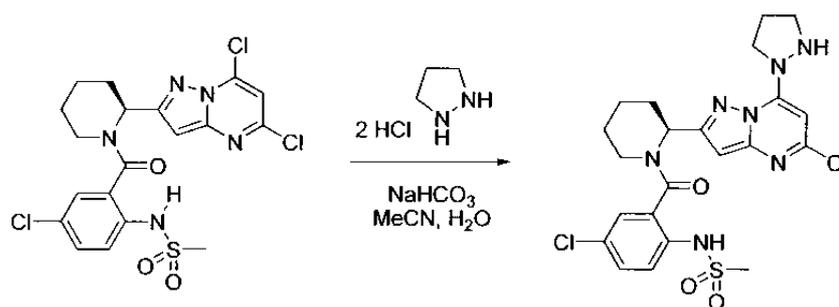
- A una solución del intermedio **123** (20,0 mg, 35,0 μ mol) en MeOH (700 μ l) se le añadieron clorhidrato de azetidín-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (73,7 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (98,0 μ l, 0,70 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 $^\circ\text{C}$. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se añadió HCl 4 N en una solución de dioxano (1,00 ml, 4 mmol) y la
- 25 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 4,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **142** (9,5 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido clorhídrico.
RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,58-7,33 (m, 3H), 6,30 (s a, 1H), 6,03 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,41 (s a, 1H), 4,55-4,32 (m, 5H), 4,11-3,85 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,41 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,22 (s a, 1H), 2,09 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,46-1,07 (m, 2H), 0,76 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).
- 30 CLEM (ESI) m/z 603,40 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,89$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,05, 93 %.
 $F_r = 0,50$ (metanol al 10 %/ CH_2Cl_2).

Compuesto 143

- 5 A una solución del intermedio **123** (10,0 mg, 18 μ mol) en MeOH (360 μ l) se le añadieron clorhidrato de azetidina (16,8 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (50,0 μ l, 0,36 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **143** (5,1 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,58-7,31 (m, 3H), 6,22 (s a, 1H), 6,03 (s a, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,02-3,80 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,85 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,56 (quint, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,40 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,09 (t a, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,38-1,23 (m, 1H), 1,22-1,09 (m, 1H), 0,76 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H).
- CLEM (ESI) *m/z* 588,43 [M + H]⁺, *t_R* = 2,14 min.
- 15 HPLC *t_R* (min), % de pureza: 3,67, 99 %. *F_r* = 0,50 (EtOAc).

Compuesto 144

- 20 A una solución del compuesto **92** (50,0 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (500 μ l) se le añadieron dihidrofuran-2,5-diona (10 mg, 0,10 mmol) y DMAP (1,2 mg, 0,01 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de 20 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **144** (35,6 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,10 (s a, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,76-4,59 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,27-3,04 (m, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72-2,56 (m, 4H), 2,39 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,84-1,58 (m, 2H), 1,58-1,39 (m, 2H).
- CLEM (ESI) *m/z* 619,37 [M + H]⁺, *t_R* = 2,77 min.
- 30 HPLC *t_R* (min), % de pureza: 4,28, 99 %.
F_r = 0,50 (metanol al 10 %/CH₂Cl₂).

Intermedio 124

35

Se añadieron clorhidrato de pirazolidina (14,5 mg, 0,10 mmol) y bicarbonato sódico (16,8 mg, 0,20 mmol) a una solución del intermedio **56** (50 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (0,50 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **124** (37,4 mg, 57 %) en

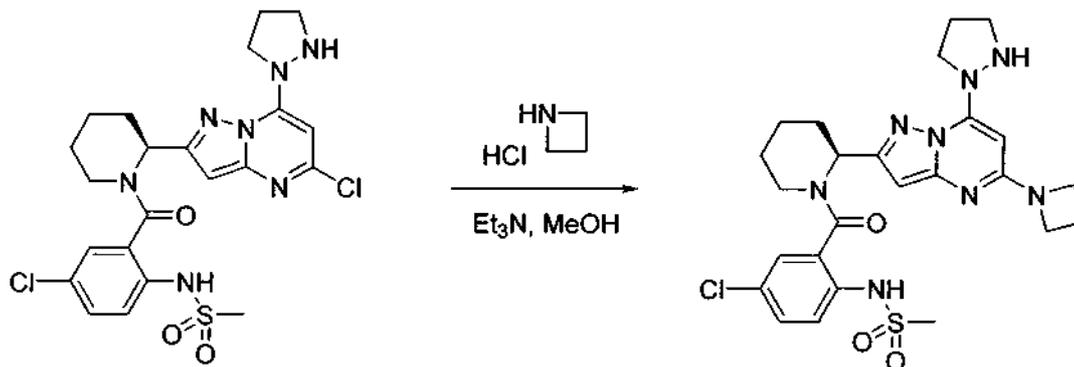
5 forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

CLEM (ESI) m/z 538,31 [M + H]⁺, t_R = 2,90 min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 4,74, 99 %.

F_r = 0,65 (EtOAc).

10 Compuesto 145



A una solución del intermedio **124** (37,0 mg, 0,07 mmol) en MeOH (1,4 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (64,0 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (192 μ l, 1,40 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 14 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **145** (6,3 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

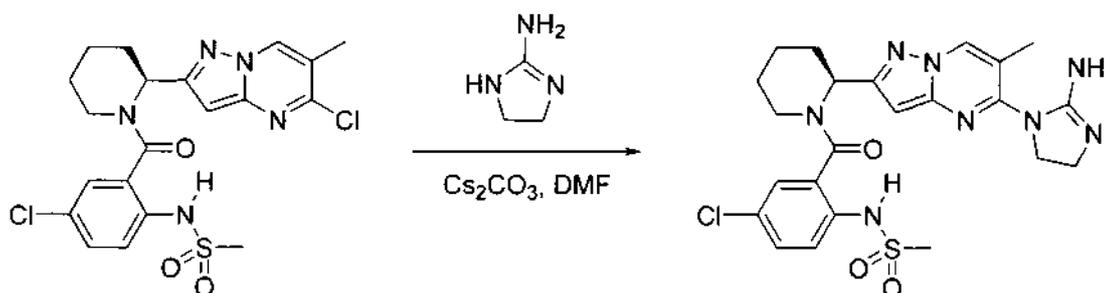
15 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,48 (s a, 2H), 7,37 (s a, 1H), 6,15 (s a, 1H), 6,02 (s a, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,47-4,18 (m, 8H), 3,56-3,42 (m, 1H), 3,20 (t, J = 14,1 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,54 (quint, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,24 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 2,18-1,99 (m, 1H), 1,85-1,47 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 559,42 [M + H]⁺, t_R = 2,06 min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 3,57, 99 %.

25 F_r = 0,60 (metanol al 10 %/CH₂Cl₂).

Compuesto 146

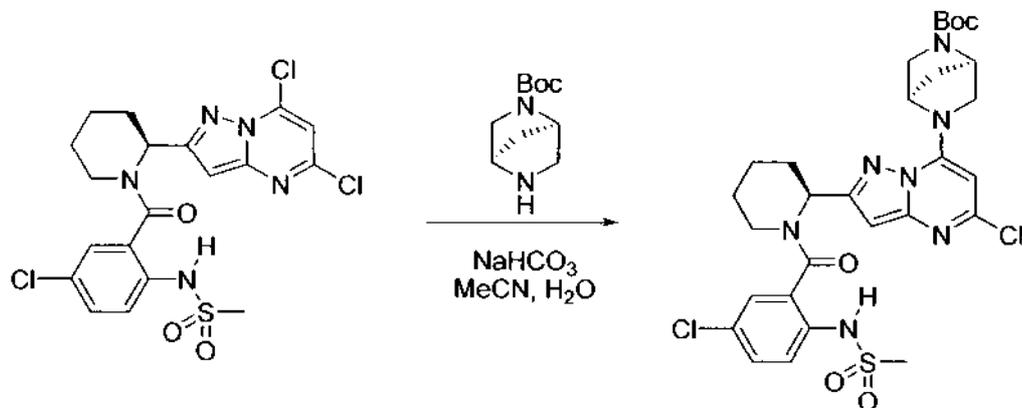


30 A una solución del intermedio **73** (50 mg, 0,10 mmol) en DMF (1,00 ml) se le añadieron 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina (88 mg, 1,04 mmol) y Cs₂CO₃ (677 mg, 2,08 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **146** (10,7 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético.

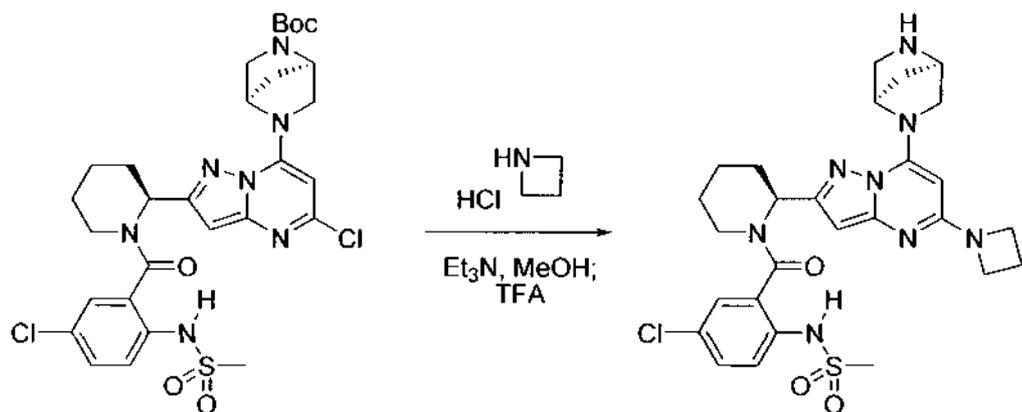
35 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,25 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,24 (s a, 1H), 4,23 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,8 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,51 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 1,87-1,34 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 531,40 [M + H]⁺, t_R = 1,90 min.

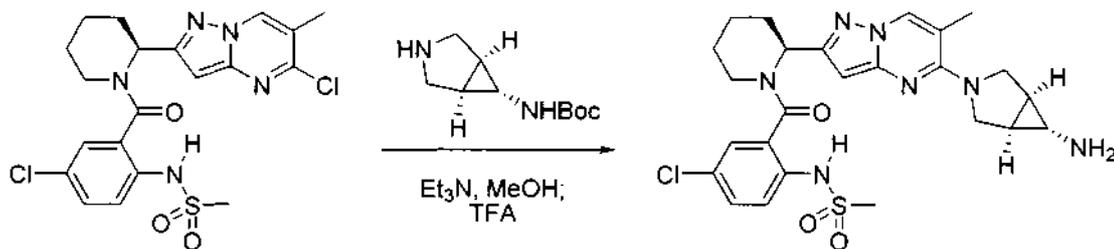
40 HPLC t_R (min), % de pureza: 3,47, 91 %.

Intermedio 125

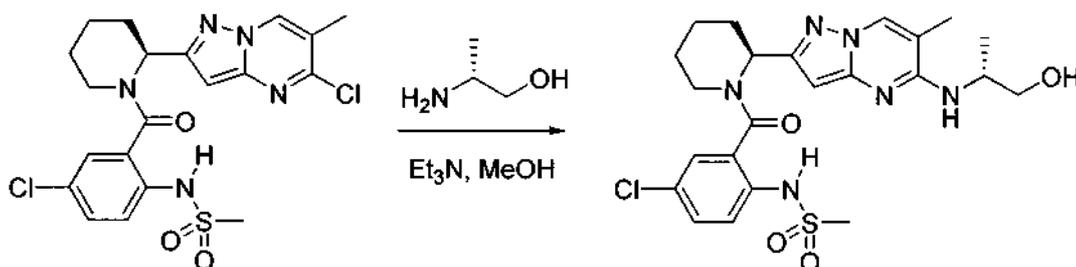
- 5 Se añadieron (1*R*,4*R*)-*tert*-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (50 mg, 0,10 mmol) y bicarbonato sódico (16,8 mg, 0,20 mmol) a una solución del intermedio **56** (50 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (0,50 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **125** (43,1 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 CLEM (ESI) m/z 664,37 [M + H]⁺, t_R = 3,05 min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 5,30, 99 %.

Compuesto 147

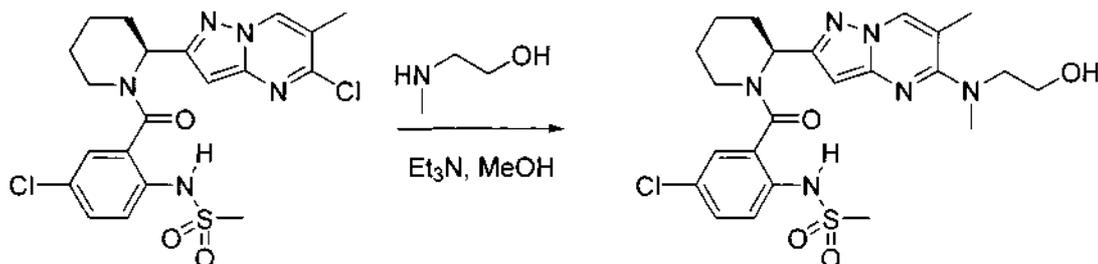
- 15 A una solución del intermedio **125** (43,1 mg, 65,0 μmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (60,0 mg, 0,65 mmol) y trietilamina (181 μl, 1,30 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 11 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 45 min, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **147** (18,6 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,48 (s a, 2H), 7,38 (s a, 1H), 6,21 (s a, 1H), 6,00 (s a, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,34 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 4,27-4,00 (m, 2H), 3,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,40 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,21 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,84-1,52 (m, 4H).
- 25 CLEM (ESI) m/z 585,46 [M + H]⁺, t_R = 1,66 min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 2,59, 96 %.

Compuesto 148

- 5 A una solución del intermedio **73** (24,3 mg, 50,0 μmol) en MeOH (250 μl) se le añadieron *tert*-butil-(1R,5S,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamatato (10 mg, 50,0 μmol) y trietilamina (14 μl , 0,10 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 40 min, la
- 10 mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **148** (26,9 mg, 82 %) en forma de un sólido de color gris, sal trifluoroacetato.
- RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,66 (s a, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,11 (s a, 2H), 4,15 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,82-1,36 (m, 4H).
- 15 CLEM (ESI) m/z 546,40 [M + H]⁺, $t_R = 1,94$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,44, 97 %.

Compuesto 149

- 20 A una solución del intermedio **73** (30,0 mg, 62,0 μmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron (R)-2-aminopropan-1-ol (48,0 μl , 0,62 mmol) y trietilamina (174 μl , 1,25 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 11 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto
- 25 **149** (10,5 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,12 (s a, 2H), 4,37-4,23 (m, 1H), 3,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,40 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,84-1,40 (m, 4H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).
- 30 CLEM (ESI) m/z 521,13 [M + H]⁺, $t_R = 2,69$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,93, 96 %.
 $F_r = 0,35$ (EtOAc).

Compuesto 150

- 35 A una solución del intermedio **73** (30,0 mg, 62,0 μmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron 2-(metilamino)etanol (48,0 μl , 0,62 mmol) y trietilamina (174 μl , 1,25 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 11 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto
- 40 **150** (15,1 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco.

48 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,14 (d a, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,84 (t a, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,67 (t a, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,62-1,39 (m, 4H).

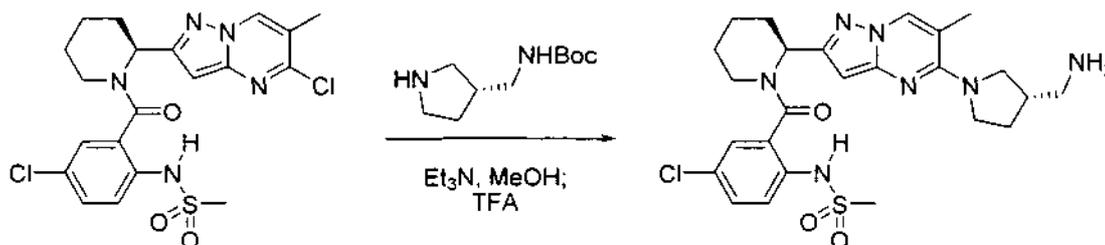
5 CLEM (ESI) *m/z* 521,15 [M + H]⁺, *t_R* = 2,75 min.

HPLC *t_R* (min), % de pureza: 4,27, 87 %.

F_r = 0,40 (EtOAc).

Compuesto 151

10



15 A una solución del intermedio **73** (30,0 mg, 62,0 μmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron (R)-*tert*-butil-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato (146 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (174 μl, 1,25 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **151** (40,0 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, sal trifluoroacetato.

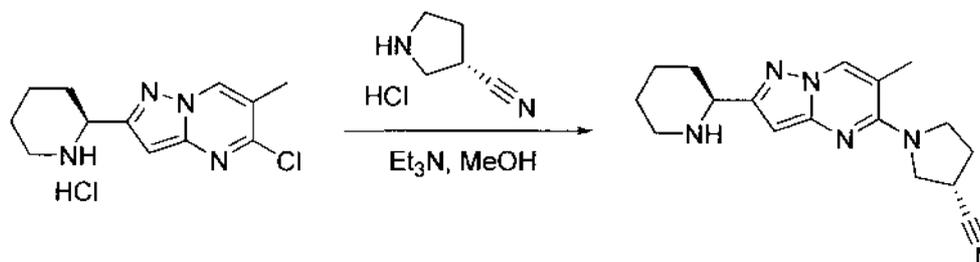
20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,67 (s a, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,11 (s a, 2H), 4,05-3,75 (m, 3H), 3,57 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,90-1,36 (m, 5H).

CLEM (ESI) *m/z* 546,19 [M + H]⁺, *t_R* = 1,95 min.

HPLC *t_R* (min), % de pureza: 3,39, 98 %.

25

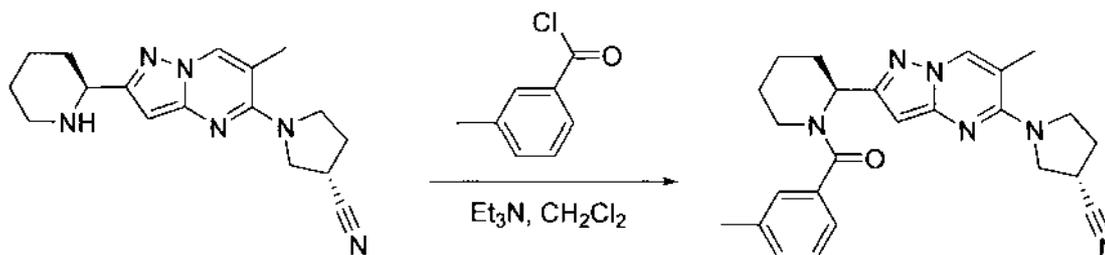
Intermedio 126



30 A una solución del intermedio **72** (100,0 mg, 0,35 mmol) en MeOH (1,74 ml) se le añadieron clorhidrato de (S)-pirrolidin-3-carbonitrilo (459 mg, 3,48 mmol) y trietilamina (970 μl, 6,96 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, momento en el cual se formó un precipitado sólido. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío para proporcionar el intermedio **126** (75 mg, 70 %) en forma de un sólido de color gris.

35 CLEM (ESI) *m/z* 311,19 [M + H]⁺, *t_R* = 1,63 min.

Compuesto 152



40

A una solución del intermedio **126** (45,0 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (725 μ l). se le añadió trietilamina (50 μ l, 0,36 mmol) seguido de 3-metilcloruro de benzoilo (21 μ l, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **152** (42,4 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco.

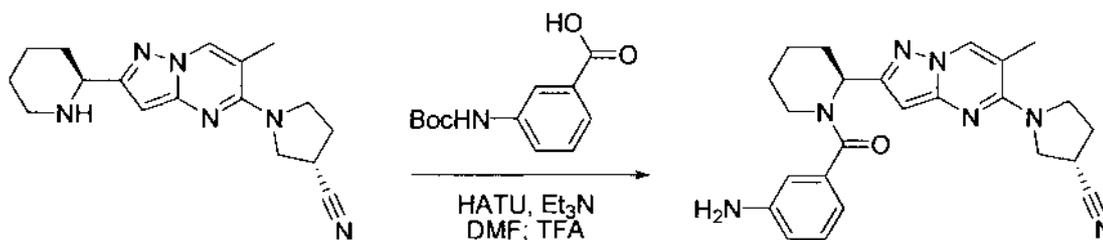
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,45-7,13 (m, 4H), 6,14-5,91 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 11,0, 7,0 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,41 (quint, J = 6,5 Hz, 1H), 3,20-2,96 (m, 1H), 2,58-2,21 (m, 9H), 2,01-1,80 (m, 2H), 1,79-1,46 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 429,22 [M + H]⁺, t_R = 2,73 min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 4,32, 99 %.

F_r = 0,30 (EtOAc).

Compuesto 153



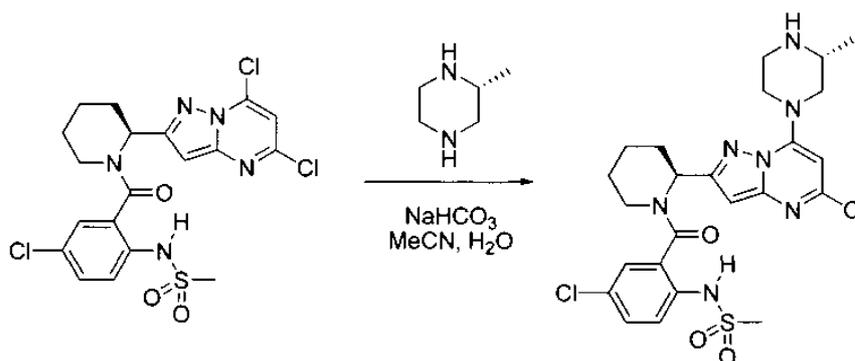
Se añadió HATU (59,0 mg, 0,16 mmol) a una solución de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)benzoico (34 mg, 0,14 mmol) en DMF (645 μ l), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió el intermedio **126** (40 mg, 0,13 mmol) seguido de la adición de trietilamina (45 μ l, 0,32 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 19 h, la mezcla de reacción se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **153** (47,4 mg, 68 %) en forma de un sólido de color castaño, sal trifluoroacetato.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 7,67-7,36 (m, 4H), 6,18-5,94 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,43 (quint, J = 6,5 Hz, 1H), 3,17-2,93 (m, 1H), 2,54-2,22 (m, 6H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,78-1,50 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 430,19 [M + H]⁺, t_R = 2,35 min.

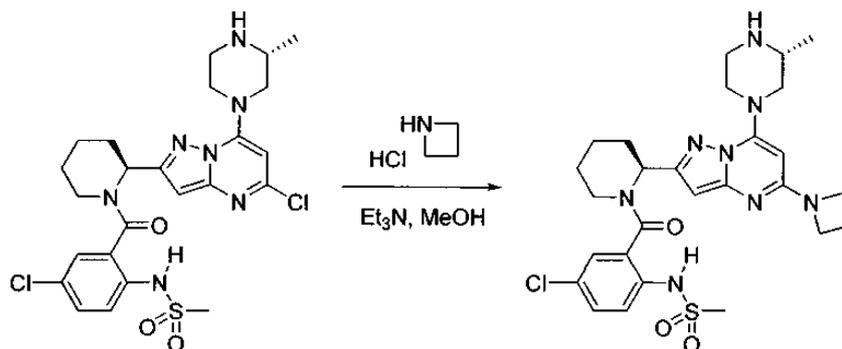
HPLC t_R (min), % de pureza: 2,93, 98 %.

Intermedio 127

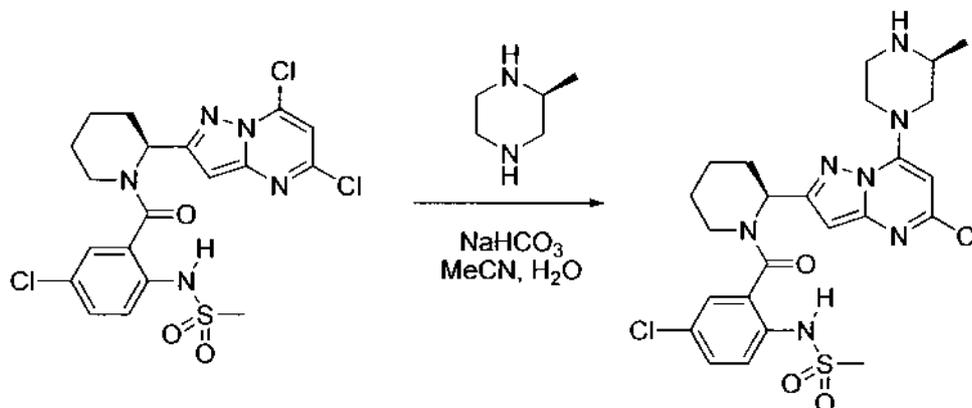


Se añadieron (R)-2-metilpiperazina (12 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato sódico (20,0 mg, 0,24 mmol) a una solución del intermedio **56** (60 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,60 ml) y agua (0,60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **127** (73,4 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

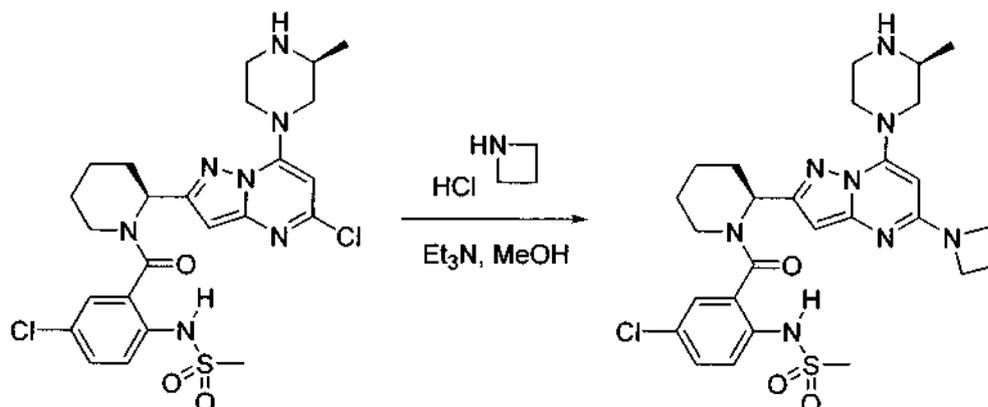
CLEM (ESI) m/z 566,13 [M + H]⁺ t_R = 1,90 min.

Compuesto 154

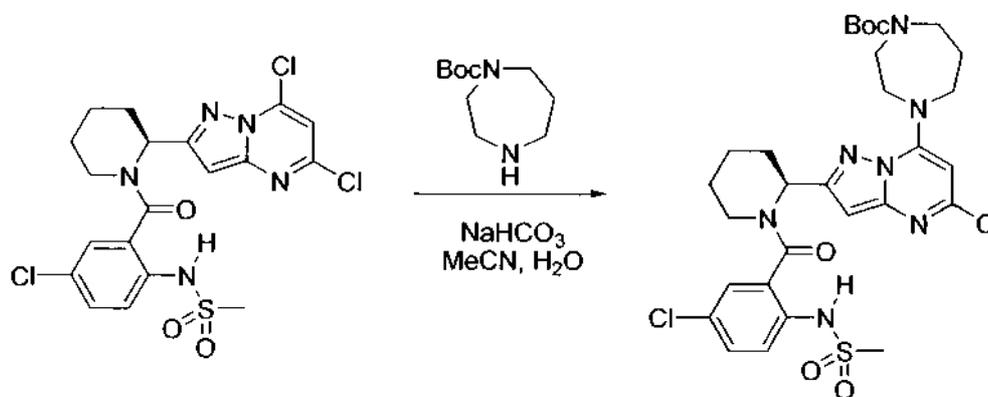
- 5 A una solución del intermedio **127** (73 mg, 0,11 mmol) en MeOH (1,20 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (112 mg, 1,20 mmol) y trietilamina (335 μ l, 2,40 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **154** (58,6 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,50 (s a, 2H), 7,41 (s a, 1H), 6,05 (s a, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,69-4,47 (m, 2H), 4,35 (t a, J = 7,3 Hz, 4H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,6-3,39 (m, 3H), 3,25-3,11 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,83-1,55 (m, 4H), 1,40 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
- 15 CLEM (ESI) m/z 587,15 [M + H]⁺, t_R = 1,86 min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 2,61,94 %.

Intermedio 128

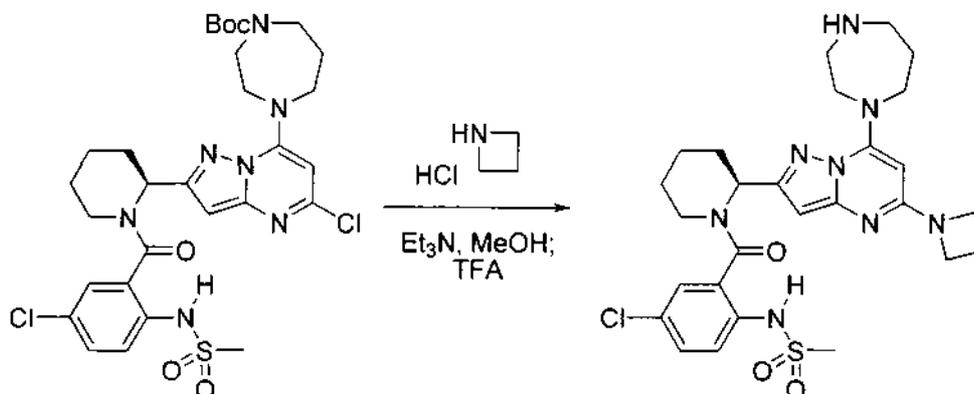
- 20 Se añadieron (S)-2-metilpiperazina (12 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato sódico (20,0 mg, 0,24 mmol) a una solución del intermedio **56** (60 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,60 ml) y agua (0,60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **128** (51,0 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 25 CLEM (ESI) m/z 566,13 [M + H]⁺, t_R = 1,90 min.

Compuesto 155

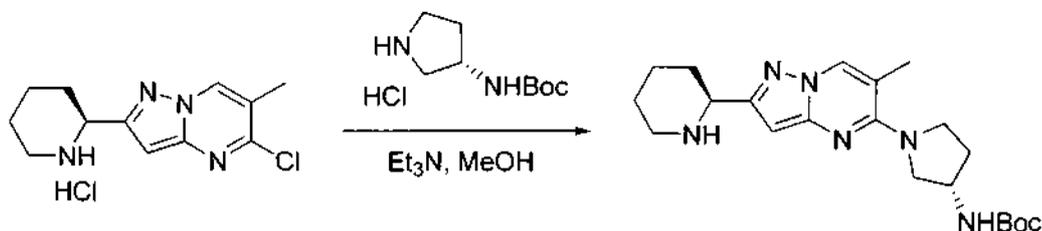
- 5 A una solución del intermedio **128** (51 mg, 75 μ mol) en MeOH (1,20 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (112 mg, 1,20 mmol) y trietilamina (335 μ l, 2,40 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 7 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100%/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **155** (24,7 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,50 (s a, 2H), 7,42 (s a, 1H), 6,05 (s a, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,12-4,77 (m, 1 H), 4,69-4,42 (m, 1H), 4,33 (t a, $J = 7,3$ Hz, 4H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,63 - 3,37 (m, 4H), 3,14-2,95 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,83-1,55 (m, 4H), 1,41 (s a, 3H).
CLEM (ESI) m/z 587,14 [M + H]⁺, $t_R = 1,87$ min.
- 15 HPLC t_R (min), % de pureza: 2,60, 99 %.

Intermedio 129

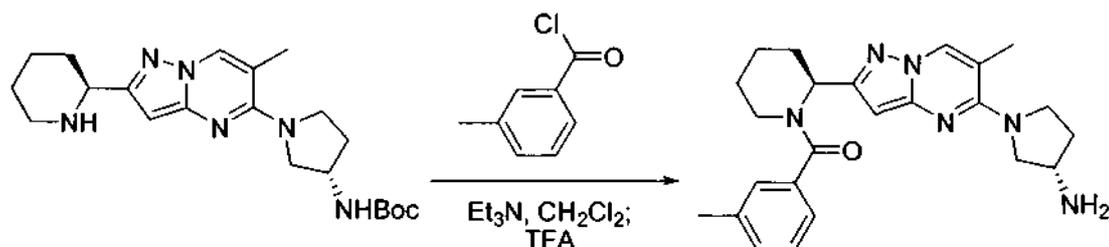
- 20 Se añadieron *tert*-butil-1,4-diazepano-1-carboxilato (24 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato sódico (20,0 mg, 0,24 mmol) a una solución del intermedio **56** (60 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,60 ml) y agua (0,60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100%/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **129** (64,0 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 25 CLEM (ESI) m/z 666,14 [M + H]⁺ $t_R = 3,06$ min.

Compuesto 156

- 5 A una solución del intermedio **129** (64,0 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1,20 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (112 mg, 1,20 mmol) y trietilamina (335 μ l, 2,40 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 7 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **156** (17,2 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 7,58-7,43 (m, 2H), 7,38 (s a, 1H), 6,02 (s a, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,42-4,25 (m, 6H), 3,85 (s a, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,19-3,01 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,57 (quint, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,39 (quint, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,26-2,04 (m, 3H), 1,86-1,53 (m, 4H).
- 15 CLEM (ESI) *m/z* 587,11 [M + H]⁺, *t_R* = 1,63 min.
HPLC *t_R* (min), % de pureza: 2,53, 98 %.

Intermedio 130

- 20 A una solución del intermedio **72** (100,0 mg, 0,35 mmol) en MeOH (1,74 ml) se le añadieron pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (648 mg, 3,48 mmol) y trietilamina (970 μ l, 6,96 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **130** (169 mg, 95 %) en forma de un sólido de color naranja.
- 25 CLEM (ESI) *m/z* 401,23 [M + H]⁺, *t_R* = 1,86 min.

Compuesto 157

- 30 A una solución del intermedio **130** (20,0 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (500 μ l) se le añadieron trietilamina (28 μ l, 0,20 mmol) seguido de 3-metilcloruro de benzoilo (7 μ l, 50 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (12 g de SiO₂, Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **157** (16,8 mg, 63 %) en forma de un
- 35

sólido de color gris, sal trifluoroacetato.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,44-7,17 (m, 4H), 6,06 (s a, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,06-3,93 (m, 3H), 3,92-3,76 (m, 2H), 3,62 (s a, 1H), 3,13 (s a, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,53-2,23 (m, 6H), 2,21-2,07 (m, 1H), 2,02-1,80 (m, 1H), 1,56 (m, 4H).

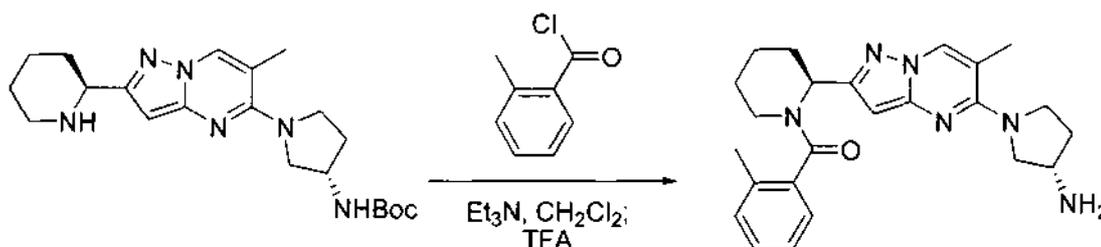
5 CLEM (ESI) *m/z* 419,16 [M + H]⁺, *t_R* = 1,89 min.

HPLC *t_R* (min), % de pureza: 2,99, 97 %.

F_r = 0,20 (metanol al 20 %/CH₂Cl₂).

Compuesto 158

10



A una solución del intermedio **130** (20,0 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (500 µl) se le añadió trietilamina (28 µl, 0,20 mmol) seguido de 2-metilcloruro de benzoilo (7 µl, 50 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (12 g de SiO₂, Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **158** (24,6 mg, 92 %) en forma de un sólido de color gris, sal trifluoroacetato.

15

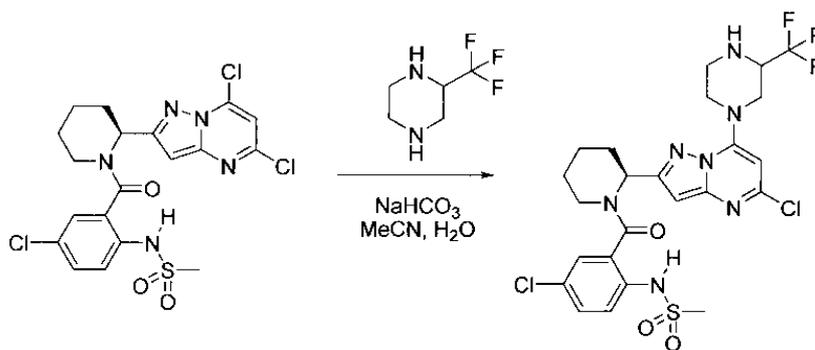
20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,38-7,16 (m, 4H), 6,13 (dd a, *J* = 11,2, 4,1 Hz, 1H), 4,67 (t a, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,06-3,93 (m, 4H), 3,91-3,75 (m, 3H), 3,26-2,99 (m, 2H), 2,57-2,36 (m, 6H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 1H), 1,79-1,44 (m, 4H).

CLEM (ESI) *m/z* 419,17 [M + H]⁺, *t_R* = 1,86 min.

HPLC *t_R* (min), % de pureza: 2,96, 98 %.

25 *F_r* = 0,20 (metanol al 20 %/CH₂Cl₂).

Intermedio 131

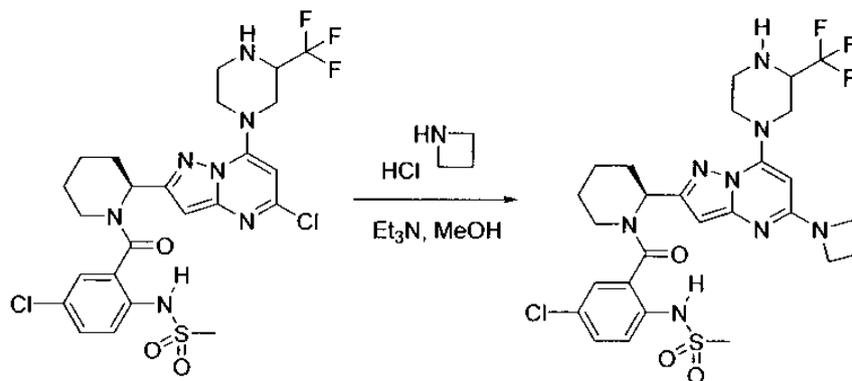


30

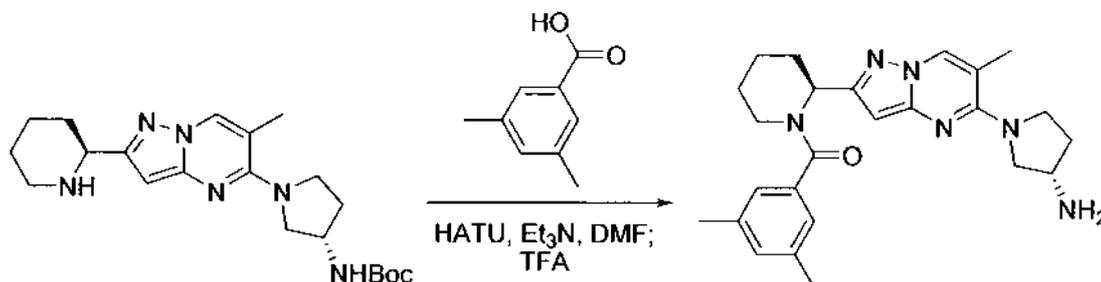
Se añadieron 2-(trifluorometil)piperazina (18,5 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato sódico (20,0 mg, 0,24 mmol) a una solución del intermedio **56** (60 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,60 ml) y agua (0,60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **131** (31,1 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

35

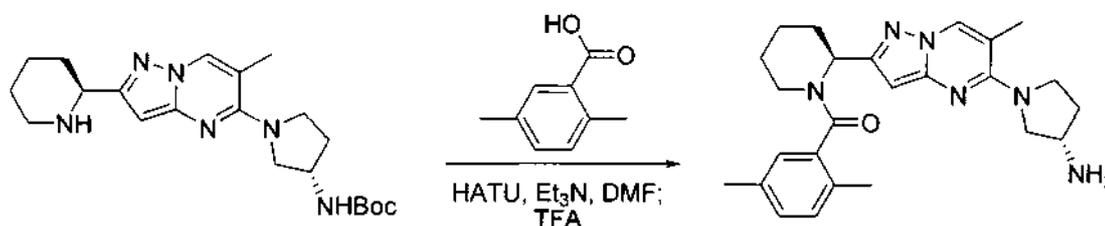
CLEM (ESI) *m/z* 620,09 [M + H]⁺, *t_R* = 2,83 min.

Compuesto 159

- 5 A una solución del intermedio **131** (31,1 mg, 50 μmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (23 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (70 μl , 0,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **159** (17,4 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,49 (s a, 2H), 7,40 (s a, 1H), 6,03 (s a, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,02-4,89 (m, 1H), 4,65-4,46 (m, 2H), 4,35 (t a, $J = 7,5$ Hz, 4H), 4,23-4,00 (m, 2H), 3,93-3,76 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 2H), 3,03 (s a, 3H), 2,55 (quint, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,49-2,29 (m, 1H), 2,26-1,95 (m, 2H), 1,82 - 1,53 (m, 4H).
- 15 CLEM (ESI) m/z 641,12 [M + H]⁺, $t_R = 2,44$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,16, 98 %.

Compuesto 160

- 20 Se añadió HATU (85,8 mg, 0,23 mmol) a una solución de ácido 3,5-dimetilbenzoico (21,7 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,00 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió el intermedio **130** (75 mg, 0,19 mmol) seguido de la adición de trietilamina (39,3 μl , 0,28 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 17 h, la mezcla de reacción se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **160** (88,8 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 25 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 7,19-7,02 (m, 3H), 6,05 (s a, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,06-3,91 (m, 3H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,3 8-2,21 (m, 6H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 1H), 1,78-1,48 (m, 4H).
- 30 CLEM (ESI) m/z 433,12 [M + H]⁺, $t_R = 1,93$ min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 3,20, 94 %.

Compuesto 161

35

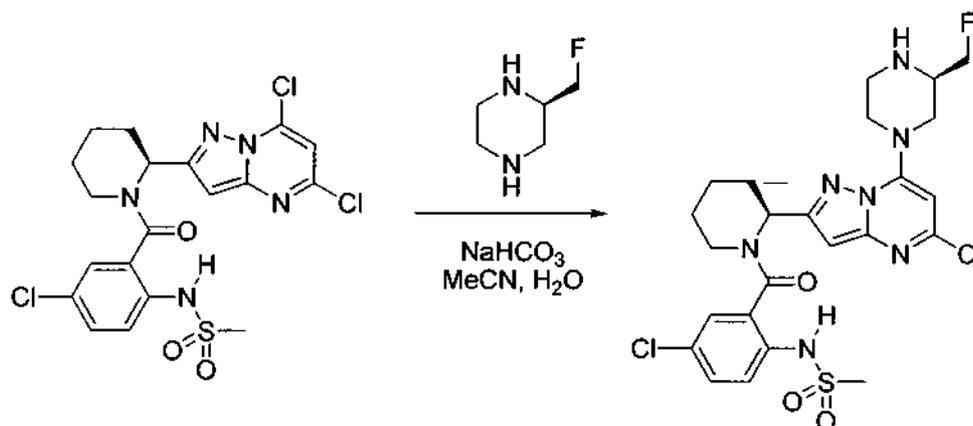
Se añadió HATU (85,8 mg, 0,23 mmol) a una solución de ácido 2,5-dimetilbenzoico (21,7 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,00 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, intermedio 130 (75 mg, 0,19 mmol) se añadió seguido de la adición de trietilamina (39,3 μ l, 0,28 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 17 h, la mezcla de reacción se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el compuesto **161** (45 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 7,21-7,01 (m, 3H), 6,05 (s a, 1H), 5,13-4,97 (m, 1H), 4,65-4,45 (m, 1H), 3,98 (app q, J = 8,5 Hz, 3H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,25-2,89 (m, 2H), 2,57-2,20 (m, 9H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 1H), 1,79-1,45 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 433,14 [M + H]⁺, t_R = 1,90 min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 3,10, 98 %.

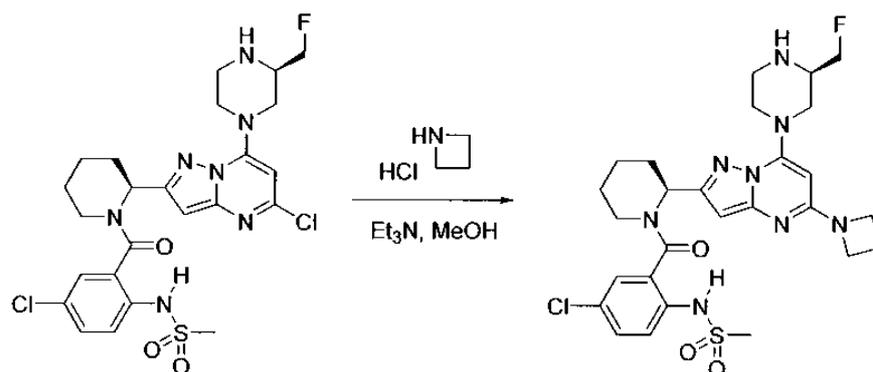
Intermedio 132



Se añadieron (R)-2-(fluorometil)piperazina (20,0 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato sódico (20,0 mg, 0,24 mmol) a una solución del intermedio **56** (60 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,60 ml) y agua (0,60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 22 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **132** (79,1 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

CLEM (ESI) m/z 584,05 [M + H]⁺, t_R = 1,96 min.

Compuesto 162

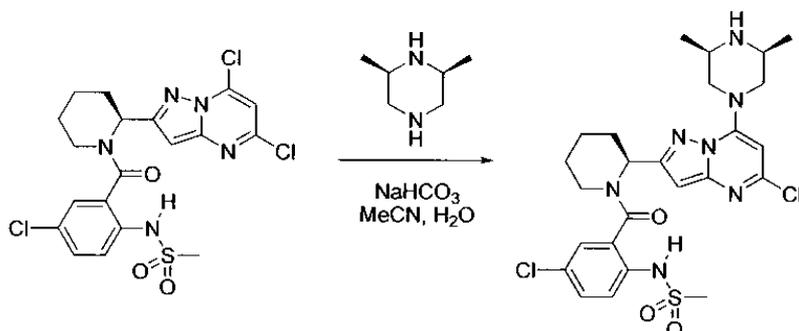


A una solución del intermedio **132** (79,1 mg, 0,11 mmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (71,1 mg, 0,76 mmol) y trietilamina (1,06 ml, 7,60 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 17 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **162** (20,3 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

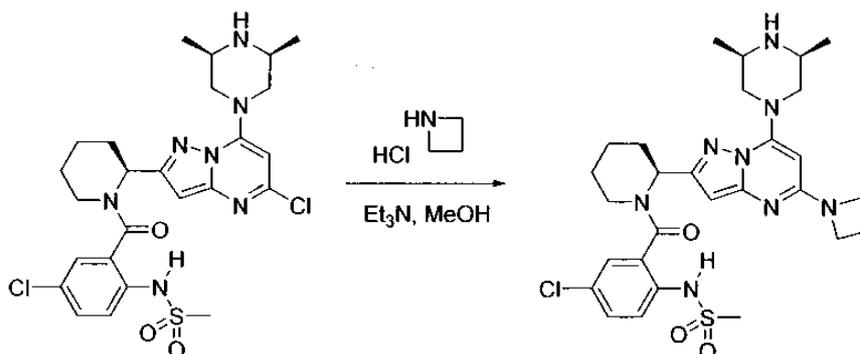
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,50 (s a, 2H), 7,43 (s a, 1H), 6,15-5,93 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,81-4,66 (m, 3H), 4,63-4,48 (m, 1H), 4,31 (s a, 4H), 4,04-3,85 (m, 1H), 3,69-3,36 (m, 7H), 3,00 (s a, 3H), 2,54 (quint, J = 8,3 Hz, 2H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 1H), 1,85-1,46 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 605,38 [M + H]⁺, t_R = 1,88 min.

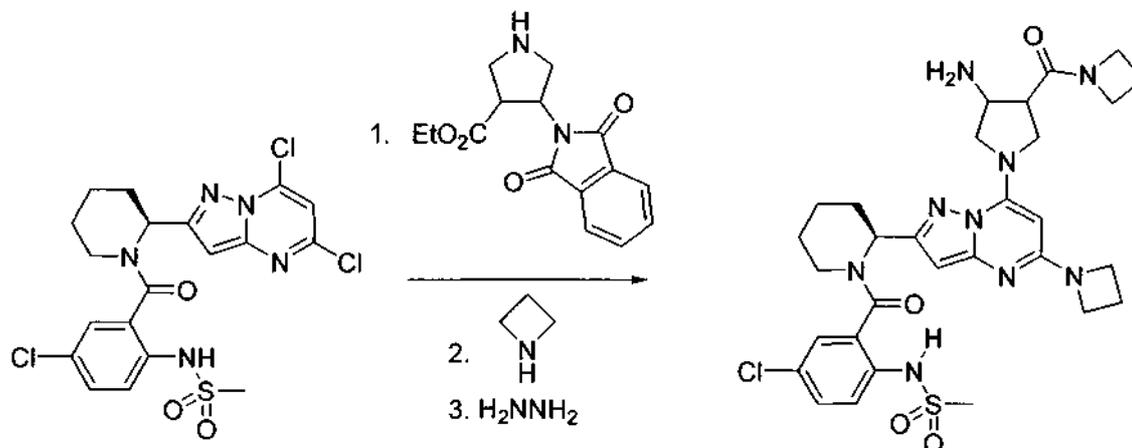
HPLC t_R (min), % de pureza: 2,63, 97 %.

Intermedio 133

- 5 Se añadieron (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (20,0 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato sódico (20,0 mg, 0,24 mmol) a una solución del intermedio **56** (60 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,60 ml) y agua (0,60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **133** (75,0 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 10 CLEM (ESI) m/z 580,35 [M + H]⁺, t_R = 1,93 min.

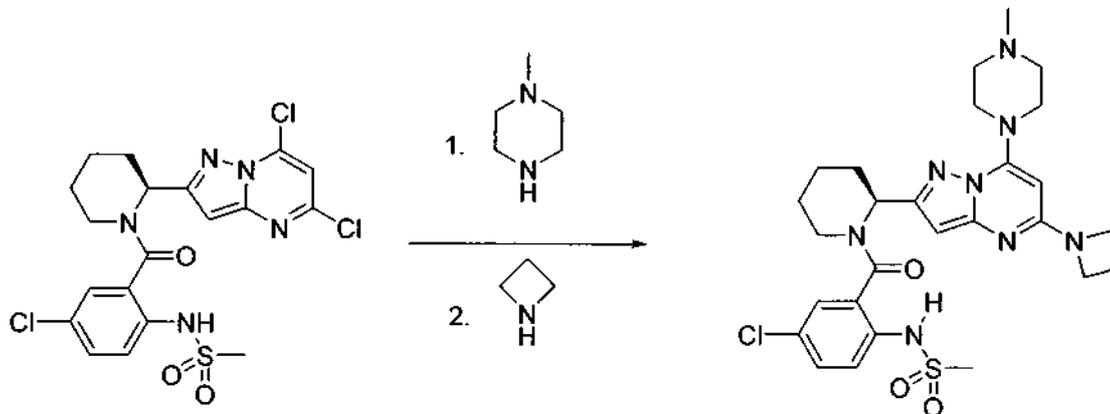
Compuesto 163

- 15 A una solución del intermedio **133** (75,0 mg, 0,11 mmol) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (71,1 mg, 0,76 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,20 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **163** (41,1 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.
- 20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,49 (s a, 2H), 7,41 (s a, 1H), 6,31-6,12 (m, 1H), 6,11-5,94 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 4,79-4,61 (m, 1H), 4,59-4,43 (m, 1H), 4,36 (s a, 4H), 3,79-3,61 (m, 2H), 3,24-2,91 (m, 6H), 2,56 (quint, J = 5,6 Hz, 2H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,25-2,04 (m, 1H), 1,88-1,52 (m, 4H), 1,41 (s a, 6H).
- 25 CLEM (ESI) m/z 601,42 [M + H]⁺, t_R = 1,85 min.
HPLC t_R (min), % de pureza: 2,69, 98 %.
 F_r = 0,45 (metanol al 10 %/CH₂Cl₂).

Compuesto 164

- 5 Se disolvió el intermedio **56** ((S)-N-(4-cloro-2-(2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida) (100 mg, en MeCN (1,5 ml). Se añadieron 4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de etilo (114 mg) y NEt_3 para ajustar el pH a >9. Se agitó durante 15 min a TA seguido de la adición de azetidina (1 ml) y agitación a TA durante 5 h. Los extractos volátiles se retiraron y el residuo se disolvió en THF (3 ml) e hidrazina (1 ml). La solución se calentó a reflujo durante 2 h. Los extractos volátiles se retiraron y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **164** (40 mg, rendimiento del 40 %).

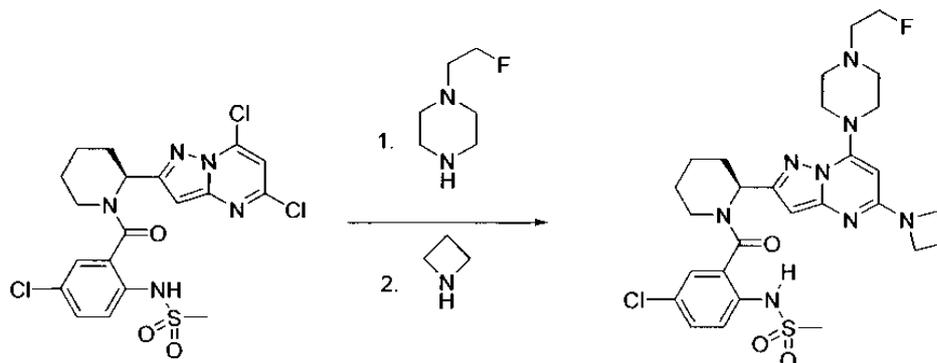
Se preparó 4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de etilo de acuerdo con WO2005/77918 A1. CLEM (ESI) m/z 656,19 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,87$ min.

15 **Compuesto 165**

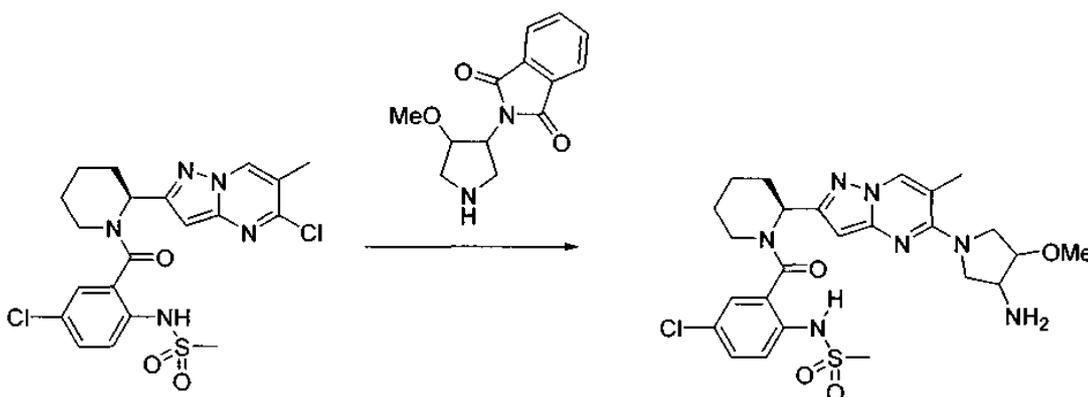
- 20 Se disolvió el intermedio **56** ((S)-N-(4-cloro-2-(2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida) (200 mg) en MeCN (1,5 ml). Se añadieron N-metilpiperazina (65 mg) y NEt_3 para ajustar el pH a >9. Se agitó durante 15 min a TA seguido de la adición de azetidina (1 ml) y agitación a TA durante 5 h.. Los extractos volátiles se retiraron y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **165** (18,2 mg, ~rendimiento del 20 %).

CLEM (ESI) m/z 587,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,6$ min.

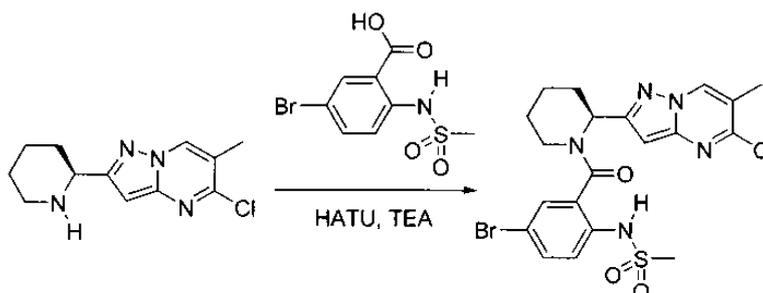
- 25 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,76 (s a, 2H), 7,69 (s a, 1H), 6,03 (s a, 1H), 6,23 (s a, 1H), 6,16 (s a, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,36-4,31 (m, 4H), 3,84 (s a, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,29 (s a, 2H), 3,29 (s a, 2H), 3,13 (s a, 1H), 2,71-2,62 (m, 7H), 1,95 (s a, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,53 (s a, 2H).

Compuesto 166

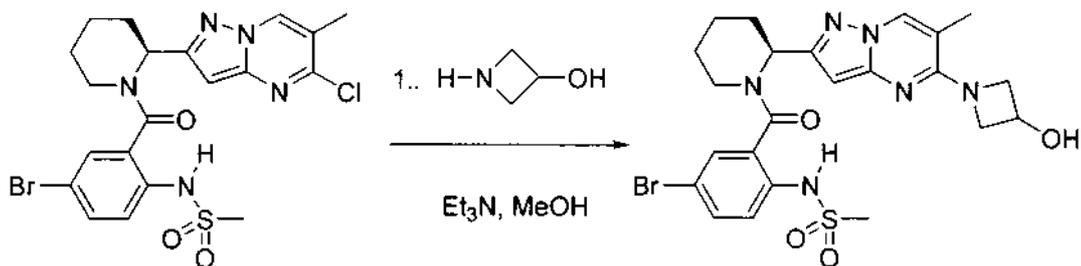
- 5 Se disolvió el intermedio **56** ((S)-N-(4-cloro-2-(2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida) (270 mg) en MeCN (1,5 ml). Se añadieron N-2-fluoroetil-piperazina (92 mg) y NEt_3 para ajustar el pH a >9. Se agitó durante 55 min a TA seguido de la adición de azetidina (1 ml) y agitación a TA durante 5 h. Los extractos volátiles se retiraron y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **166** (41 mg, rendimiento del 12 %).
- 10 CLEM (ESI) m/z 619,24 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,83$ min.

Compuesto 167

- 15 Se disolvió el intermedio **73** (150 mg) en MeCN (1,5 ml). Se añadieron 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de etilo (200 mg) y NEt_3 para ajustar el pH a >9. Se agitó durante 1 h a 70 C. Los extractos volátiles se retiraron y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el intermedio de ftalato protegido (20 mg). La desprotección se logró por agitación en hidrazina 0,2 M en MeOH a TA durante 4 h. Los extractos volátiles se retiraron y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **167** (12,9 mg, 7 %).
- 20 CLEM (ESI) m/z 562,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,18$ min.

Intermedio 134

- 25 Se trató ácido 5-bromo-2-(metilsulfonamido)benzoico (66 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) con HATU (100 mg, 0,26 mmol) y se agitó durante 2 h. La solución se trató con el intermedio **72** (50 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (61 μl , 0,44 mmol) y se agitó durante una noche. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H_2O (3 10 ml) y NaCl saturado (10 ml). La solución se secó (MgSO_4) y proporcionó el intermedio **134** que se usó sin purificación adicional.
- 30

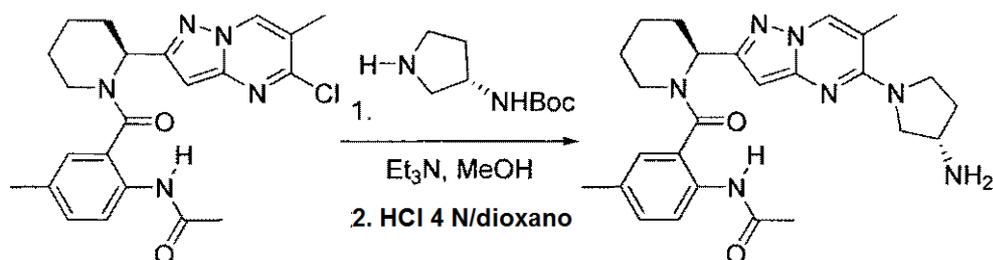
Compuesto 168

5 El intermedio **134** (50 mg, 0,17 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con 3-hidroxi-azetidina (190 mg, 1,7 mmol) y trietilamina (485 μ l, 3,5 mmol) y se agitó a 70 °C durante 18 h. La solución se concentró y se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **168** (20 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco:

10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,66 (s a, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,43 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,11 (s a, 1H), 4,61 (s a, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,04 (s a, 3H), 2,39 (app d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,18 (m, 1H).

CL-EM (ESI) *m/z* 563 [M + H]⁺, *t_R* = 2,37 min.

HPLC *t_R* (min): 3,86.

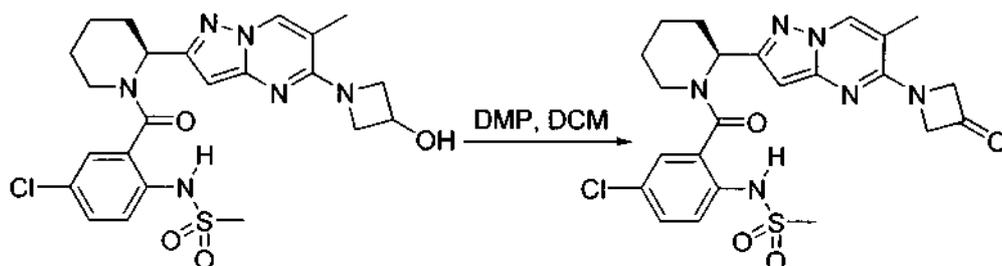
Compuesto 169

20 El intermedio **173** (6,5 g, 15,3 mmol) en MeOH (150 ml) se trató con 3-(S)-Boc-aminopirrolidina (7,1 g, 38,2 mmol) y trietilamina (21 ml, 153 mmol) y se agitó a 70 °C durante 18 h. La solución se concentró y se suspendió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con H₂O (100 ml) y una solución de NaCl saturado (100 ml) y se secó (MgSO₄). Los sólidos concentrados (-500 mg) se suspendieron en DCM (1,75 ml), se trataron con HCl 4 N/dioxano (150 μ l) y se agitaron durante 10 min. La suspensión se concentró, se volvió a suspender en MeOH (2 ml) y se trató en una columna Combiflash HP Gold de 40 g de SiO₂ (gradiente de NH₄OH al 0-100 %/H₂O) para proporcionar el compuesto **169** (400 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco:

25 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 7,45 (m a, 1H), 7,26 (m a, 1H), 7,22 (m a, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,00 (m 3H), 3,85 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,93 (m a, 2H), 1,53 (m a, 3H), 1,42 (m, 2H).

CL-EM (ESI) *m/z* 476 [M + H]⁺, *t_R* = 1,66 min.

30 HPLC *t_R*: 2,99 min.

Compuesto 170

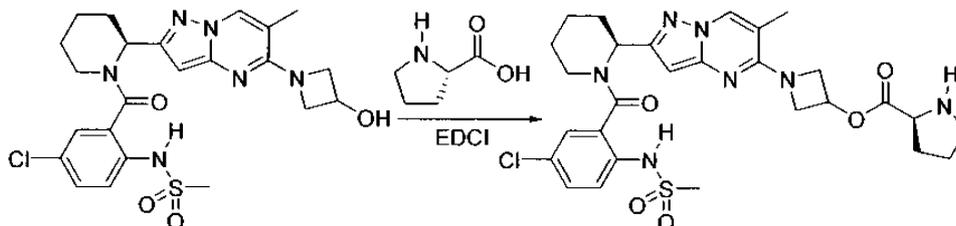
35 Se trató el compuesto **92** (50 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) con peryodinano de Dess-Martin (123 mg, 0,29 mmol) y se agitó durante 3 h. La solución se concentró y se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **170** (10 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,55 (app d, $J = 7,7$ Hz 1H), 7,18 (d a, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,35 (app d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 4,30 (app d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (s a, 2H), 1,63 (m a, 3H), 1,45 (m, 2H).

CL-EM (ESI) m/z 518 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 2,88$ min.

HPLC t_{R} : 4,78 min.

Compuesto 171



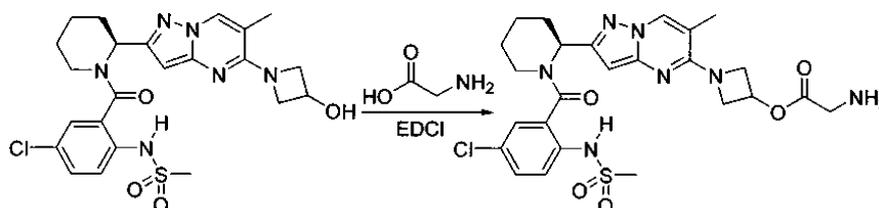
Se trató el compuesto **92** (25 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) con (S)-prolina (8 mg, 0,053 mmol), EDCI (20 mg, 0,11 mmol) y DMAP (3 mg, 0,025 mmol) y se agitó durante 3 h. La solución se concentró y se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **171** (20 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco:

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,61 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,43 (m a, 3H), 6,05 (m a, 2H), 5,51 (m a, 2H), 4,75 (m a, 3H), 4,61 (m a, 2H), 4,37 (m a, 3H), 4,14 (m a, 2H), 3,43 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,76 (s a, 2H), 1,55 (m a, 3H), 1,23 (m, 2H).

CL-EM (ESI) m/z 617 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 1,82$ min.

HPLC t_{R} : 3,61 min.

Compuesto 172



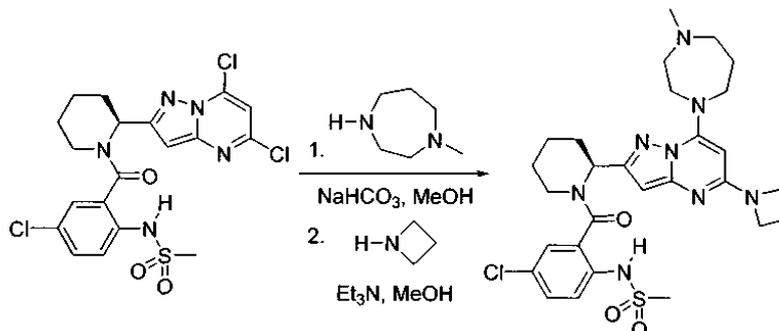
Se trató el compuesto **92** (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (2 ml) con glicina (8 mg, 0,11 mmol), EDCI (40 mg, 0,22 mmol) y DMAP (6 mg, 0,05 mmol) y se agitó durante 3 h. La solución se concentró y se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **172** (36 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco:

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,63 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,14 (m, 2H), 5,45 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

CL-EM (ESI) m/z 577 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 1,84$ min.

HPLC t_{R} : 3,47 min.

Compuesto 173



El intermedio **56** (105 mg, 0,21 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con NaHCO_3 (175 mg, 2,1 mmol) y 1-

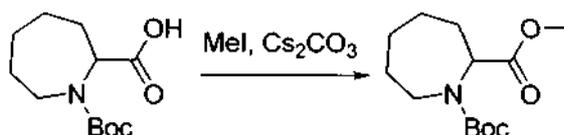
metil-1,4-diazepano (23 μ l, 0,20 mmol) y se agitó durante 3 h. La solución se filtró y se concentró, después se suspendió en MeOH (2 ml) y se trató con azetidina·HCl (100 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (300 μ l, 2,1 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 18 h, después se concentró y se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **173** (11 mg, 9 %) en

forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (ESI) m/z 602 [M + H]⁺, t_R = 1,78 min.

HPLC t_R : 2,57 min.

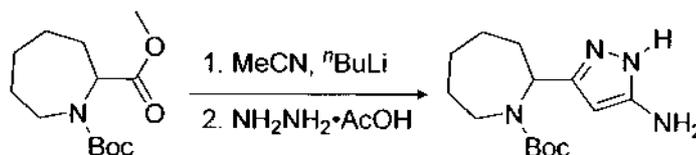
Intermedio 135



Se trató ácido *N*-Boc-azepano-2-carboxílico (5,03 g, 20,7 mmol) en THF (40 ml) con Cs₂CO₃ (7,08 g, 21,7 mmol) y MeI (2,16 ml, 34,6 mmol) y se agitó durante 18 h. La solución se concentró se diluyó después con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (10 ml) y NaCl saturado (10 ml). La solución se secó (MgSO₄) y proporcionó el intermedio **135** que se usó sin purificación adicional:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,57 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (m, 1H).

Intermedio 136

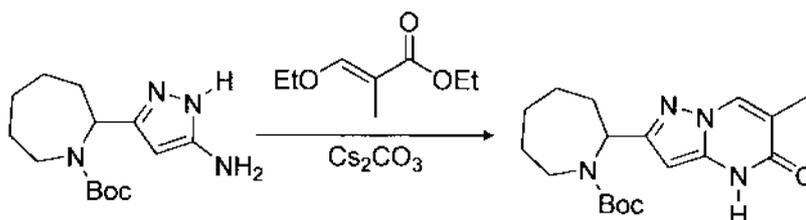


Se enfrió MeCN (2 ml, 38 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C y se trató gota a gota con *n*BuLi (2,5 M, 8 ml, 20). La mezcla se agitó durante 30 min, y se trató gota a gota con el intermedio **135** (4,98 g, 19,4 mmol) en THF (30 ml) durante 15 min. La mezcla se agitó durante 1 h, y después se trató con AcOH (6 ml) en THF (30 ml). La mezcla se concentró, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (10 ml) y NaCl saturado (10 ml). La solución se secó (MgSO₄), se concentró, se suspendió en EtOH/H₂O (3:1,60 ml) y se trató con NH₂NH₂·AcOH (2,27 g, 24 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró, y después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (10 ml) y NaCl saturado (10 ml). La solución se secó (MgSO₄) y se trató en una columna Combiflash HP Gold de 80 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el intermedio **136** (3,5 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco:

CL-EM (ESI) m/z 281 [M + H]⁺, t_R = 1,90 min.

HPLC t_R : 3,10 min.

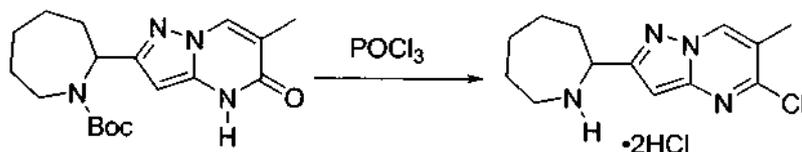
Intermedio 137



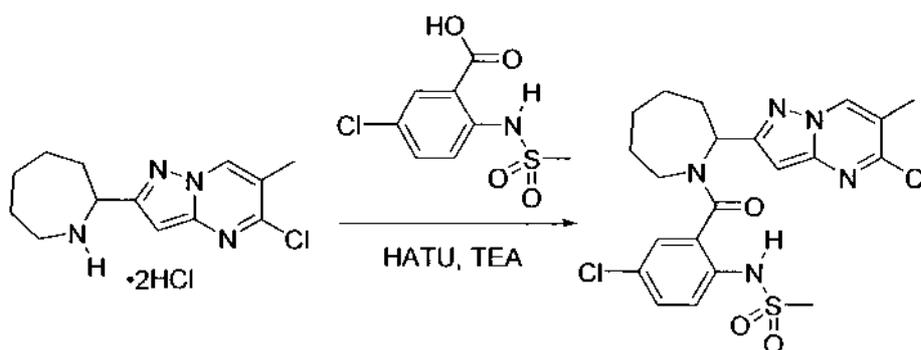
El intermedio **136** (1030 mg, 3,7 mmol) en DMF (12 ml) se trató con 3-etoxi-2-metilacrilato de (E)-etilo (958 mg, 5,5 mmol) y Cs₂CO₃ (1,8 g, 5,5 mmol) en THF (30 ml) durante 15 min. La mezcla se calentó a 130 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró, se filtró y se concentró en una columna Combiflash HP Gold de 80 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el intermedio **137** (525 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco:

CL-EM (ESI) m/z 347 [M + H]⁺, t_R = 2,30 min.

HPLC t_R : 4,12 min.

Intermedio 138

5 El intermedio **137** (550 mg, 1,6 mmol) en POCl_3 (6 ml) se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró para proporcionar el intermedio **138** que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 139

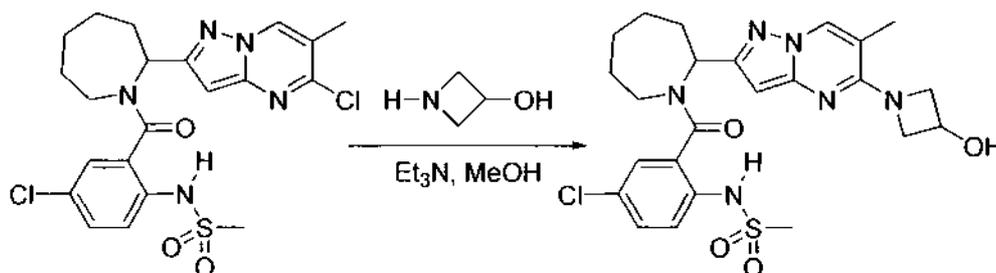
10

Se trató ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido)benzoico (258 mg, 1,03 mmol) en DMF (4 ml) con HATU (453 mg, 1,19 mmol) y se agitó durante 2 h. La solución se trató con el intermedio **138** (239 mg, 0,80 mmol) y trietilamina (277 μl , 2,0 mmol) y se agitó durante una noche. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H_2O (3 10 ml) y NaCl saturado (10 ml). La solución se secó (MgSO_4) y se trató en una columna Combiflash HP Gold de 24 g de SiO_2 (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el intermedio **139** (120 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

Compuesto 174

20



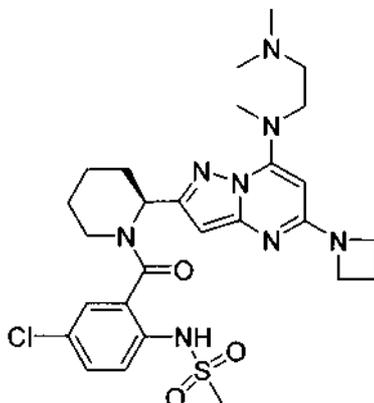
25 El intermedio **139** (25 mg, 0,05 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con 3-hidroxi-azetidina (27 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (70 μl , 0,50 mmol), se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. La solución se concentró y se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **174** (11 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco:

25

30 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,46 (app t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 8,13 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,85-4,75 (complejo m, 6H), 3,10 (app t, $J = 16$ Hz, 1H), 2,84 (app d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,80 (m, 3H), 1,26 (m, 2H).

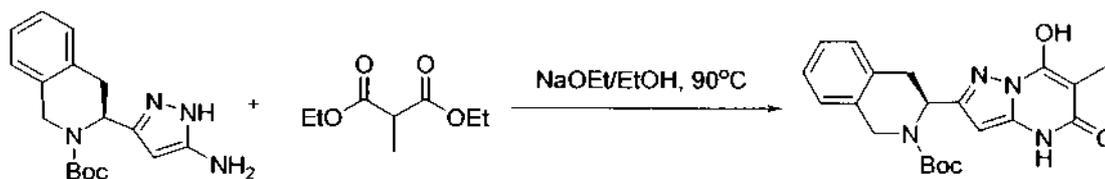
CL-EM (ESI) m/z 534 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,80$ min.

HPLC t_R : 2,82 min.

Compuesto 175

- 5 Se usaron los mismos procedimientos como se describieron para la preparación del compuesto **56**. Se aisló el **175** en forma de un polvo de color blanco (7,9 mg, 22 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,55-7,38 (m, 3H), 6,35-6,02 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,45-4,25 (m, 6H), 3,67 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,20-2,95 (m, 11H), 2,57 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H).
 CL/EM (*m/z*): 589,2 [M+H]⁺

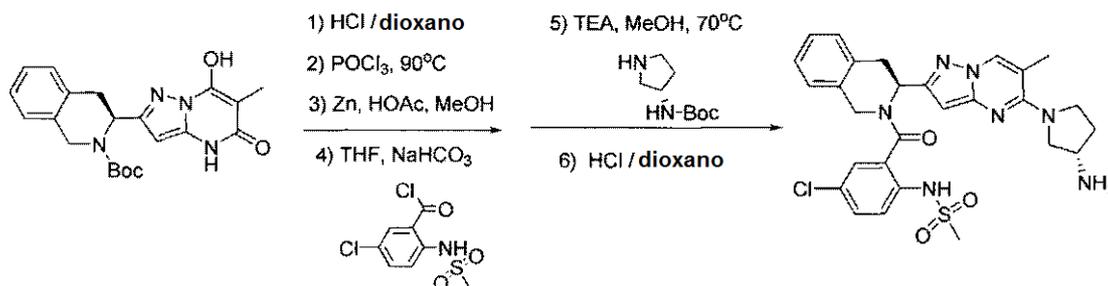
10

Intermedio 140

- 15 Se disolvió el intermedio **39** (191 mg, 0,608 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió dietil metil malonato (207 µl, 1,22 mmol) y NaOEt al 21 % en peso en EtOH (454 µl, 1,217 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. Se añadió más dietil metil malonato (207 µl, 1,22 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso para dar un pH de 3-4 y después se concentró a presión reducida. Se disolvió el material resultante con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada
 20 de NaCl. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **140** (115 mg, 48 %). CL/EM (*m/z*): 397,0 [M+H]⁺

Compuesto 176

25



- Se mezcló el intermedio **140** con HCl 4 N en dioxano (3 ml) y se agitó durante 30 min. Se concentró a presión reducida para dar un sólido. El residuo se mezcló con POCl₃ (5 ml) y se agitó a 80 °C durante 16 h. Se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en ACN y se agitó en un baño de hielo. Se añadió una pequeña cantidad de MeOH y se agitó durante 15 min. Se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH y se agitó en un baño de hielo. Se añadió polvo de cinc (100 mg). Se agitó durante 30 min. Se añadió HOAc (50 µl) y se agitó durante 30 min. El sólido se retiró por filtración y se lavó con MeOH. Se concentró a presión reducida. Se disolvió en THF anhidro ay se añadió NaHCO₃ sólido. Se añadió 5-cloro-2-(metilsulfonamido)cloruro de benzoilo (50 mg) y se agitó durante 2 h. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC preparativa. Se disolvió material en MeOH (1 ml). Se añadieron (S)-3-(Boc-amino)pirrolidina (60 mg) y TEA (100 µl). Se agitó a 70 °C durante 3 h. Se concentró a presión reducida. Se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico. Los materiales orgánicos se

30

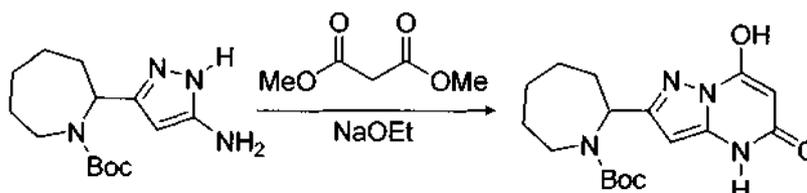
35

secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó con HPLC preparativa. El material se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó durante 30 min. Se concentró a presión reducida y se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **176** (1,3 mg, 0,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,57-8,35 (m, 1 H), 7,75-7,46 (m, 3H), 7,25-6,90 (m, 4H), 6,30 (m, 1H), 5,95-5,70 (m, 1H), 5,25-5,13 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 3,92-3,70 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 3H), 2,42-2,35 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 1H).

CL/EM (*m/z*): 580,3 [M + H]⁺

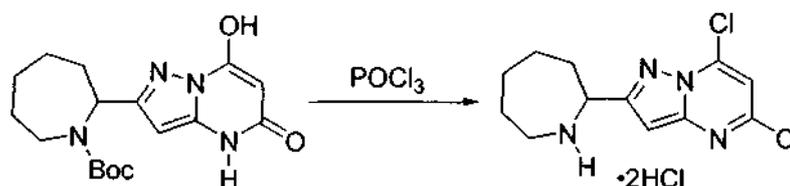
Intermedio 141



El intermedio **136** (1010 mg, 3,6 mmol) en EtOH (10 ml) se trató con dimetil malonato (825 µl, 7,2 mmol) y NaOEt (21 % en EtOH, 2,69 ml, 7,2 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 18 h, después se trató con AcOH (825 µl, 14,4 mmol). La solución se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución se lavó con H₂O (10 ml) y NaCl saturado (10 ml). La solución se secó (MgSO₄) y se trató en una columna Combiflash HP Gold de 80 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el intermedio **141** (670 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco:

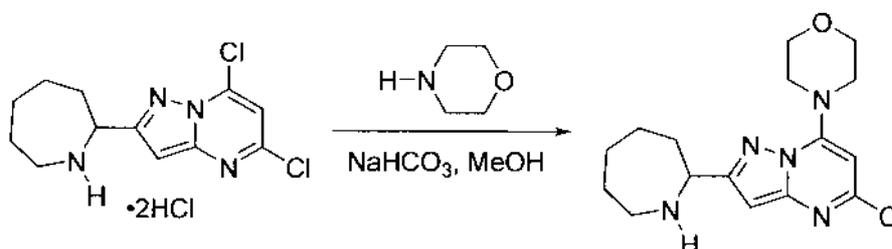
CL-EM (ESI) *m/z* 349 [M + H]⁺, t_R = 2,17 min.
HPLC t_R: 3,54 min.

Intermedio 142



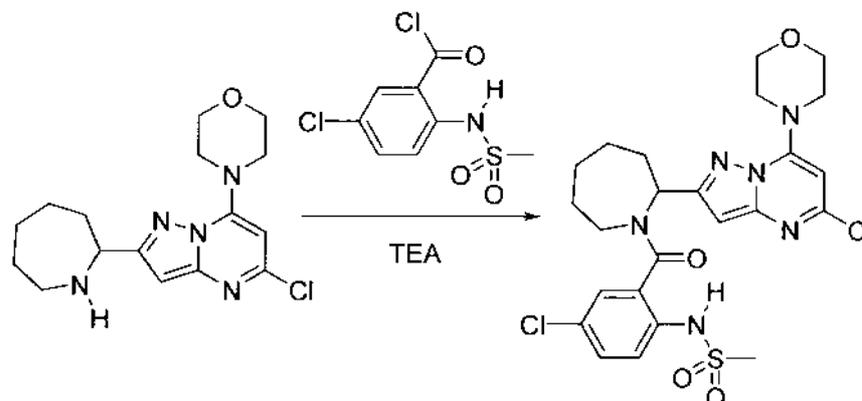
El intermedio **141** (550 mg, 1,6 mmol) se trató con POCl₃ (6 ml) y la solución se calentó a 80 °C durante 3 h. La solución se concentró para proporcionar el intermedio **142** en forma de un aceite de color negro que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 143

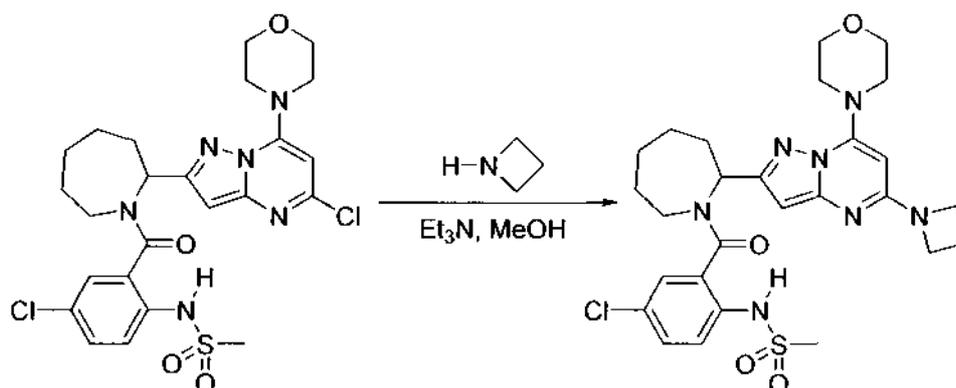


El intermedio **142** (246 mg, 0,69 mmol) en THF (20 ml) se trató con NaHCO₃ (1,44 g, 17,2 mmol) y morfolina (62 µl, 0,71 mmol). La solución se agitó durante 18 h, después se filtró y se concentró. La mezcla se trató en una columna Combiflash HP Gold de 40 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el intermedio **143** en forma de un sólido de color blanco:

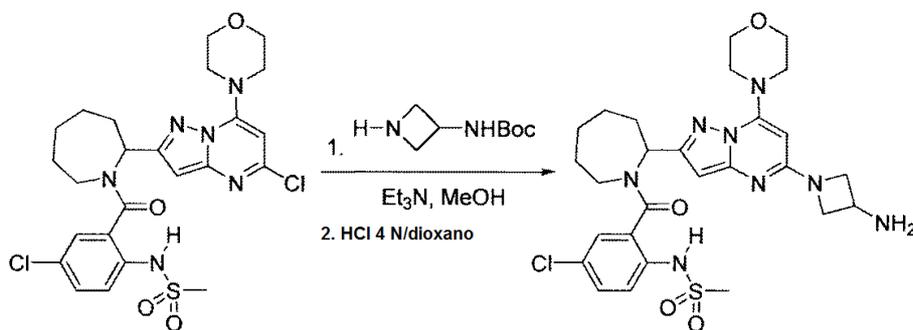
CL-EM (ESI) *m/z* 567 [M + H]⁺, t_R = 2,58 min.

Intermedio 144

- 5 El intermedio **143** (231 mg, 0,69 mmol) en DCM (7 ml) se trató con TEA (201 μ l, 1,44 mmol) y 5-cloro-2-(metilsulfonamido)cloruro de benzoilo (193 mg, 0,72 mmol). La solución se agitó durante 18 h y se concentró. La mezcla se trató en una columna Combiflash HP Gold de 40 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el intermedio **144** en forma de un sólido de color blanco:
- 10 CL-EM (ESI) m/z 567 [M + H]⁺, t_R = 2,58 min.

Compuesto 177

- 15 El intermedio **144** (33 mg, 0,06 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con TEA (100 μ l, 0,6 mmol) y azetidina·HCl (27 mg, 0,29 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 18 h y después se concentró. La mezcla se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **177** (23 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco:
- 20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,17 (app d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,28 (m, 7 H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (m, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,13 (app t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,37 (m a, 5H), 1,34-1,94 (m a, 12H).
- 25 CL-EM (ESI) m/z 589 [M + H]⁺, t_R = 2,21 min.
HPLC t_R (min): 3,61.

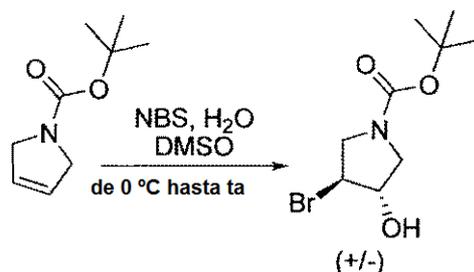
Compuesto 178

5 El intermedio **144** (50 mg, 0,09 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con TEA (125 μ l, 0,9 mmol) y BOC-azetidina•HCl (76 mg, 0,4 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 2 h y se concentró. Los sólidos se tratan con HCl 4 N/dioxanos (2 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **178** (21 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco:

10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,40 (app d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,60 (m, 4H), 4,45 (app d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (m, 6H), 3,99 (m, 1H), 3,90 (m, 6H), 3,71 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,25 (app t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,43-1,98 (m a, 12H).

15 CL-EM (ESI) m/z 604 [M + H]⁺, t_R = 1,70 min.

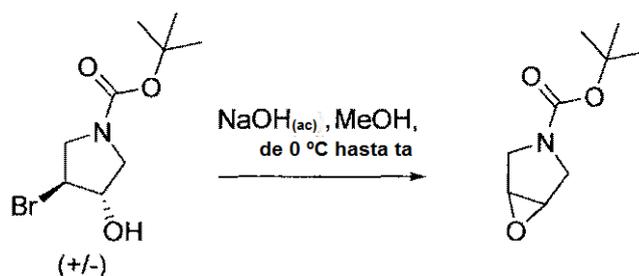
HPLC t_R (min): 3,08.

Intermedio 145

20 Una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (955 mg, 5,64 mmol) en 7 ml de DMSO y 0,3 ml de agua se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente NBS (1,51 g, 8,44 mmol) durante ocho minutos y después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de cuatro horas, la mezcla se vertió en 100 ml de agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **145** (1,48 g, 99 %) en forma de una película de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

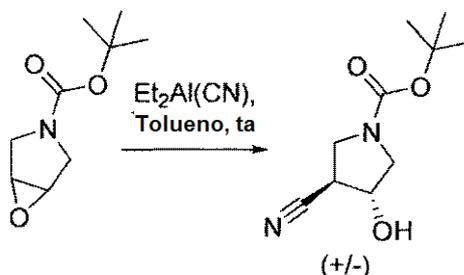
25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,46 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 5,2 Hz, 13 Hz), 3,81 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

30

Intermedio 146

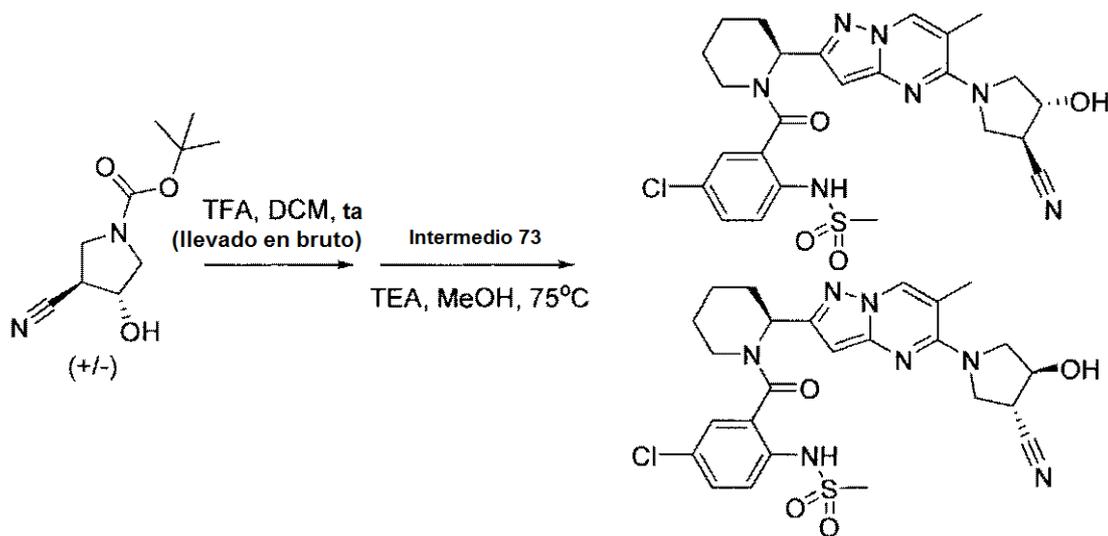
A una solución del intermedio **145** (467 mg, 1,75 mmol) en 7 ml de metanol at 0 °C, se le añadió lentamente una solución acuosa 1,0 N de NaOH (2,4 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, el metanol se concentró a presión reducida y se añadieron 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con 50 ml de salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **146** (1,48 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,80 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 12,8 Hz), 3,65 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H)

Intermedio 147



Una solución de cianuro de dietilaluminio en tolueno (1,0 M, 3,3 ml, 3,3 mmol) se añadió lentamente a una solución del intermedio **146** (298 mg, 1,61 mmol) en 9 ml de tolueno a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente (precaución: exotérmica) mediante adición lenta de una solución 1,0 N de NaOH (ac.) y después se diluyó con 15 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x60 ml) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (2x60 ml) y 60 ml de salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **147** (314 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,63 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 1,47 (s, 9H)

Compuesto 179



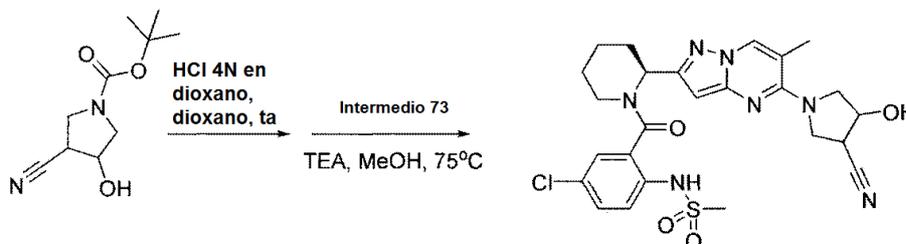
Se añadió ácido trifluoroacético (3,6 ml, 47,6 mmol) a una solución de 3-ciano-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (287 mg, 1,36 mmol) en 30 ml de diclorometano. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante 2 horas produciendo una película de color pardo. Esta se combinó con el intermedio **73** (320 mg, 0,664 mmol) y los sólidos se recogieron en 24 ml de metanol anhidro. A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,28 ml, 2,01 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **179** (mezcla de 2 *trans* isómeros) (200 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético, después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H) 8,53 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,68-1,22 (m, 4H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₄S requerido: 558,16. Encontrado 558,36.

5 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,54, 95 % ~ 1:1 mezcla de diastereómeros.

Compuesto 180



10

Una solución de dioxano solución de (+/-) cis y trans 3-ciano-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo disponible en el mercado (129 mg, 0,87 mmol) y 4,2 ml de HCl 4 N en dioxano se agitó durante dieciocho horas. Después de la retirada del disolvente por concentración a presión reducida, el residuo resultante se trató con el intermedio **73** (41,4 mg, 0,0858 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,66 mmol) de acuerdo con el ejemplo previo del compuesto **179**. La purificación con HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **180** (mezcla de isómeros) (32 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético, después de la liofilización.

15

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H) 8,53 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,77-1,25 (m, 4H).

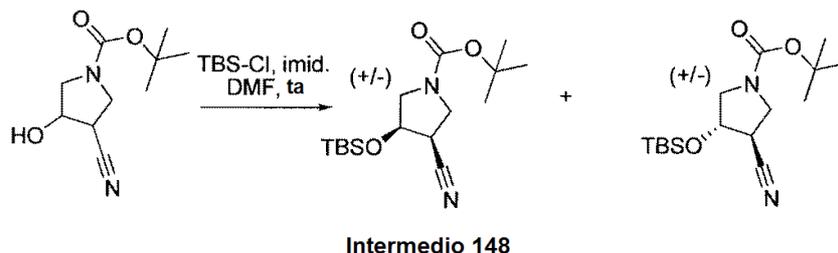
20

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₄S requerido: 558,16. Encontrado 558,35.

HPLC Tr (min), % de pureza: 6,45, 6,58, 99 % en forma de una mezcla de cuatro diastereómeros.

Intermedio 148

25



Intermedio 148

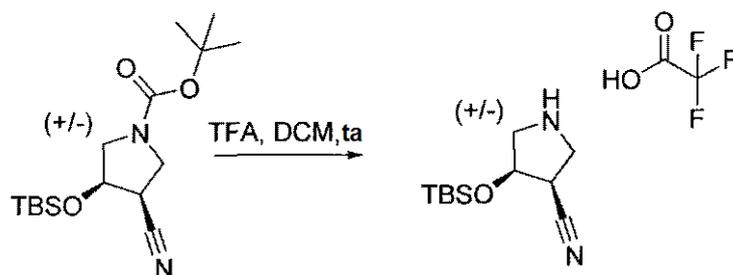
Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (783 mg, 5,19 mmol) a una solución de (+/-) cis y trans 3-ciano-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,72 mmol) e imidazol (390 mg, 5,73 mmol) en 5 ml de DMF a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la TLC indicó el cercano consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua/salmuera 1:1 y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 100 ml de agua, después con 100 ml de salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-40 % acetato de etilo en hexanos) para producir el intermedio del (+/-) cis-isómero deseado **148** en forma de un sólido de color blanco (664 mg, 43 %) y el (+/-) trans isómero en forma de un producto secundario de aceite transparente (778 mg, 51 %), (WO2006 066896 A2)

30

35

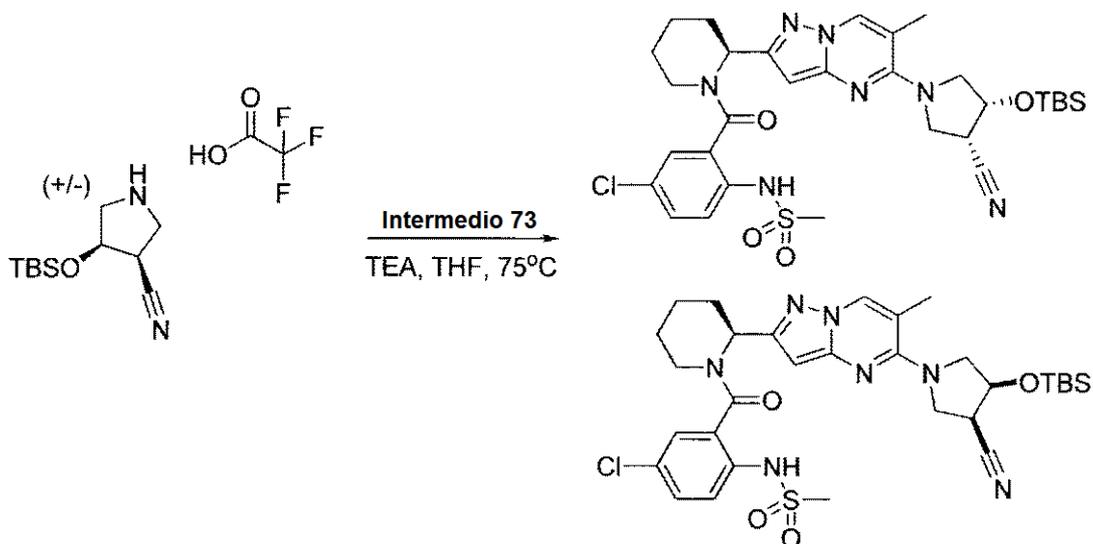
RMN ¹H de cis (+/-) isómero (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,48 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,51-3,27 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

40

Intermedio 149

Se añadió ácido trifluoroacético (3,6 ml, 47,6 mmol) a una solución isómeros del intermedio **148** (620 mg, 1,90 mmol) en 40 ml de diclorometano. Después de agitar cuatro horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante 2 horas produciendo el intermedio **149** en forma de un aceite transparente (mezcla de isómeros) (633 mg, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

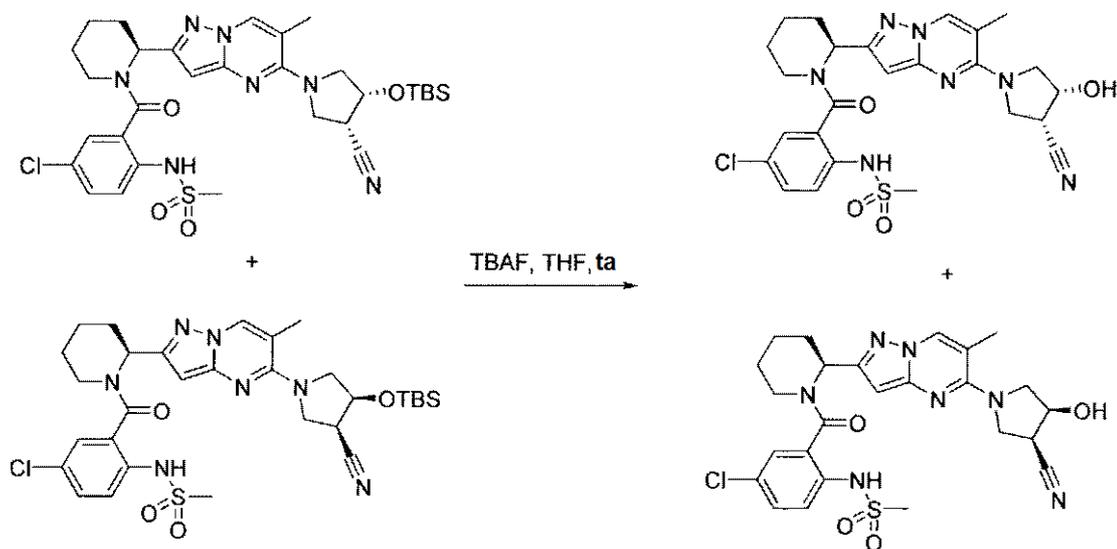
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,65 (s a, 1H), 9,12 (s a, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,17 (s, 3H).

Intermedio 150

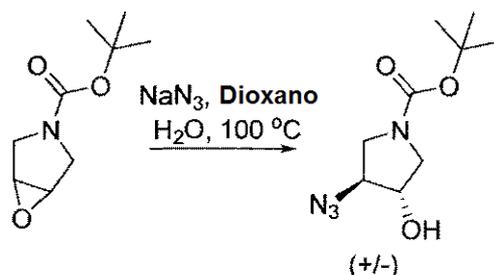
15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **179**, comenzando con el intermedio **149** (367 mg, 0,761 mmol) y el intermedio **73** (620 mg, 1,82 mmol) en 24 ml de THF anhidro, se recuperó el intermedio **150** después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15-50 % en hexanos) en forma de un sólido de color blanco (289 mg, 57 %, mezcla de los dos isómeros mostrados).

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{SSi}$ requerido: 672,25. Encontrado 672,46

20

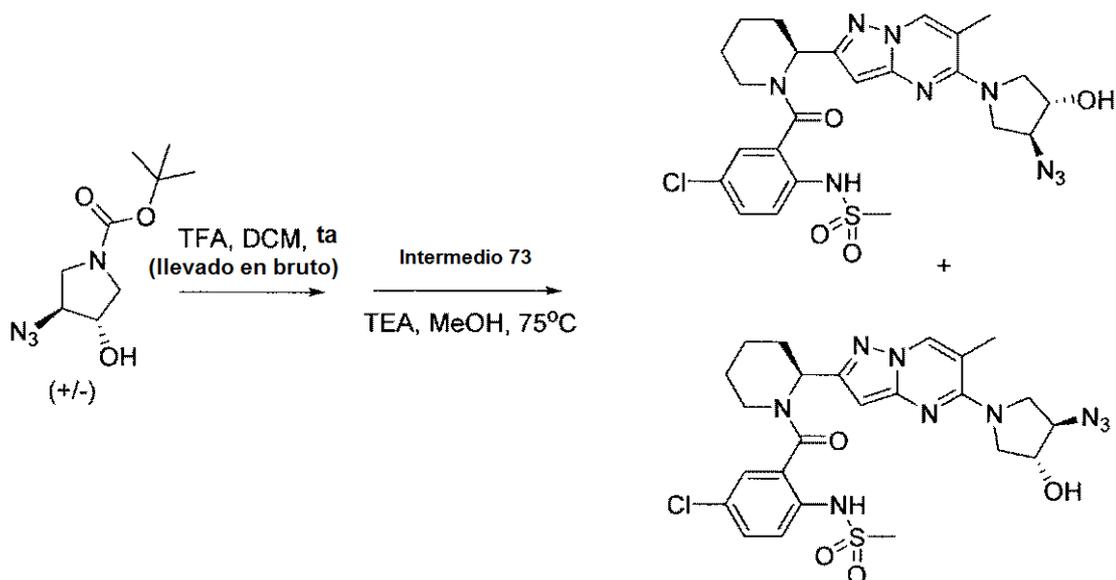
Compuesto 181

- 5 Una solución de TBAF en THF (1,0 M, 0,6 ml, 0,6 mmol) se añadió lentamente a una solución del intermedio **150** (258 mg, 0,384 mmol) en 5 ml de THF a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15-75 % en hexanos) para producir el compuesto **181** en forma de un sólido de color blanco (isómeros +/- cis mostrados) (98 mg, 46 %)
- 10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,61-3,27 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,70-1,22 (m, 4H).
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₂₈CIN₇O₄S requerido: 558,16. Encontrado 558,35.
- HPLC Tr (min), % de pureza: 99 % en forma de una mezcla de dos diastereómeros

Intermedio 151

- 20 Se añadió azida sódica (281 mg, 4,32 mmol) a una solución del intermedio **146** (276 mg, 1,49 mmol) en 6 ml de dioxano y 1 ml de agua a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió adicionalmente a 0 °C y se inactivó con 10 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con 50 ml de salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **151** (318 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo transparente, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,24 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,46 (s a, 1H), 1,46 (s, 9H)

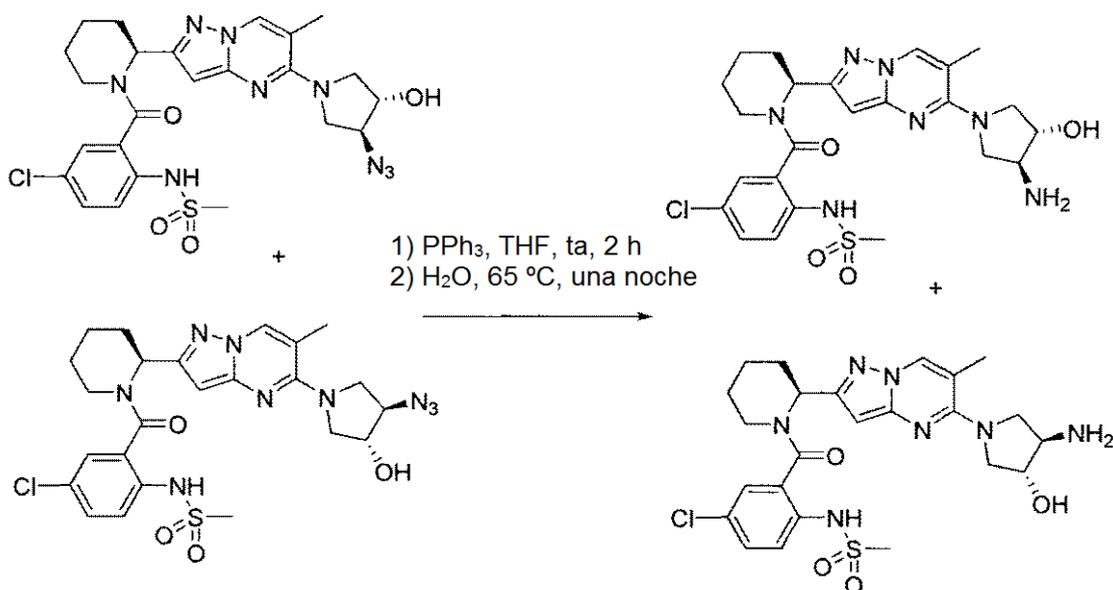
30

Compuesto 182

- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (3,3 ml, 42,7 mmol) a una solución del intermedio **151** (270 mg, 1,18 mmol) en 25 ml de diclorometano. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante 2 horas produciendo una película de color pardo. Esta se combinó con el intermedio **73** (230 mg, 0,477 mmol) y los sólidos se recogieron en 14 ml de metanol anhidro. A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,33 ml, 2,36 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15-80 % en hexanos) para producir el compuesto **182** (222 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco y mezcla de 2 isómeros trans.
- 10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H) 8,50 (s, 1H), 7,54-7,30 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,55-1,15 (m, 4H).
- 15 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₈ClN₆O₄S requerido: 574,17. Encontrado 574,45.
HPLC Tr (min), % de pureza: 6,67, 99 %, ~1:1 mezcla de diastereómeros.

Compuesto 183

20

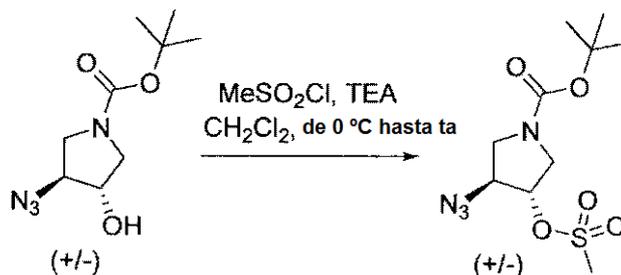


Se añadió trifetilfosfina (201 mg, 0,767 mmol) a una solución del compuesto **182** en 9 ml de THF a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron 0,5 ml de agua y la mezcla se calentó a 65 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se concentraron a presión reducida y el residuo restante se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 10-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **183** (mezcla de isómeros trans) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (35 mg, 82 %), después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,56-7,37 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,69-3,56 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,68-1,21 (m, 4H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₈ClN₉O₄S requerido: 548,18. Encontrado 548,16
HPLC Tr (min), % de pureza: 5,22, 99 %, ~1:1 mezcla de diastereómeros.

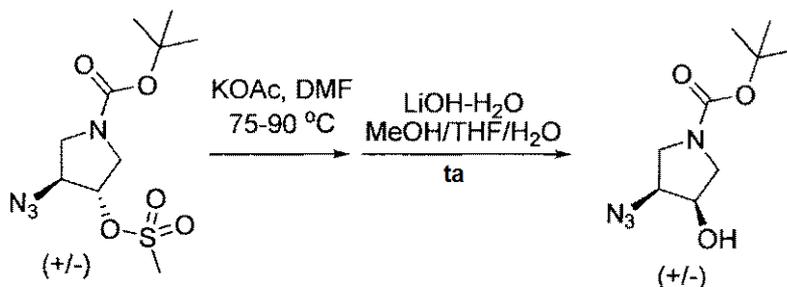
Intermedio 152



15

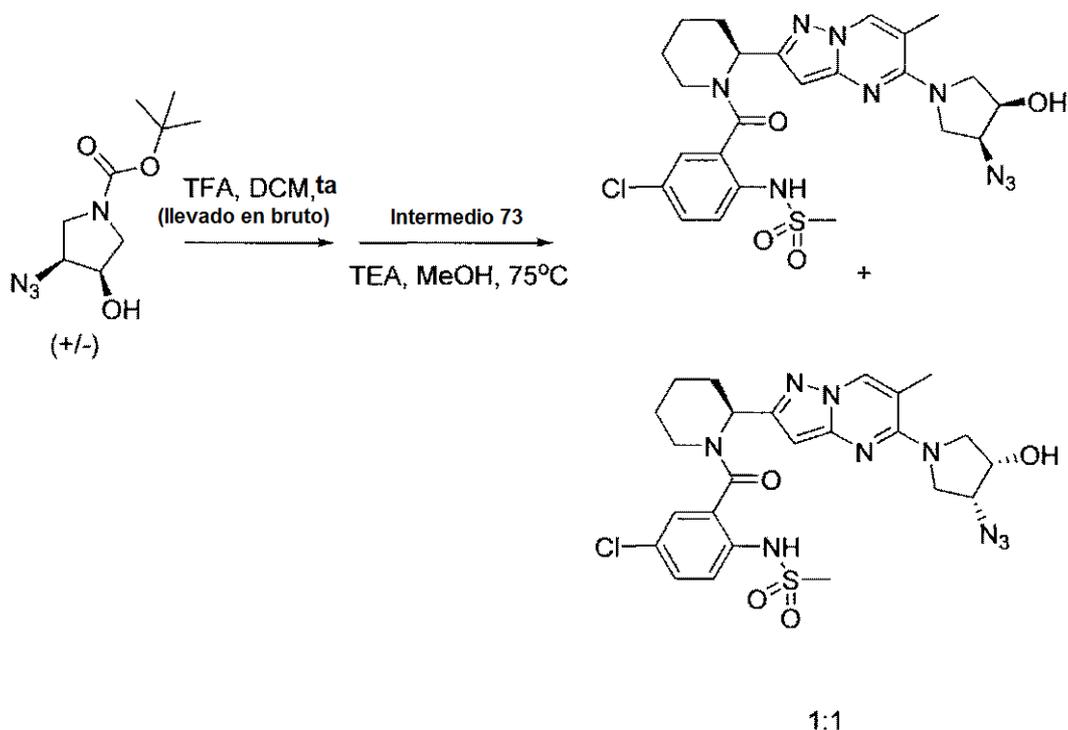
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,08 ml, 1,04 mmol) a una solución del intermedio **151** (200 mg, 0,876 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,14 mmol) en 8 ml de diclorometano a 0 °C. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se inactivó con 15 ml de agua. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 50 ml de agua y salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **152** (244 mg, 91 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,96 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,80-3,45 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

Intermedio 153



Se añadió acetato potásico (165 mg, 1,68 mmol) a una solución del intermedio **152** (240 mg, 0,784 mmol) en 6 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 75 °C durante una noche. El análisis por CL/EM indicó ~ un desplazamiento del 20 % a acetato azido. Se añadió más acetato potásico (920 mg) y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se vertió en 50 ml de agua/salmuera 1:1 y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 50 ml de salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir una película de color pardo. La película se disolvió en una mezcla 1:1:1 de metanol/THF/agua y se añadió LiOH-H₂O (80 mg, 1,91 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar dieciocho horas, la mezcla se inactivó NH₄Cl (ac.) sat. y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de agua y salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **153** (179 mg, 50 %) en forma de un aceite de color pardo en ~ una mezcla 1:1 con el **152**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,35 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,55-3,33 (m, 4H), 2,13 (s, 1H), 1,46 (s, 9H)

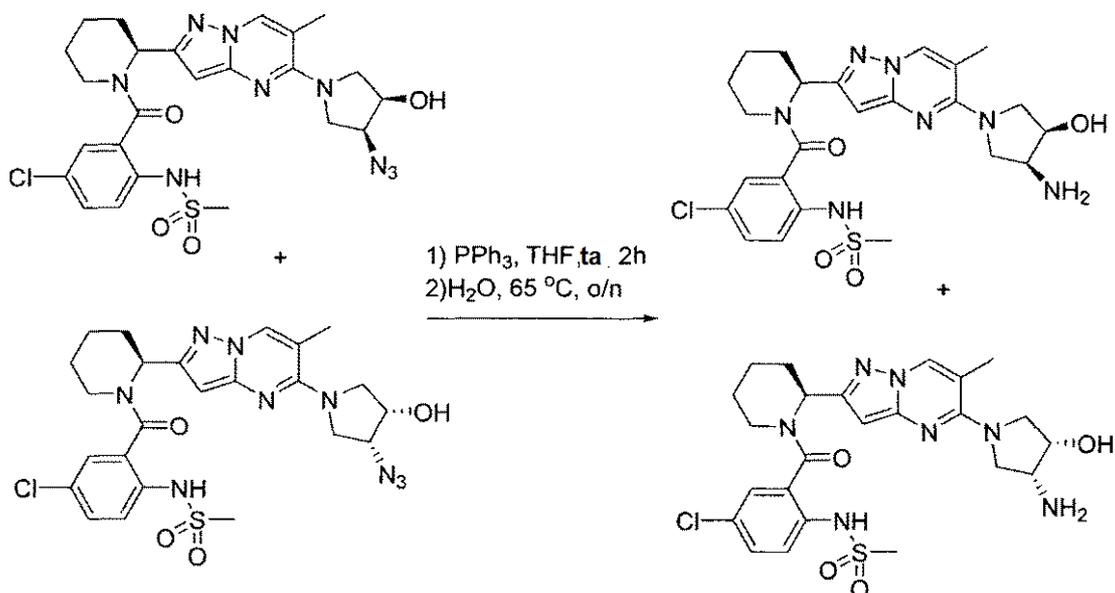
Compuesto 184

- 5 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **182**, partiendo con el intermedio **153** (166 mg, 0,727 mmol, pureza del 50 %) después el intermedio **73** (117 mg, 0,243 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,17 mmol), se recuperó el compuesto **184** en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 73 %) después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-70 % en hexanos).

10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,55-7,38 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,71-1,22 (m, 5H)

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₈ClN₉O₄S requerido: 574,17. Encontrado 574,15

HPLC Tr (min), % de pureza: 6,57, 90 %, ~1:1 mezcla de diastereómeros.

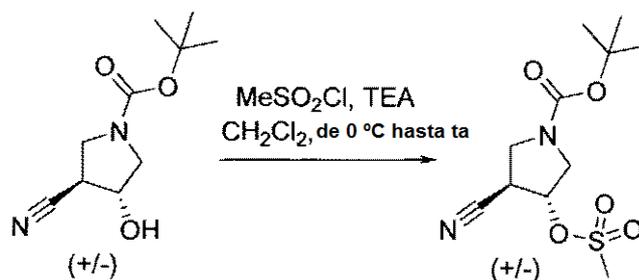
15 **Compuesto 185**

Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **185**, partiendo con compuesto **184** (90 mg, 0,157 mmol), se sintetizó el compuesto **185** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (73 mg, 70 %) después de la liofilización.

5 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H) 8,52 (m, 1H), 8,17 (s, 3H), 7,54-7,35 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,79-3,61 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,72-1,22 (m, 4H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₈ClN₉O₄S requerido: 548,18. Encontrado 548,15
HPLC Tr (min), % de pureza: 5,22, 99 %, ~1:1 mezcla de diastereómeros.

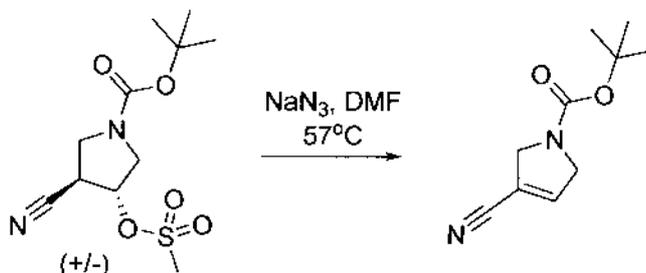
10 Intermedio 154



15 Siguiendo la síntesis del intermedio **152**, comenzando con el intermedio **147** (175 mg, 0,829 mmol), se sintetizó el intermedio **154** en forma de una película de color amarillo (240 mg, 98 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,41 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

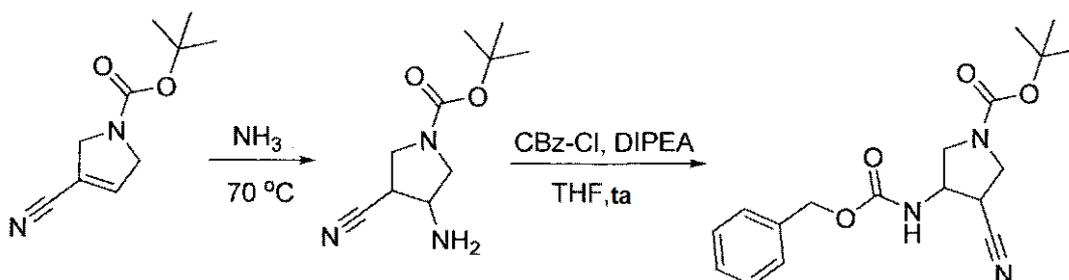
20 Intermedio 155



25 Una mezcla del intermedio **154** (300 mg, 1,03 mmol) y azida sódica (108 mg, 1,66 mmol) en 3 ml de DMF se calentó a 57 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con 30 ml de agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x50 ml) y salmuera (1x500 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentró para producir el intermedio **155** en forma de un sólido cremoso de color amarillo (190 mg, 95 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,65 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Intermedio 156

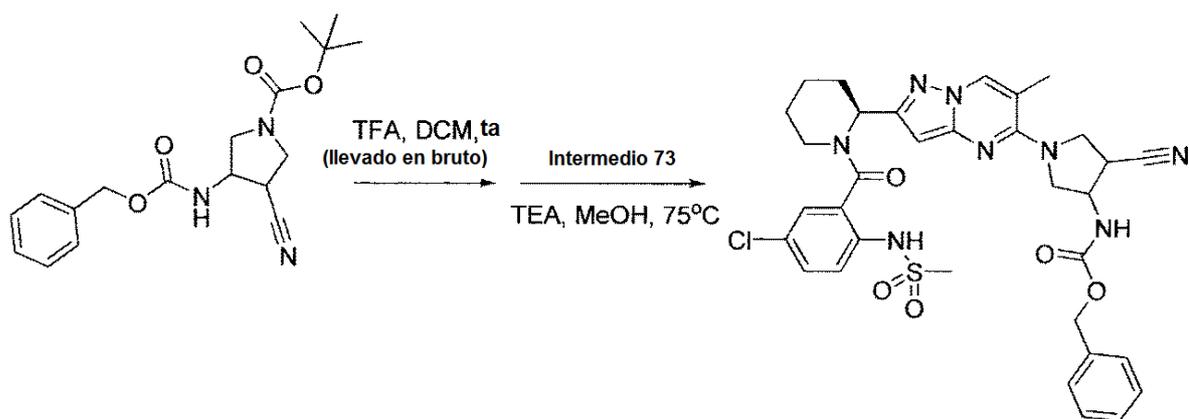


35

Se añadió amoníaco líquido (5 ml) a -78°C al intermedio **155** (119 mg, 0,611 mmol) en un aparato de bomba. La mezcla se calentó a 80°C a presión durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se completó como se indica por CL/EM. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en 6 ml de THF. Después, se añadieron diisopropilamina (0,15 ml, 0,733 mmol) y CBz-cloruro (0,100 ml, 0,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Los materiales orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para producir el intermedio **156** en forma de una película transparente (158 mg, 73 %) (mezcla de isómeros).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,21 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,78-3,57 (m, 3H), 3,42-3,18 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio 157



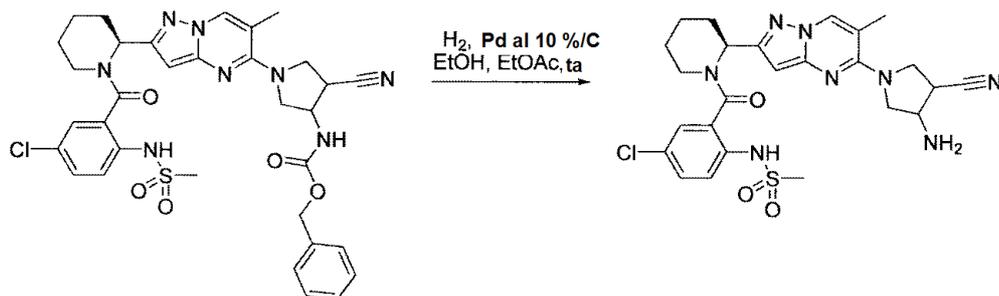
15

Siguiendo la síntesis del compuesto **182**, comenzando con el intermedio **156** (100 mg, 0,289 mmol) después el intermedio **73** (92 mg, 0,191 mmol) y trietilamina (0,081 ml, 0,578 mmol), se recuperó el intermedio **157** en forma de una película de color blanco (25 mg, 19 %) después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-60 % en hexanos).

20

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}$ requerido: 691,21. Encontrado 691,15.

Compuesto 186



25

Una mezcla del intermedio **157** (25 mg, 0,036 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (5 mg, 0,0047 mmol) en 2 ml de etanol y 0,9 ml de acetato de etilo se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La CL/EM indicó una conversión <3 %. El hidrógeno se retiró y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 6 ml de acetato de etilo/etanol 1:1 y se añadió paladio reciente al 10 % sobre carbono (76 mg, 0,071 mmol). La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El hidrógeno se retiró y la mezcla se filtró sobre celite, se lavó con etanol. El filtrado se concentró y el residuo restante se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **186** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (13 mg, 54 %), después de la liofilización.

30

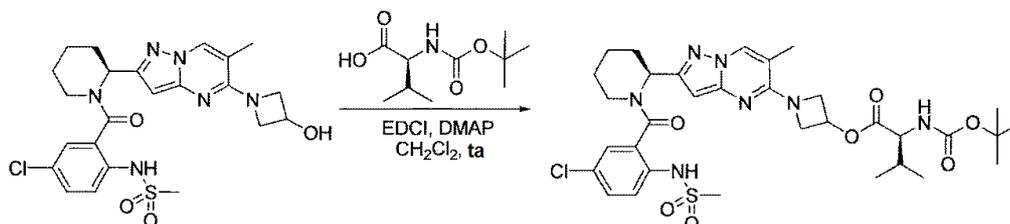
RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H) 8,53 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 4H).

35

CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ requerido: 557,18. Encontrado 557,07.

HPLC Tr (min), pureza 5,56, 99 %:

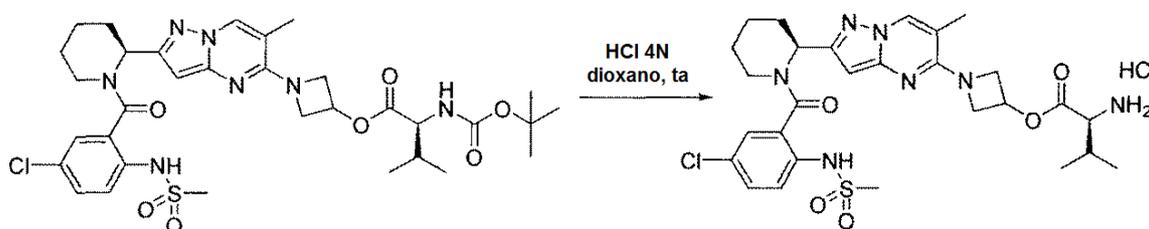
40

Intermedio 158

- 5 Se añadieron el compuesto **92** (306 mg, 0,590 mmol) y DMAP (44,1 mg, 0,361 mmol) a una solución de EDCI (235 mg, 1,23 mmol) y L-Valina (134 mg, 0,617 mmol) en 7 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para producir el intermedio **158** (320 mg, 76 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{33}H_{44}ClN_7O_7S$ requerido: 718,27. Encontrado 718,52.

10

Compuesto 187

- 15 Una solución de cloruro de hidrógeno (4 N, 6 ml, 24 mmol) se añadió a una solución del intermedio **158** (315 mg, 0,439 mmol) en 28 ml de dioxano. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró para producir el compuesto **187** en forma de un sólido de color blanco, sal HCl (259 mg, 90 %).

RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,19 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,51 (s, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,65-1,20 (m, 4H), 0,99 (m, 6H), 0,86 (m, 1H).

20

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{36}ClN_7O_5S$ requerido: 618,22. Encontrado 618,41.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,74, 85 %

Intermedio 159

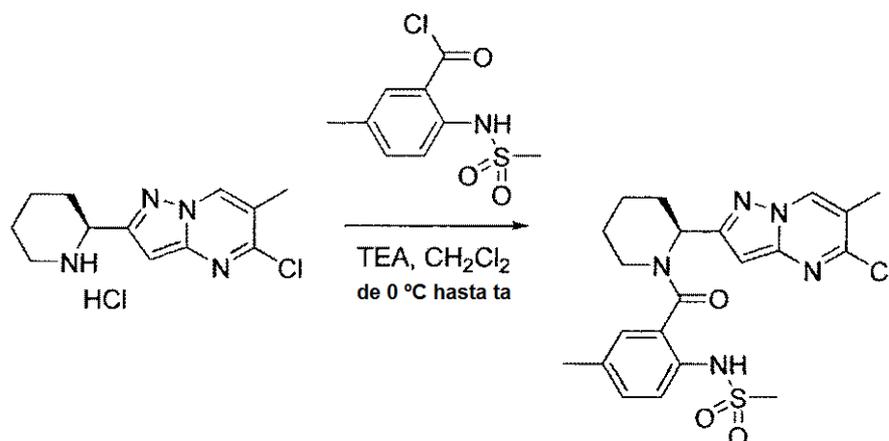
25



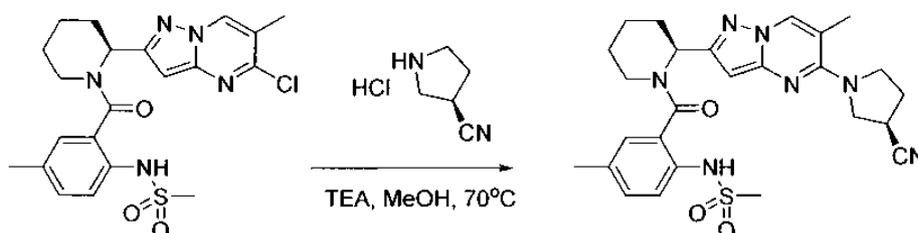
Se añadió DMF (0,070 ml, 0,908 mmol) lentamente a una suspensión de ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (1,01 g, 4,59 mmol) y cloruro de oxalilo (1,6 ml, 18,3 mmol) en 11 ml de diclorometano anhidro. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para producir el intermedio **159** en forma de un sólido de color amarillo (987 mg, 90 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

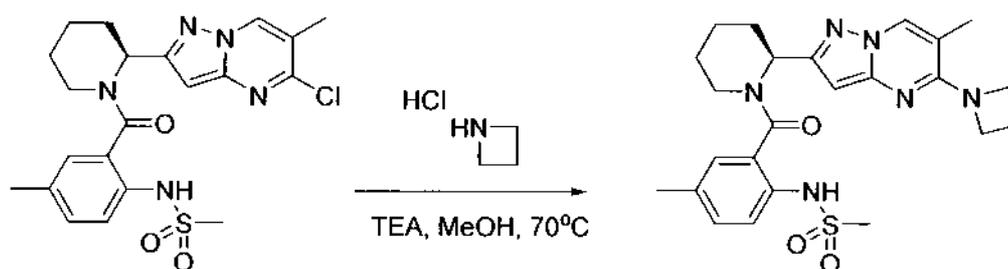
RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,2 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Intermedio 160

- 5 Se añadió trietilamina (0,58 ml, 4,16 mmol) lentamente a una mezcla del intermedio **159** (479 mg, 2,01 mmol) y el intermedio **72** (573 mg, 2,00 mmol) en 10 ml de diclorometano en argón a 0 °C. Después de 3 horas, la CL/EM indicó la conversión total al producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para producir el intermedio **160** en forma de un sólido de color amarillo (924 mg, 92 %) que se usó en la siguiente etapas sin purificación adicional.
- 10 CLEM m/z $[M+H]^+$ C₂₁H₂₄CIN₅O₃S requerido: 462,13. Encontrado 462,32.

Compuesto 188

- 15 Se añadió trietilamina (0,367 ml, 2,65 mmol) a una mezcla del intermedio **160** (70 mg, 0,152 mmol) y clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-carbonitrilo (175 mg, 1,32 mmol) en 8 ml de metanol a temperatura ambiente. Después de calentarse a 70 °C durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **188** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (58,9 mg, 61 %), después de la liofilización.
- 20 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,30-2,13 (m, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,57-1,22 (m, 3H).
- 25 CLEM m/z $[M+H]^+$ C₂₆H₃₁CIN₇O₃S requerido: 522,22. Encontrado 522,37
HPLC Tr (min), % de pureza: 6,77, 99 %

Compuesto 189

30

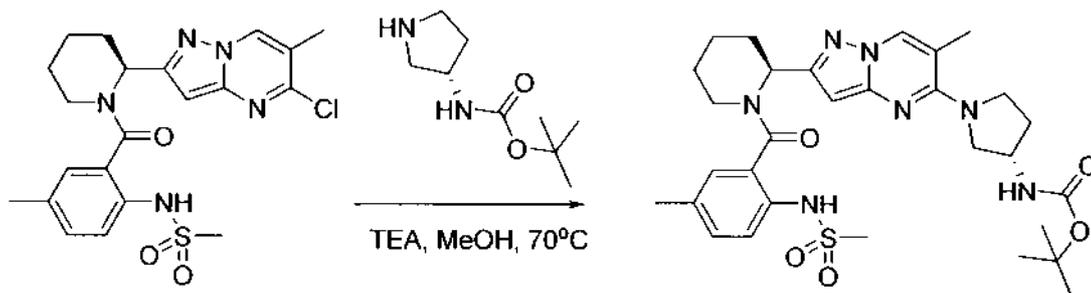
Seguendo el procedimiento del compuesto **188**, usando el intermedio **160** (75 mg, 0,163 mmol), se recuperó el compuesto **189** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (61 mg, 63 %) después de la liofilización.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42-7,15 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,21 (m, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,69-1,21 (m, 4H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₃₀ClN₆O₃S requerido: 483,21. Encontrado 483,45.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,63, 97 %

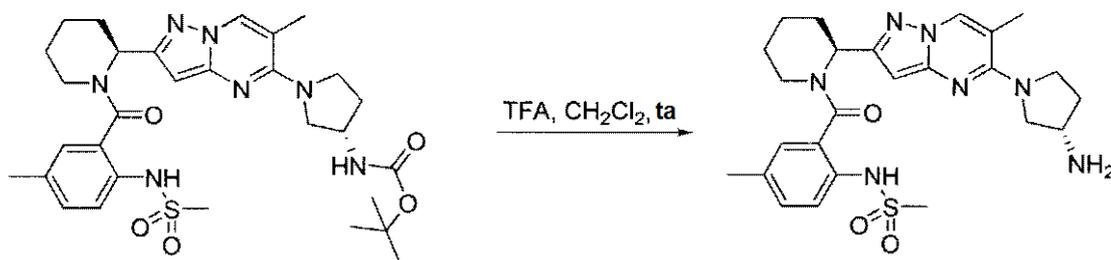
10 Intermedio 161



Seguendo el procedimiento del compuesto **188**, se recuperó el intermedio **161** se recuperó en forma de un sólido de color blanco (81 mg, 82 %) después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-60 /Hexanos).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₃₀H₄₁ClN₇O₅S requerido: 612,29. Encontrado 612,22.

20 Compuesto 190



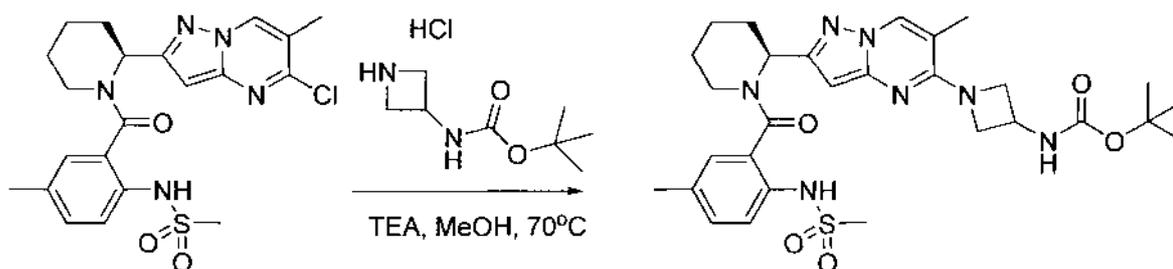
Se añadió ácido trifluoroacético (0,35 ml, 4,58 mmol) a una solución del intermedio **161** (79 mg, 0,129 mmol) en 5 ml de diclorometano. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante 3 horas para producir el compuesto **190** en forma de un sólido de color blanquecino (76,6 mg, 95 %), sal ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (m, 3H), 2,05-1,81 (m, 2H), 1,67-1,22 (m, 4H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₃ClN₇O₃S requerido: 512,24. Encontrado 512,20

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,10, 99 %

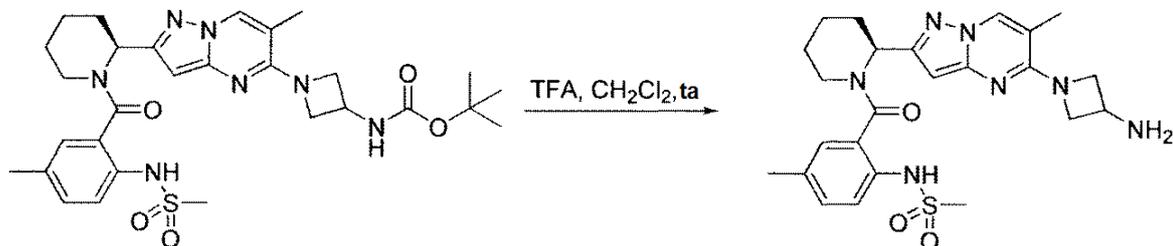
35 Intermedio 162



Seguendo el procedimiento del compuesto **188**, se recuperó el intermedio **162** se recuperó en forma de un sólido de color blanco (92 mg, 98 %) después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice.

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{31}N_7O_5S$ requerido: 598,27. Encontrado 598,21.

Compuesto 191



5

Siguiendo el procedimiento del compuesto 190, después de tres horas, se recuperó el compuesto 191 se recuperó en forma de un sólido de color blanquecino (88 mg, 97 %), sal ácido trifluoroacético.

RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,62-1,21 (m, 4H).

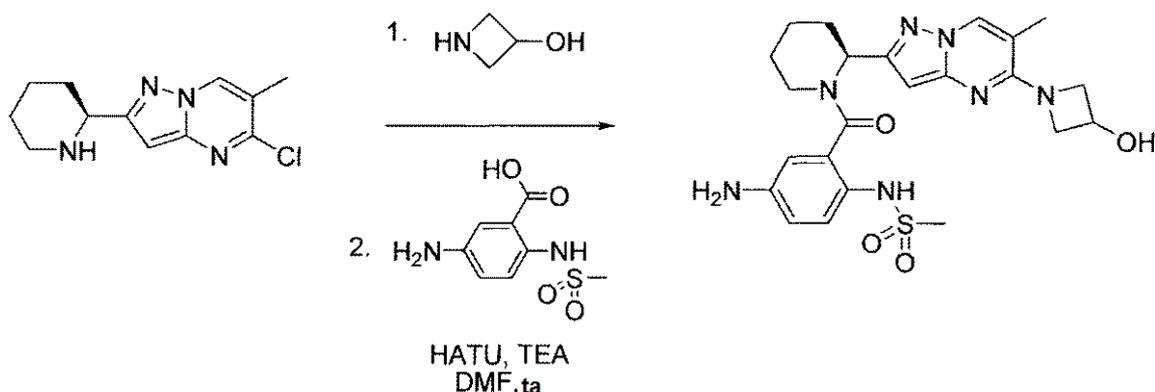
10

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{31}N_7O_3S$ requerido: 498,22. Encontrado 498,13.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,03, 99 %

15

Compuesto 192



Se añadió trietilamina (10,0 ml, 76,6 mmol) a una mezcla de clorhidrato de azetidin-3-ol (4,2 g, 38,3 mmol) y el intermedio 72 (1,1 g, 3,83 mmol) en 5 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas, después de lo cual la CL/EM indicó que se completó. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo restante se suspendió en diclorometano y se filtró. El proceso se repitió dos veces y el filtrado se concentró para producir un sólido. El sólido se recogió en una cantidad mínima de diclorometano y se agitó durante una noche. El precipitado resultante se filtró para aislar (S)-1-(6-metil-2-(piperidin-2-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-5-il)azetidin-3-ol en forma de un sólido de color pálido (CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{15}H_{21}N_5O$ requerido: 288,17. Encontrado 288,20).

20

Se añadió HATU (88 mg, 0,231 mmol) a una solución de ácido 5-amino-2-(metilsulfonamido)benzoico (47 mg, 0,204 mmol) en 3 ml de DMF. Después de 2 horas, se añadieron secuencialmente el intermedio anterior (55 mg, 0,203 mmol) y trietilamina (0,060 ml, 0,433 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se vertió en 20 ml de H_2O y 10 ml de salmuera y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de agua:salmuera 1:1, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto 192 (41 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético, después de la liofilización.

30

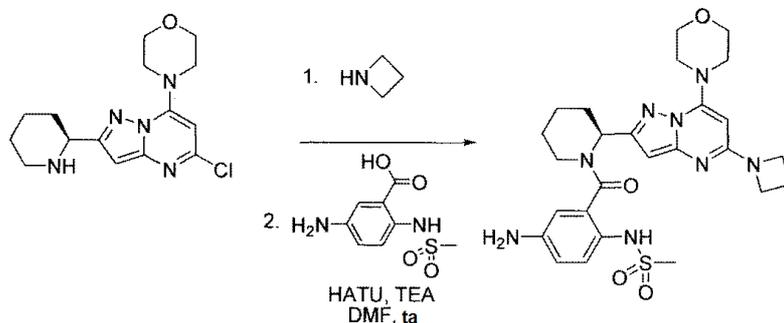
RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,65-1,11 (m, 4H).

35

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{29}N_7O_4S$ requerido: 500,20. Encontrado 500,17.

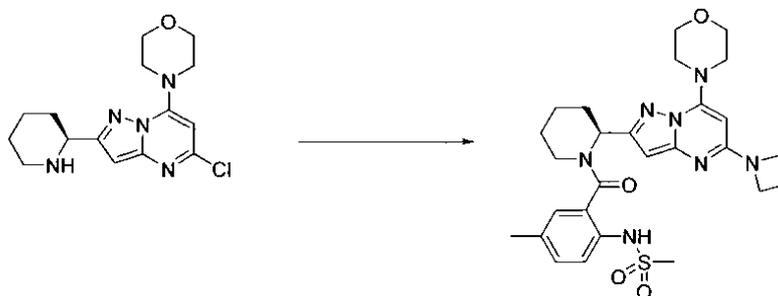
40

HPLC Tr (min), % de pureza: 4,09, 88 %

Compuesto 193

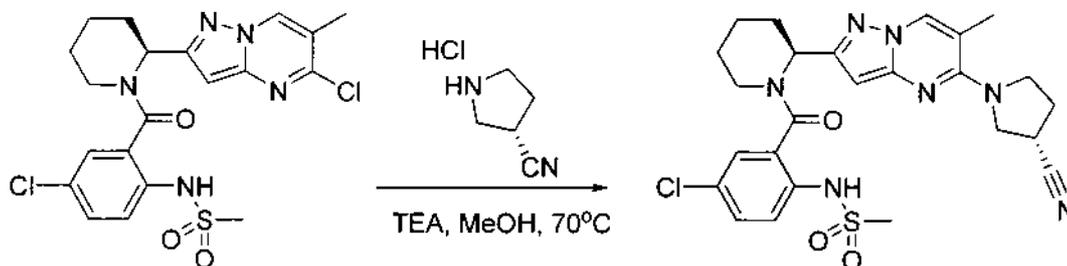
- 5 Se recogió el intermedio de morfolina (preparado en la primera etapa de la síntesis del intermedio de morfolina **65**) (1,0 g, 3,11 mmol) en 15 ml de etanol y se colocó en un tubo de reacción cerrado herméticamente. Se añadió azetidina (2,1 ml, 31,1 mmol) y el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante dos horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 20-50 % en acetato de etilo) para producir (S)-4-(5-(azetidín-1-il)-2-(piperidín-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidín-7-il)morfolina en forma de un sólido (850 mg, 80 %).
- 10 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{26}N_6O$ requerido: 343,22. Encontrado 343,30

- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **192**, usando el intermedio anterior ((S)-4-(5-(azetidín-1-il)-2-(piperidín-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidín-7-il)morfolina), (50 mg, 0,146 mmol), se recuperó el compuesto **193** en forma de un sólido de color blanquecino (41 mg, 42 %), sal ácido trifluoroacético.
- RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,75 (m, 7H), 3,40 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,69-1,28 (m, 4H).
- 20 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{34}ClN_8O_4S$ requerido: 555,24. Encontrado 555,24.
HPLC Tr (min), % de pureza: 4,30, 96 %

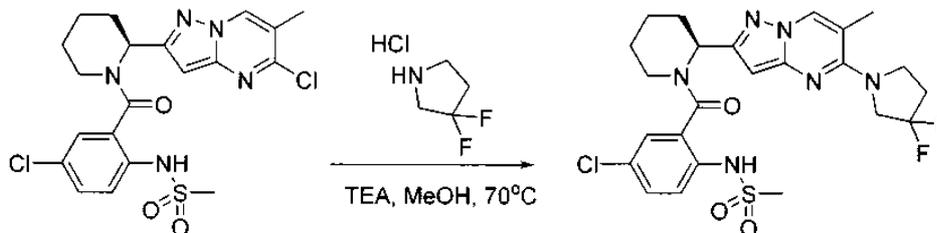
Compuesto 194

- 25 Se recogió el intermedio de morfolina (preparado en la primera etapa de la síntesis del intermedio de morfolina **65**) (1,0 g, 3,11 mmol) en 15 ml de etanol y se colocó en un tubo de reacción cerrado herméticamente. Se añadió azetidina (2,1 ml, 31,1 mmol) y el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante dos horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 20-50 % en acetato de etilo) para producir (S)-4-(5-(azetidín-1-il)-2-(piperidín-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidín-7-il)morfolina en forma de un sólido (850 mg, 80 %).
- 30 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{26}N_6O$ requerido: 343,22. Encontrado 343,30

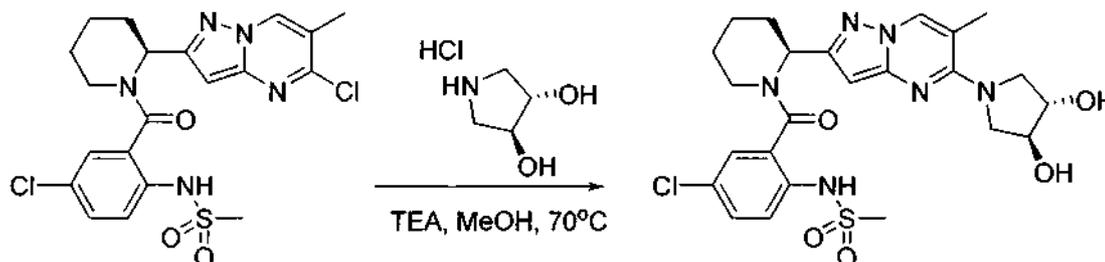
- 35 Siguiendo el procedimiento del compuesto **192**, usando el intermedio anterior (46 mg, 0,134 mmol), se recuperó el compuesto **194** en forma de un sólido de color blanquecino (45 mg, 50 %), sal ácido trifluoroacético.
- RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,77 (m, 6H), 3,37 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,65-1,32 (m, 4H).
- 40 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{35}ClN_7O_4S$ requerido: 554,24. Encontrado 554,23.
HPLC Tr (min), % de pureza: 5,34, 98 %

Compuesto 195

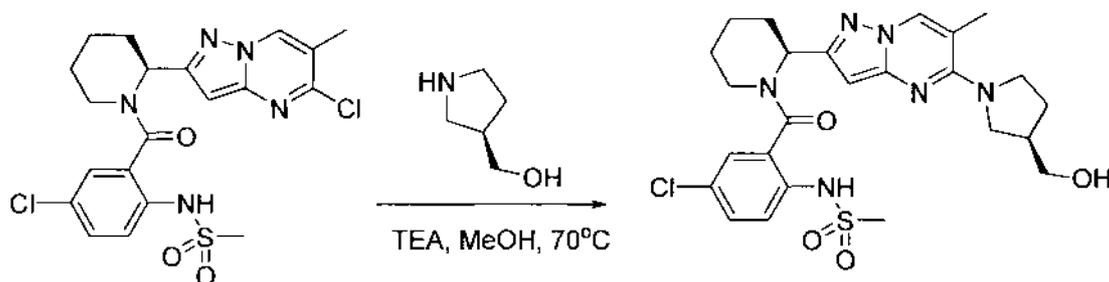
- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **195** en forma de un sólido de color castaño, sal ácido trifluoroacético (31 mg, 67 %) después de lavar el residuo con agua.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,55-7,27 (m, 3H) 6,15 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,87(m, 1H), 1,66-1,20 (m, 5H).
- 10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₃S requerido: 542,17. Encontrado 542,14.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 7,16, 92 %

Compuesto 196

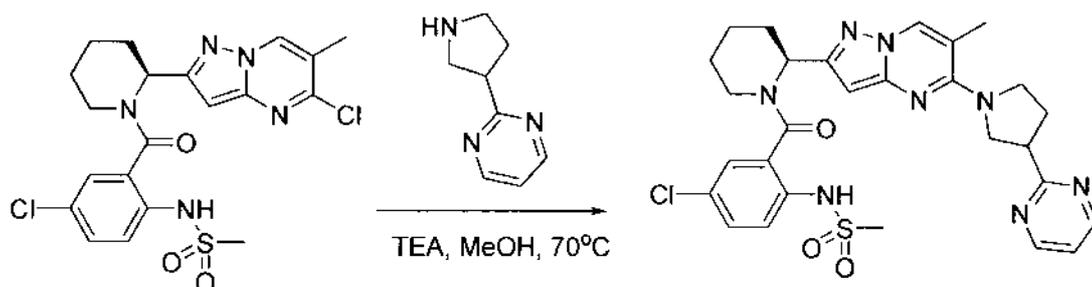
- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **196** se recuperó en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (45 mg, 82 %) después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,20 (s, 1H) 8,55 (s, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,67-1,20 (m, 4H).
- 20 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₇ClF₂N₆O₃S requerido: 553,15. Encontrado 553,13.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 7,96, 99 %

Compuesto 197

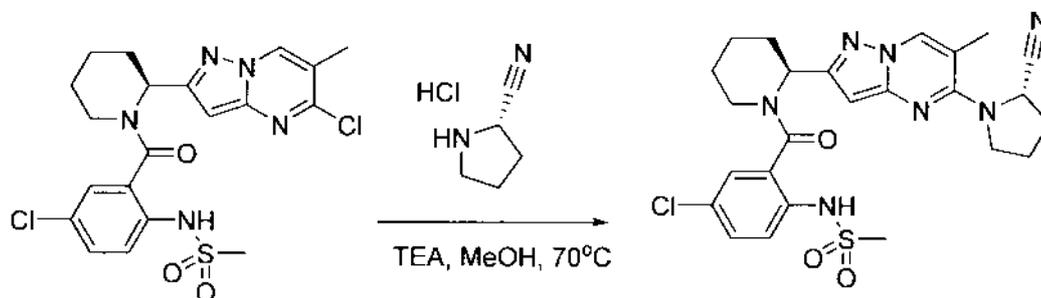
- 25 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **197** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (37,5 mg, 66 %) después de la liofilización.
- 30 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,54-7,35 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,66-1,27 (m, 4H).
- 35 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₉ClN₆O₅S requerido: 549,16. Encontrado 549,10.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,30, 98 %

Compuesto 198

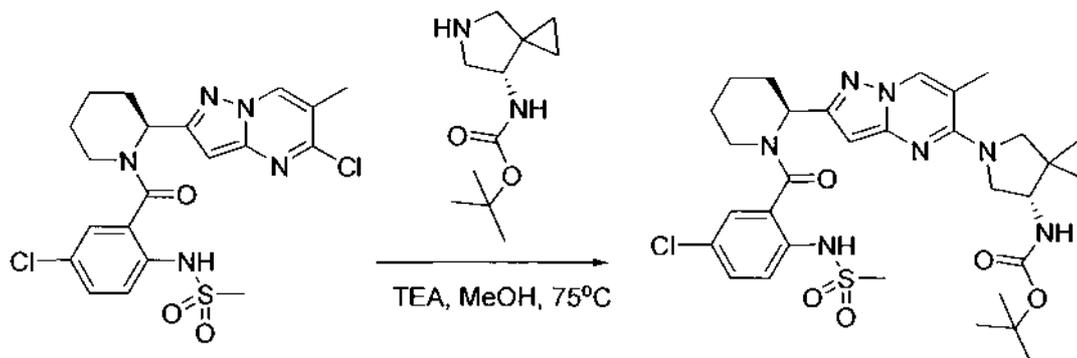
- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **198** se recuperó en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (20,4 mg, 46 %) después de la liofilización. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,25 (s, 1H) 8,44 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 3,85-3,38 (m, 5H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 5H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,55-1,22 (m, 3H).
- 10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₄S requerido: 547,18. Encontrado 547,17.
HPLC Tr (min), % de pureza: 5,78, 92 %

Compuesto 199

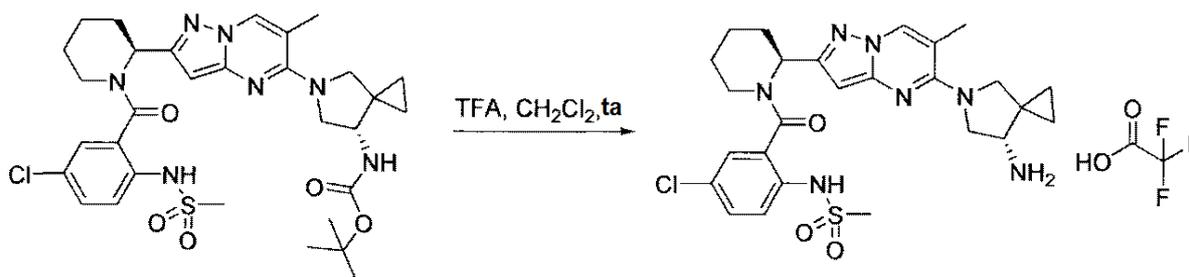
- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **199** se recuperó en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (34 mg, 56 %) después de la liofilización. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,25 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,55-7,37 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89-3,72 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,66-1,23 (m, 4H).
- 20 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₈H₃₁ClN₈O₃S requerido: 595,19. Encontrado 595,20.
HPLC Tr (min), % de pureza: 6,64, 99 %

Compuesto 200

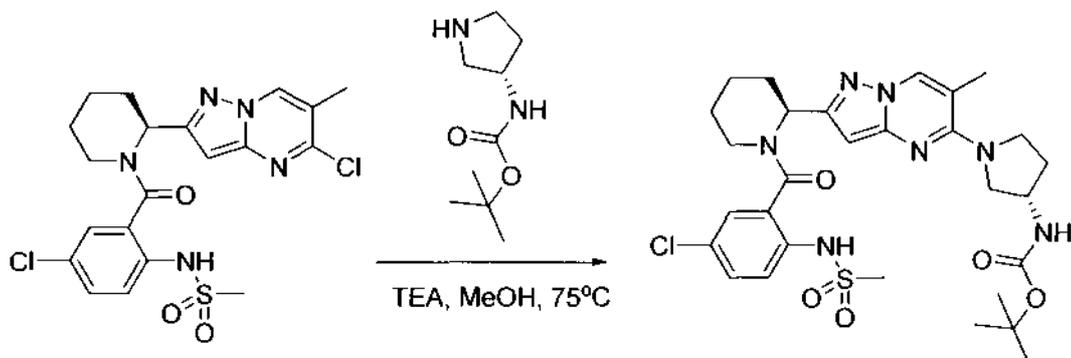
- 25 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **200** se recuperó en forma de un película sólida de color, sal ácido trifluoroacético (11 mg, 13 %) después de la liofilización. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H) 8,53 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 4H).
- 30 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₃S requerido: 542,17. Encontrado 542,11.
- 35 HPLC Tr (min), % de pureza: 7,44, 97 %

Intermedio 163

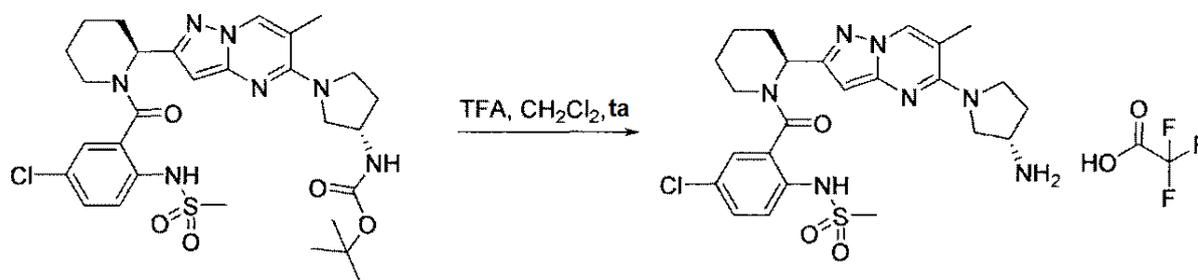
- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó intermedio 163 se recuperó en forma de un sólido de color blanco (79 mg, 89 %) después de la cromatografía sobre gel de sílice (10-50 % acetato de etilo en hexanos).
CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{31}H_{40}ClN_7O_5S$ requerido: 658,25. Encontrado 658,22.

10 Compuesto 201

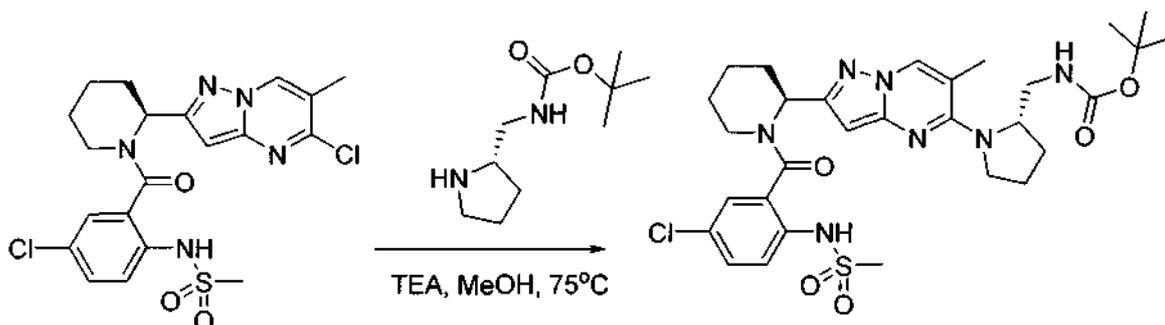
- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **190**, comenzando con el intermedio **163** (78 mg, 0,118 mmol), se recuperó el compuesto **201** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (76 mg, 96 %) después de secarse al vacío.
RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,53-7,37 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,321 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,65-1,22 (m, 4H), 1,02 (m, 1H), 0,78 (m, 3H).
20 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}ClN_7O_3S$ requerido: 557,20. Encontrado 557,15.
HPLC Tr (min), % de pureza: 5,60, 99 %

Intermedio 164

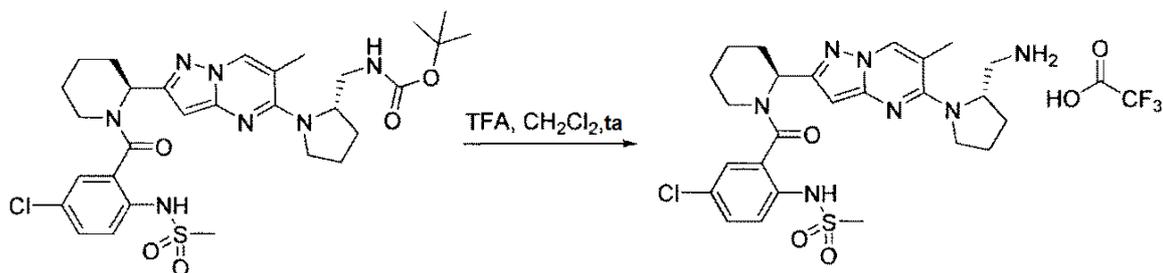
- 25 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el intermedio **164** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (79 mg, 89 %) después de la HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)).
30 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{38}ClN_7O_5S$ requerido: 632,23. Encontrado 632,52.

Compuesto 202

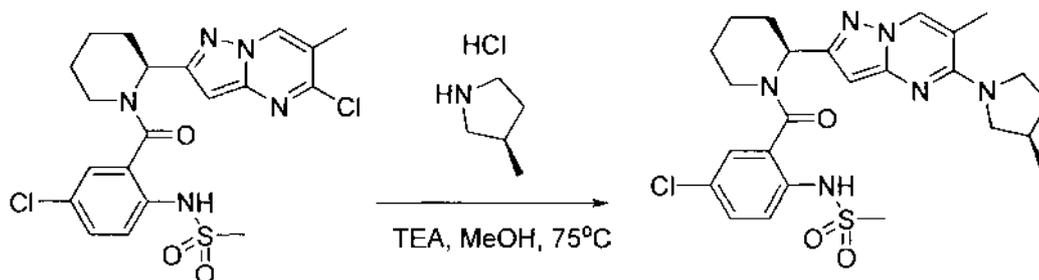
- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **190**, usando el intermedio **164**, se recuperó el compuesto **202** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (69 mg, 98 %) después de secarse al vacío.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,24 (s, 1H) 8,52 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,55-7,38 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,39-2,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08-1,80 (m, 2H), 1,69-1,21 (m, 5H).
- 10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₃₀ClN₇O₃S requerido: 532,18. Encontrado 532,42.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,28, 98 %

Intermedio 165

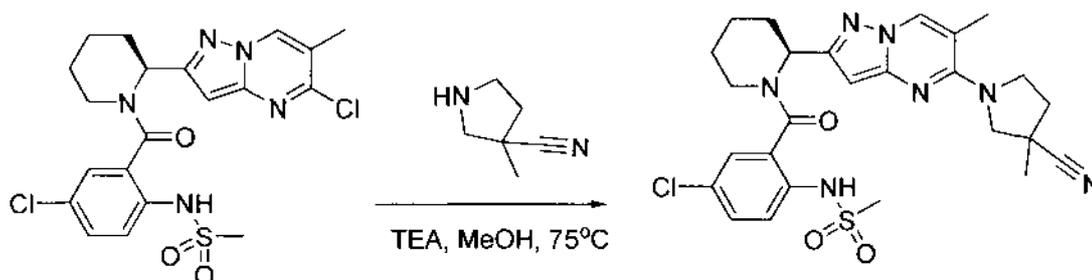
- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el intermedio **165** en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 82 %) después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-60 % en hexanos).
- 20 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₃₀H₄₀ClN₇O₅S requerido: 646,25. Encontrado 646,17.

Compuesto 203

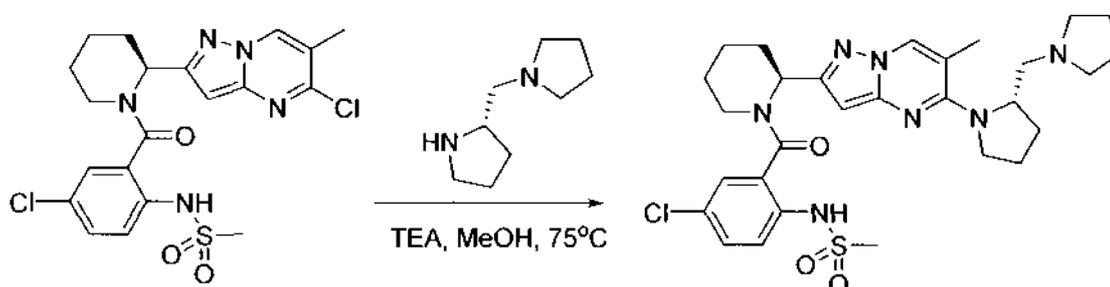
- 25 Siguiendo el procedimiento del compuesto **190**, partiendo del intermedio **165**, se recuperó el compuesto **203** en forma de un sólido de color blanquecino, sal ácido trifluoroacético (72 mg, 97 %) después de secarse al vacío.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H) 8,58 (s, 1H), 7,71 (s, 3H), 7,53-7,30 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,81-3,43 (m, 5H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05-1,71 (m, 4H), 1,67-1,20 (m, 4H).
- 30 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₂ClN₇O₃S requerido: 546,20. Encontrado 546,10.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,88, 99 %

Compuesto 204

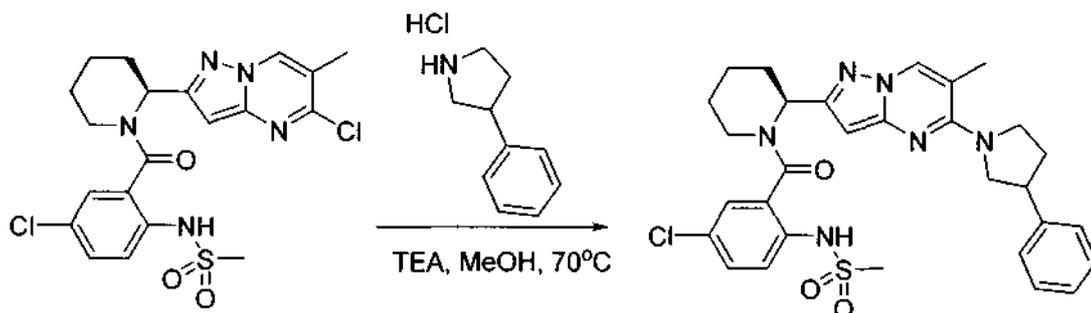
- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **204** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (51 mg, 96 %) después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H) 8,53 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 4H), 1,06 (s, 3H). CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₃S requerido: 531,19. Encontrado 531,14.
 10 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,74, 98 %

Compuesto 205

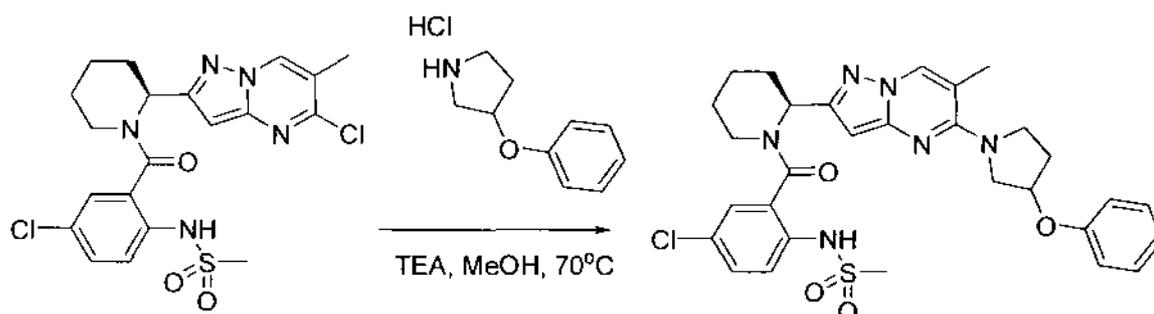
- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **205** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (61 mg, 72 %) después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H) 8,53 (d, 1H), 7,52-7,36 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (m, 2H)
 20 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₀ClN₇O₃S requerido: 556,18. Encontrado 556,45.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 7,29, 99 %

Compuesto 206

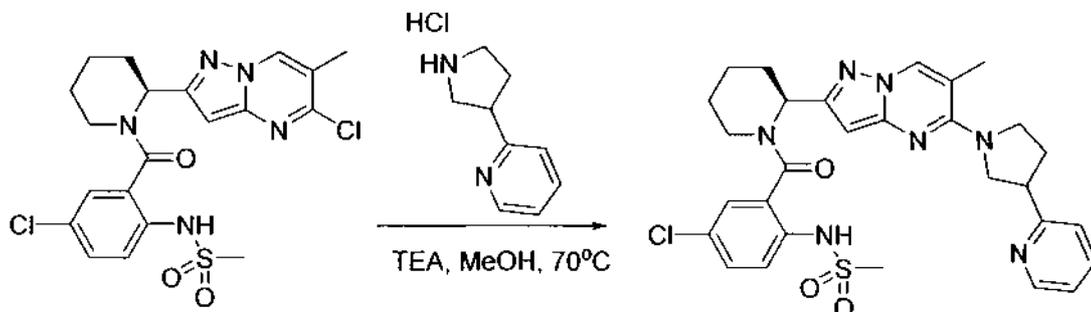
- 25 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **206** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (80 mg, 89 %) después de la liofilización.
 30 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 9,23 (s, 1H) 8,58 (s, 1H), 7,54-7,35 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,85-3,58 (m, 5H), 3,33 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,04-1,73 (m, 9H), 1,63 (m, 1H), 1,52-1,21 (m, 3H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₉H₃₈ClN₇O₃S requerido: 600,24. Encontrado 600,16
 35 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,35, 98 %

Compuesto 207

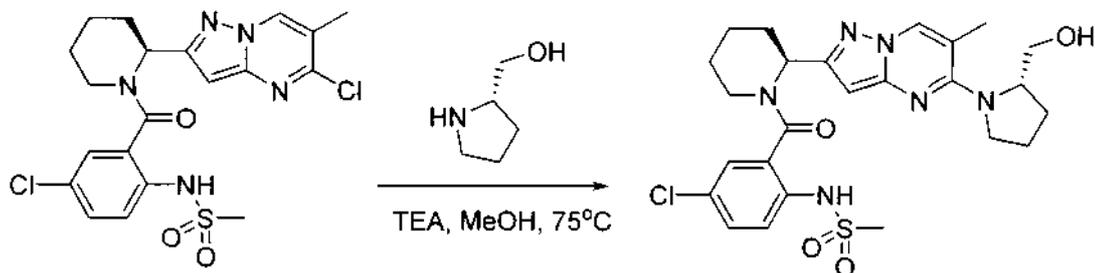
- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **207** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (37 mg, 85 %) después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,25 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,57-1,25 (m, 3H).
- 10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₃₀H₃₃ClN₆O₃S requerido: 593,20. Encontrado 593,37.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 7,77, 99 %

Compuesto 208

- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **208** se recuperó en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (49 mg, 84 %) después de la liofilización
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,11-3,62 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,62-1,23 (m, 4H).
- 20 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₃₀H₃₃ClN₆O₄S requerido: 609,20. Encontrado 609,16.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 7,99, 99 %

Compuesto 209

- 25 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **209** se recuperó en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (36 mg, 63 %) después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,65-1,22 (m, 3H).
- 30 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₉H₃₂ClN₇O₃S requerido: 594,20. Encontrado 594,14.
- 35 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,86, 98 %

Compuesto 210

5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **210** en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 86 %) después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15-90 % en hexanos).

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,26 (s, 1H) 8,49 (s, 1H), 7,55-7,30 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,62-1,27 (m, 4H).

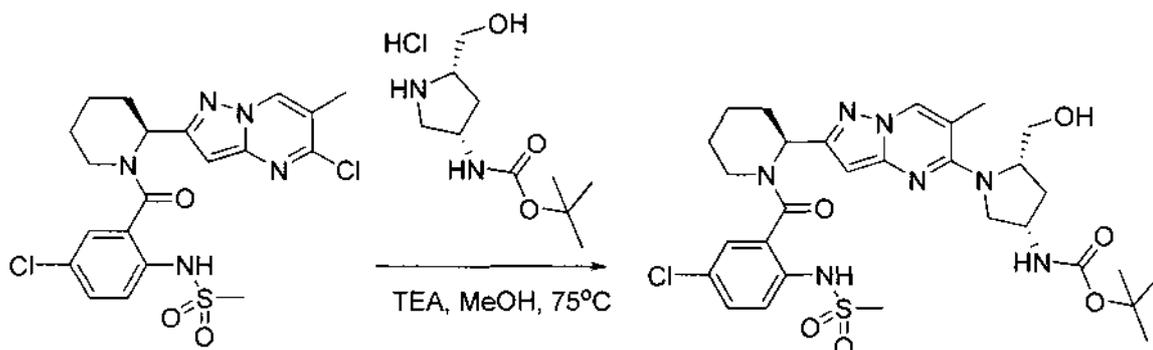
10

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₄S requerido: 547,18. Encontrado 547,11.

HPLC Tr (min), % de pureza: 6,22, 99 %

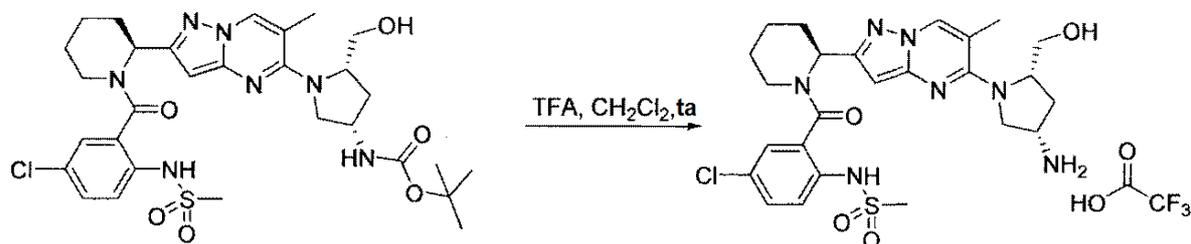
Intermedio 166

15



20 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el intermedio **166** se recuperó en forma de un sólido de color blanco (87 mg, 81 %) después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-100 %/hexanos).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₃₀H₄₀ClN₇O₆S requerido: 662,24. Encontrado 662,19.

Compuesto 211

25

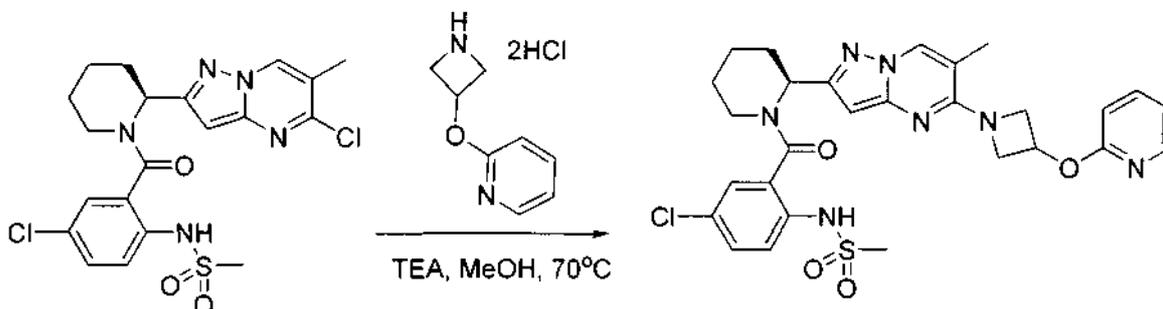
25 Siguiendo el procedimiento del compuesto **190**, comenzando con el intermedio **166** (85 mg, 0,128 mmol), se recuperó el compuesto **211** en forma de un sólido de color rosa, sal ácido trifluoroacético (48 mg, 55 %) después de secarse al vacío.

30 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H) 8,59 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,54-7,38 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,65-1,21 (m, 4H).

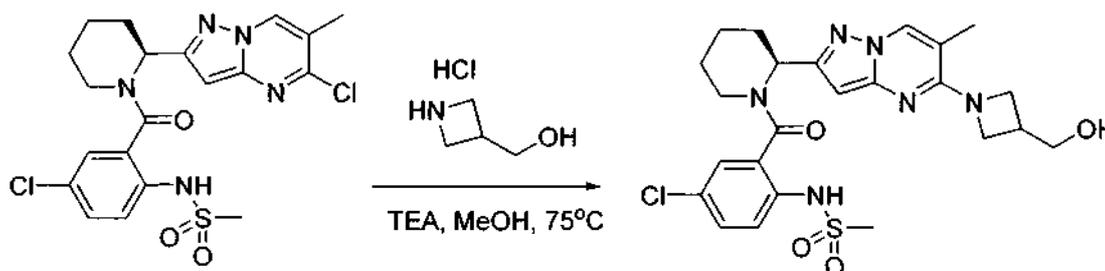
CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₂ClN₇O₄S requerido: 562,19. Encontrado 562,17.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,38, 95 %

35

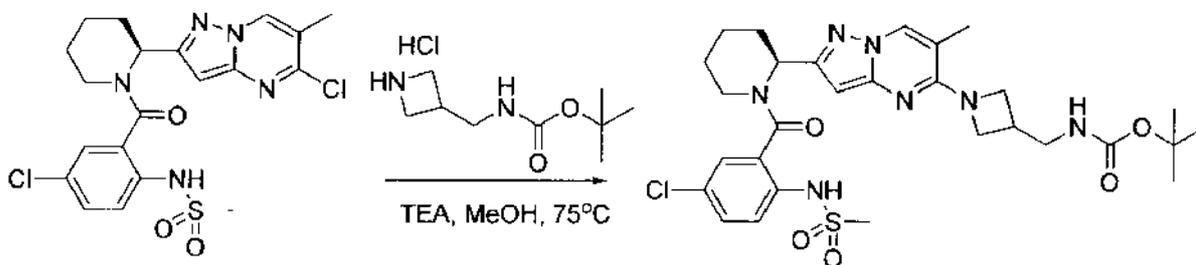
Compuesto 212

- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **212** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (35 mg, 59 %) después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,72 (m, 3H), 4,23 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,67-1,18 (m, 4H).
- 10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₈H₃₀ClN₇O₄S requerido: 596,18. Encontrado 596,14.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,87, 99 %

Compuesto 213

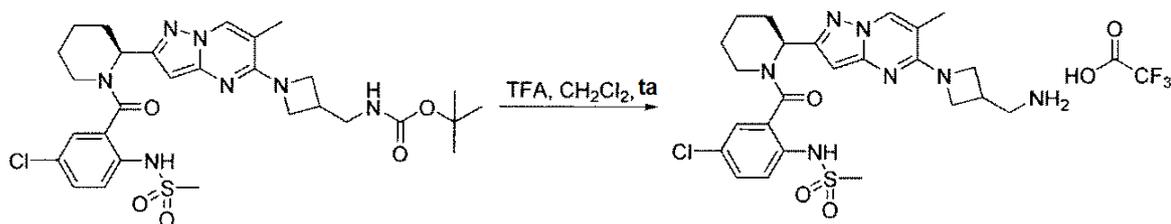
- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, comenzando con el intermedio **73** (62 mg, 0,129 mmol), se recuperó el compuesto **213** se recuperó en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (45 mg, 54 %) después de la liofilización.
- 20 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,53-7,37 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,65-1,22 (m, 4H)
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₉ClN₆O₄S requerido: 533,17. Encontrado 533,14.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,45, 99 %

25

Intermedio 167

- 30 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el intermedio **167** en forma de un sólido de color blanco, (84 mg, 93 %) después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-90 % en hexanos).
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₉H₃₈ClN₇O₅S requerido: 632,23. Encontrado 632,13.

35

Compuesto 214

- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **190**, comenzando con el intermedio **167** (80 mg, 0,127 mmol), se recuperó el compuesto **214** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (80 mg, 98 %) después de secarse al vacío.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,21 (s, 1H) 8,46 (s, 1H), 7,80 (s, 3H), 7,52-7,31 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,71-1,22 (m, 4H).

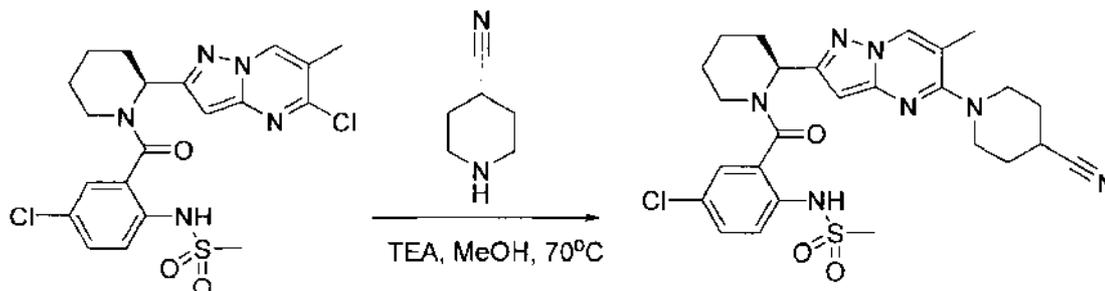
10

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₃₀ClN₇O₃S requerido: 532,18. Encontrado 532,09.

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,15, 99 %

Compuesto 215

15



Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **215** se recuperó en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (64 mg, 73 %) después de la liofilización.

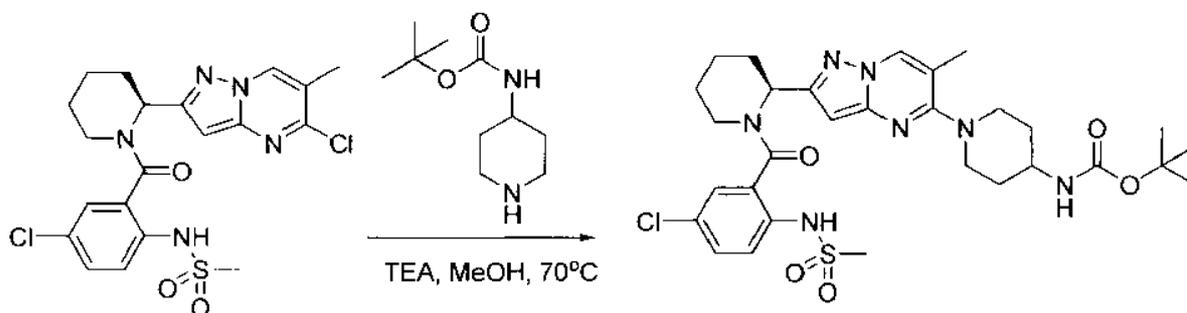
- 20 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H) 8,67 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,88(m, 3H), 1,63-1,22 (m, 5H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₀ClN₇O₃S requerido: 556,18. Encontrado 556,45.

HPLC Tr (min), % de pureza: 7,60, 97 %

Intermedio 168

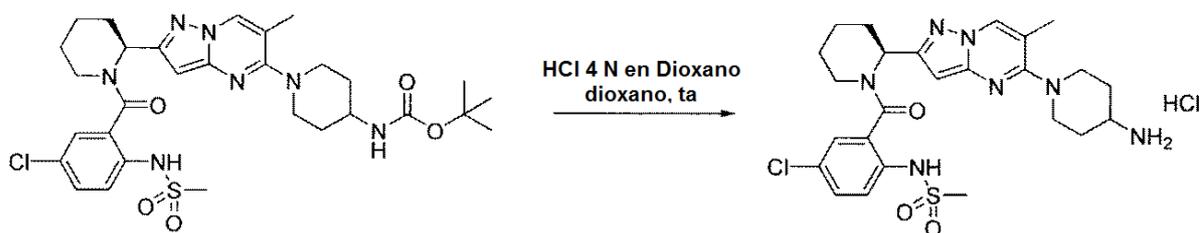
25



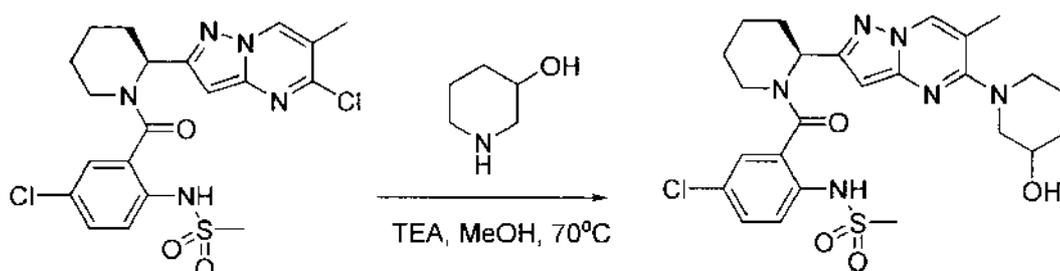
Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el intermedio **168** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (86 mg, 88 %) después de la liofilización.

30

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₃₀H₄₀ClN₇O₅S requerido: 646,25. Encontrado 646,46.

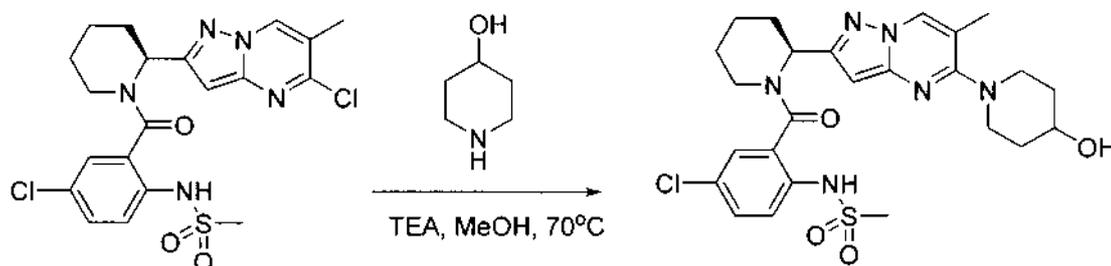
Compuesto 216

- 5 Siguiendo el procedimiento del compuesto **187**, comenzando con el intermedio **168** (78 mg, 0,120 mmol), se recuperó el compuesto **216** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido clorhídrico (68 mg, 97 %)
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,18 (s, 1H) 8,67 (s, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,55-7,38 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,65 (m, 0,5H), 3,46 (m, 0,5H), 3,22 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,75-1,27 (m, 6H).
- 10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₂ClN₇O₃S requerido: 546,20. Encontrado 546,41
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,50, 98 %

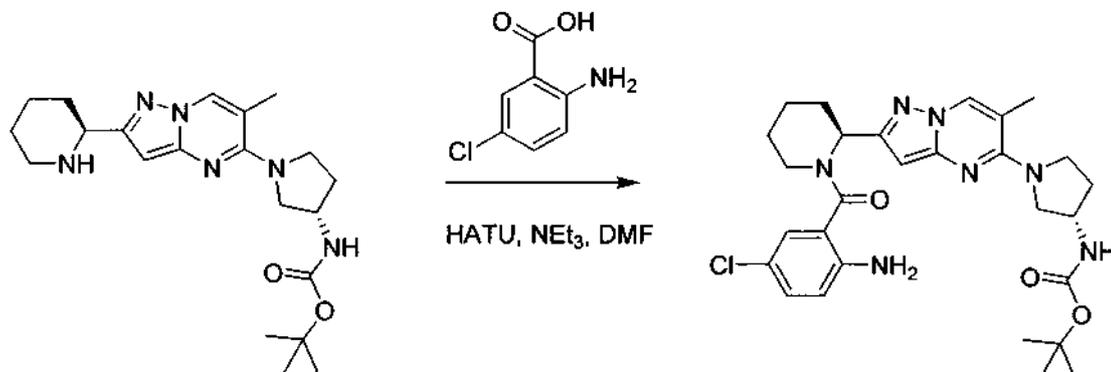
Compuesto 217

- 15 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, comenzando con el intermedio **73** (61,2 mg, 0,131 mmol), se recuperó el compuesto **217** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (69 mg, 80 %) después de la liofilización.
- 20 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,54-7,37 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 3H), 1,72-1,25 (m, 6H).
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₄S requerido: 547,18. Encontrado 547,40.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,78, 99 %

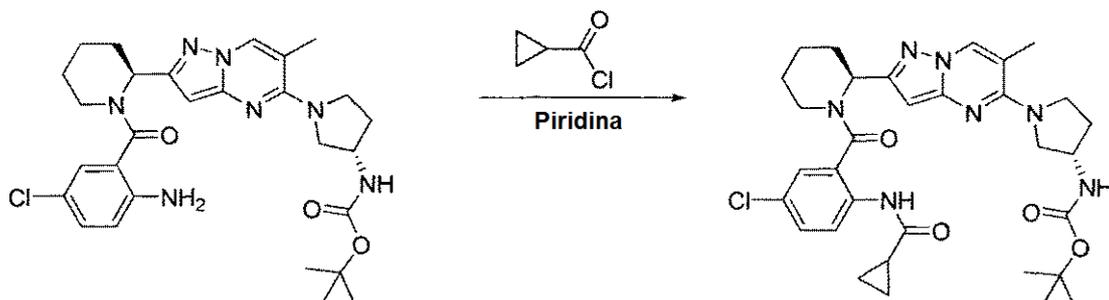
25

Compuesto 218

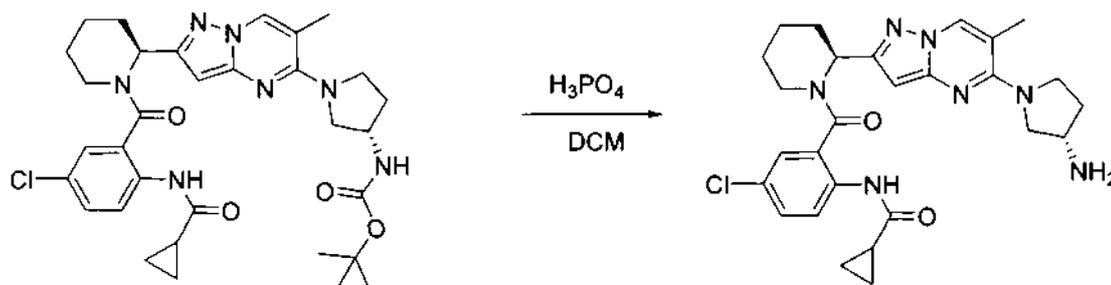
- 30 Siguiendo el procedimiento del compuesto **188**, partiendo del intermedio **73**, se recuperó el compuesto **218** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético (58 mg, 67 %) después de la liofilización.
- RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,14 (s, 1H) 8,59 (s, 1H), 7,49-7,32 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,79 (m, 3H), 1,62-1,18 (m, 4H).
- 35 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₄S requerido: 547,18. Encontrado 547,45.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,53, 99 %

Intermedio 169

- 5 Se disolvieron ácido 2-amino-5-clorobenzoico (82 mg, 0,48 mmol), HATU (228 mg, 0,6 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el intermedio **130** (120 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (0,17 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **169**. (Rendimiento 134 mg, 81 %).
- 10 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{36}ClN_7O_3$ requerido: 554,26. Encontrado 554,18
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,00, 98 %

Intermedio 170

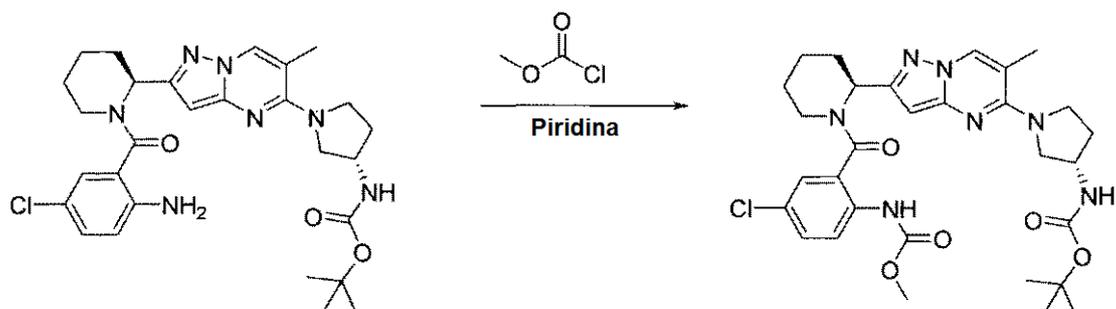
- 15 El intermedio **169** (40 mg, 0,072 mmol) se disolvió en piridina (2 ml). Después, se añadió cloruro de ácido ciclopropano carboxílico (9,1 mg, 0,087 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **170**. (Rendimiento 25 mg, 64 %).
- 20 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{32}H_{40}ClN_7O_4$ requerido: 622,28. Encontrado 622,06
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,83, 98 %

Compuesto 219

- 25 El intermedio **170** (25 mg, 0,04 mmol) se disolvió en DCM (0,2 ml). Después, se añadió ácido fosfórico (7,9 mg, 0,08 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **219**. (Rendimiento 6 mg, 24 %).
- 30 RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,34 (s a, 2H), 5,93-5,82 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 3,91-3,89 (m, 4H), 3,80-3,69

(m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,06-1,84 (m, 4H), 1,73-1,48 (m, 5H), 0,88-0,80 (m, 4H).
 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{32}ClN_7O_2$ requerido: 522,23. Encontrado 522,08
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,02, 98 %

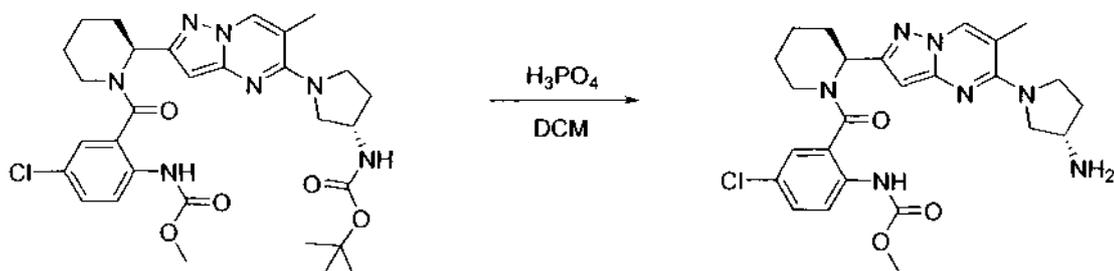
5 Intermedio 171



10 El intermedio **169** (40 mg, 0,072 mmol) se disolvió en piridina (2 ml). Después, se añadió cloroformiato de metilo (328 mg, 3,48 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **171**. (Rendimiento 31 mg, 79 %).
 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{30}H_{38}ClN_7O_5$ requerido: 612,26. Encontrado 612,08
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,96, 98 %

15

Compuesto 220



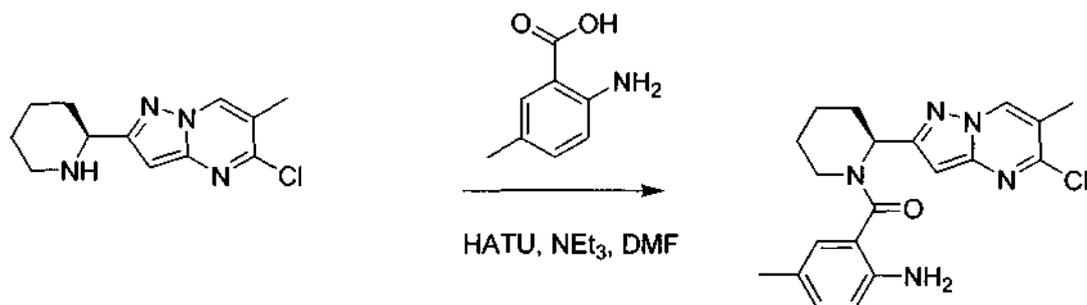
20 El intermedio **171** (30 mg, 0,05 mmol) se disolvió en DCM (0,2 ml). Después, se añadió ácido fosfórico (9,6 mg, 0,1 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **220**. (Rendimiento 16 mg, 53 %).

25 RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,31-8,21 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 5,98-5,85 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,77-3,73 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,64-1,44 (m, 5H).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_7O_3$ requerido: 512,21. Encontrado 512,14

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,24, 98 %

30 Intermedio 172



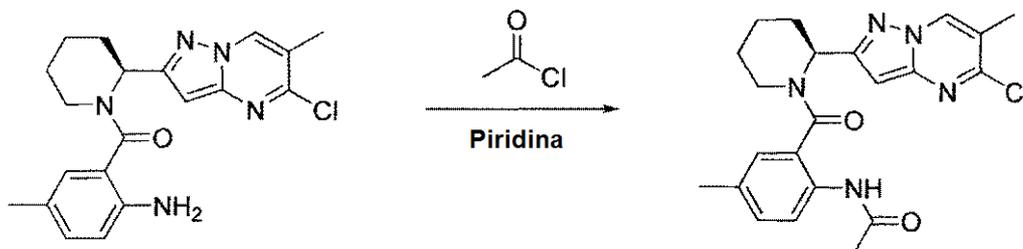
Se disolvieron ácido 2-amino-5-metilbenzoico (316 mg, 2,09 mmol), HATU (992 mg, 2,61 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el intermedio **72** (500 mg,

1,74 mmol) y trietilamina (0,7 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **172**. (Rendimiento 320 mg, 42 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{20}H_{22}ClN_5O$ requerido: 384,15. Encontrado 383,99

5 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,00, 98 %

Intermedio 173

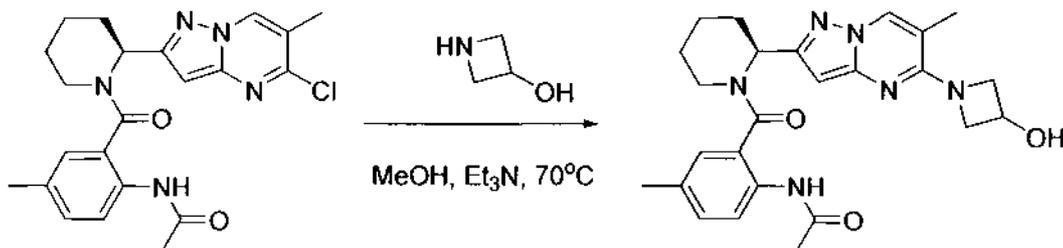


10 El intermedio **172** (320 mg, 0,84 mmol) se disolvió en piridina (2 ml). Después, se añadió cloruro de acetilo (78 mg, 1,0 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **173**. (Rendimiento 305 mg, 86 %).

15 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ requerido: 426,16. Encontrado 425,89

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,40, 98 %

Compuesto 221



20 El intermedio **173** (35 mg, 0,09 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml). Después, se añadieron sal 3-hidroxiazetidina HCl (100m, 0,9 mmol) y trietilamina (184 mg, 1,82 mmol) a la solución anterior. La reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **221**. (Rendimiento 23 mg, 65 %).

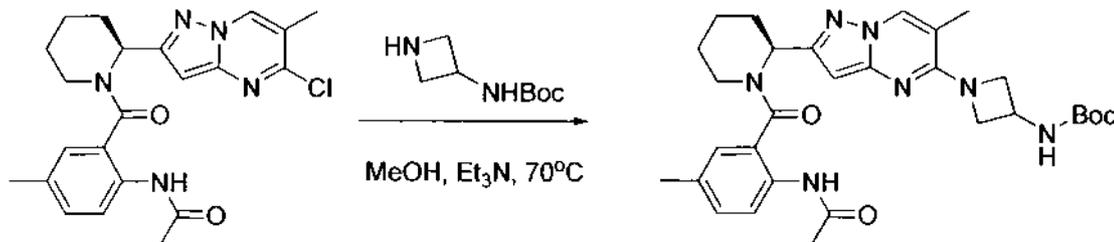
25 RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,75-8,71 (m, 1H), 8,13-7,96 (m, 2H), 7,22-7,05 (m, 2H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,52-4,43 (m,2H), 4,18-4,05 (m,2H), 2,43-2,25 (m,4H), 2,18 (s,3H), 2,16 (s,3H), 2,05 (s, 3H), 1,75-1,23 (m,5H)

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_6O_3$ requerido: 463,24. Encontrado 463,03

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,27, 98 %

30

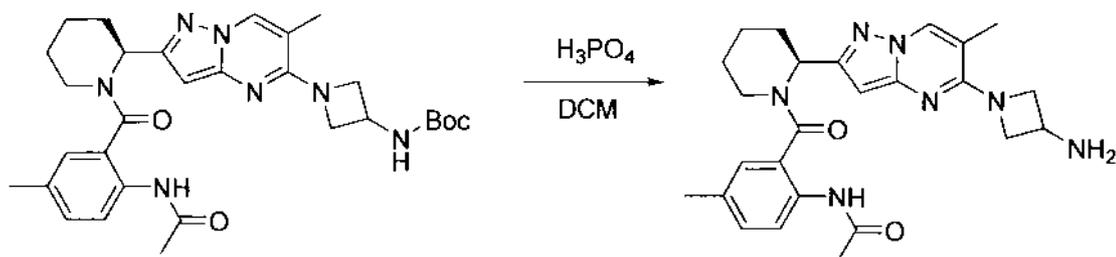
Intermedio 174



35 El intermedio **173** (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml). Después, se añadieron 3-boc-aminoazetidina (11 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (60 ul) a la solución anterior. La reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el intermedio **174**. (Rendimiento 30 mg, 75 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{30}H_{39}N_7O_4$ requerido: 562,31. Encontrado 562,16

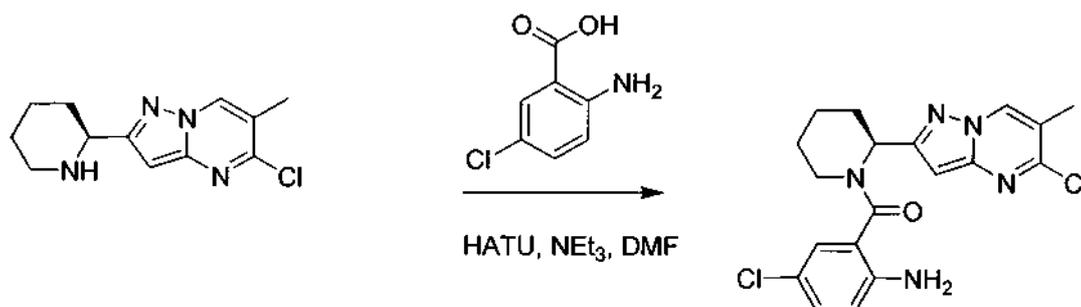
40 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,27, 98 %

Compuesto 222

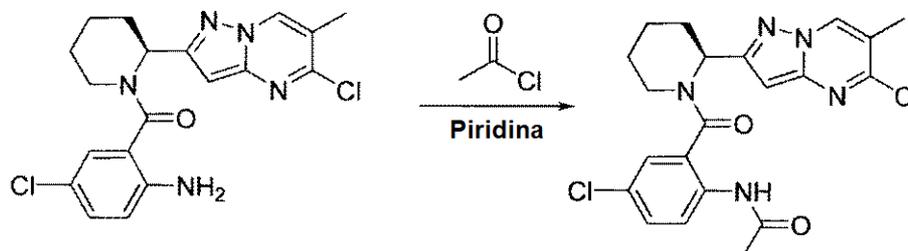
- 5 El intermedio **174** (10 mg, 0,018 mmol) se disolvió en DCM (0,2 ml). Después, se añadió ácido fosfórico (3,6 mg, 0,036 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **222**. (Rendimiento 3,5 mg, 43 %).
- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,72 (s a, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,03 (s, 1H), 4,63-4,32 (m, 3H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34-1,92 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73-1,56 (m, 5H)
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₇O₂ requerido: 462,25. Encontrado 462,14
- HPLC Tr (min), % de pureza: 2,24, 98 %

Intermedio 175

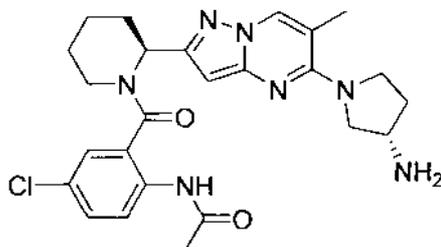
15



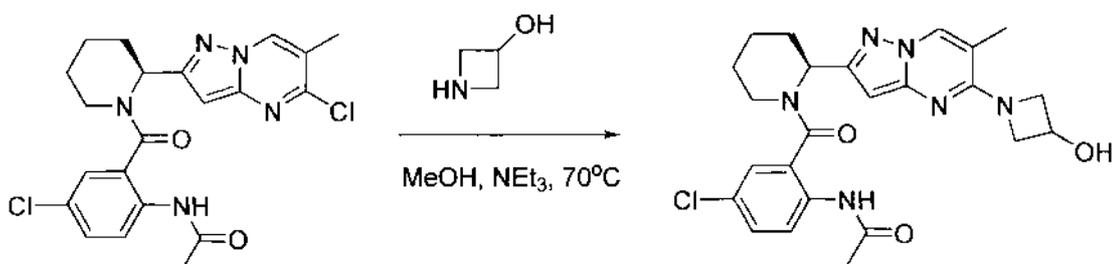
- 20 Se disolvieron ácido 2-amino-5-clorobenzoico (343 mg, 2,0 mmol), HATU (1,22 g, 3,2 mmol) en DMF anhidra (5 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el intermedio **72** (400 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (0,9 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **175**. (Rendimiento 320 mg, 42 %).
- CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₉H₁₉Cl₂N₅O requerido: 404,10. Encontrado 403,99
- 25 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,56, 98 %

Intermedio 176

- 30 El intermedio **175** (30 mg, 0,07 mmol) se disolvió en piridina (2 ml). Después, se añadió cloruro de acetilo (8,7 mg, 0,11 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **176**. (Rendimiento 25 mg, 76 %).
- 35 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₁Cl₂N₅O₂ requerido: 446,11. Encontrado 445,84
- HPLC Tr (min), % de pureza: 2,43, 98 %

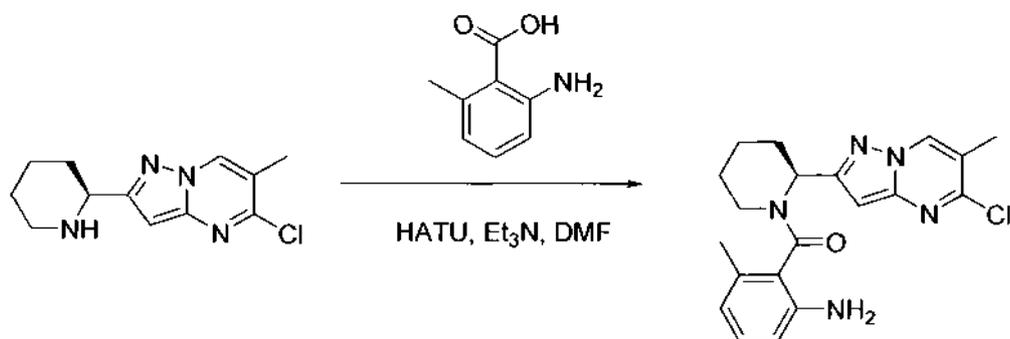
Compuesto 223

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **222** pero partiendo del intermedio **176** y usando pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo.
 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,28 (s a, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 6,05 (s a, 1H), 4,03-3,85 (m, 2H), 3,84-3,59 (m, 2H), 3,42-3,18 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,46-1,31 (m, 3H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₂ requerido: 496,21. Encontrado 496,08
 10 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,14, 98 %

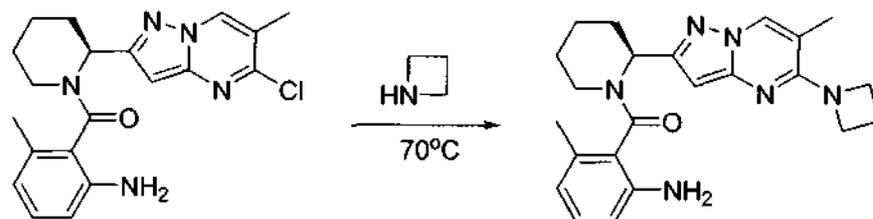
Compuesto 224

- 15 El intermedio **176** (25 mg, 0,06 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml). Después, se añadieron sal 3-hidroxiacetidina HCl (12 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (24 mg, 0,24 mmol) a la solución anterior. La reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **224**. (Rendimiento 23 mg, 85 %).
 20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,04-5,94 (m, 2H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,52 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 4,09 (dd, *J* = 4,0, 9,6 Hz, 2H), 3,43-3,02 (m, 3H), 2,43-2,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,96 (s a, 3H), 1,55-1,54 (m, 4H)
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₇ClN₆O₃ requerido: 483,18. Encontrado 483,05
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,30, 98 %

25

Intermedio 177

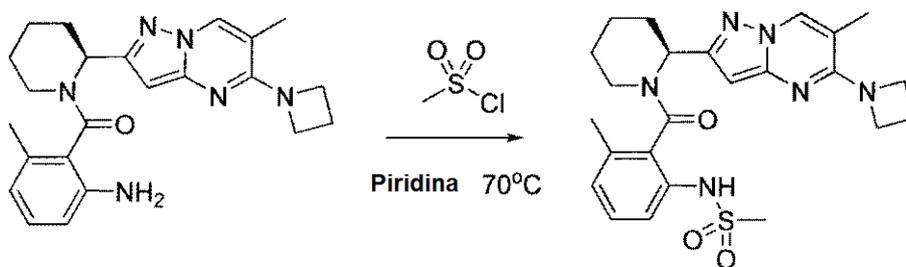
- 30 Se disolvieron ácido 2-amino-5-metilbenzoico (84 mg, 0,56 mmol), HATU (266 mg, 0,7 mmol) en DMF anhidra (5 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el intermedio **72** (100 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,2 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **177**. (Rendimiento 42 mg, 36 %).
 35 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₀H₂₂ClN₅O requerido: 384,87. Encontrado 384,80
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,76, 98 %

Intermedio 178

5 El intermedio **177** (42 mg, 0,11 mmol) se disolvió en azetidina (1 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el intermedio **178**. (Rendimiento 40 mg, 91 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{28}N_6O$ requerido: 405,23. Encontrado 405,15
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,40, 98 %

10

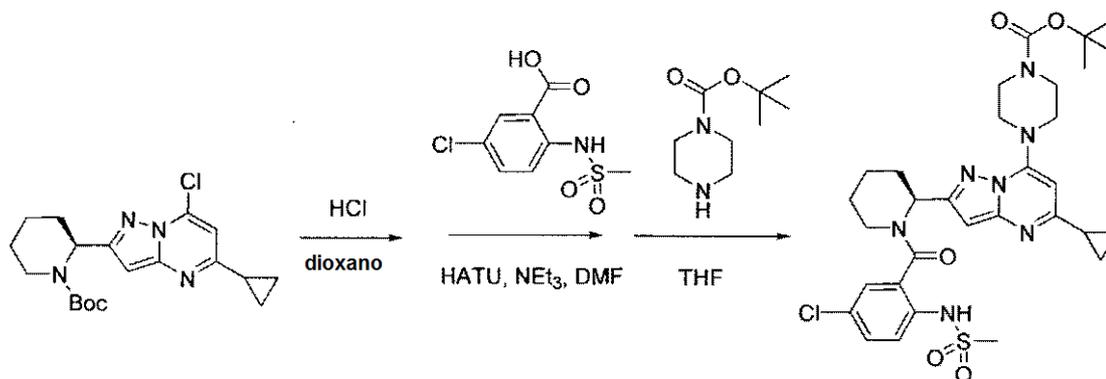
Compuesto 225

15 El intermedio **178** (30 mg, 0,07 mmol) se disolvió en piridina (2 ml). Después, se añadió cloruro de metanosulfonilo (171 mg, 1,5 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto **225**. (Rendimiento 11 mg, 32 %).

RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 9,38 (s, 0,5H), 8,62 (s, 0,5H), 7,48 (d, $J = 12$ Hz, 0,5H), 7,40-7,21 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 12$ Hz, 0,5H), 6,22 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,5H), 6,03 (s, 0,5H), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,38-3,21 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,85 (m, 5H), 1,48-1,21 (m, 4H)

20 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{30}N_6O_3S$ requerido: 483,21. Encontrado 483,13
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,79, 98 %

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,79, 98 %

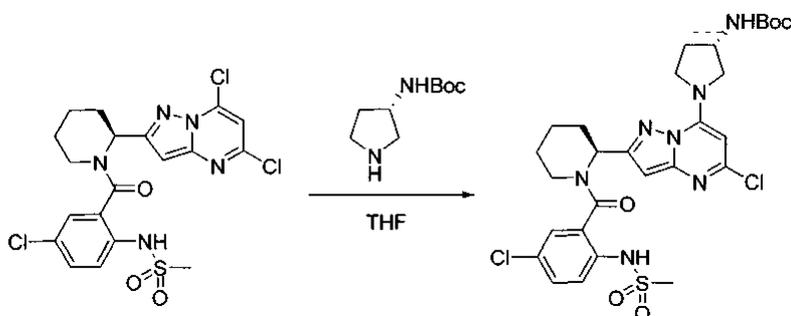
Compuesto 226

30 El intermedio **58** (80 mg, 0,21 mmol) se disolvió en dioxano (2 ml), y después se añadió HCl (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo se añadió a la solución de DMF (3 ml) de ácido 5-cloro-2-metanosulfonamidobenzoico (72 mg, 0,29 mmol), HATU (138 mg, 0,36 mmol). A la anterior mezcla de reacción se añadió trietilamina (0,1 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se interrumpió con salmuera (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). El disolvente orgánico se evaporó y se disolvió en THF (2 ml). Después, se añadió 1-boc-piperazina (18 mg, 0,09 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **226**. (Rendimiento 32 mg, 23 %).

35 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,79, 98 %

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,50 (s a, 1H), 7,28 (s a, 2H), 6,14 (s a, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,60-3,41 (m, 7H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,22 (s a, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,04-0,78 (m, 5H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₃₁H₄₀ClN₇O₅S requerido: 658,25. Encontrado 658,15
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,93, 98 %

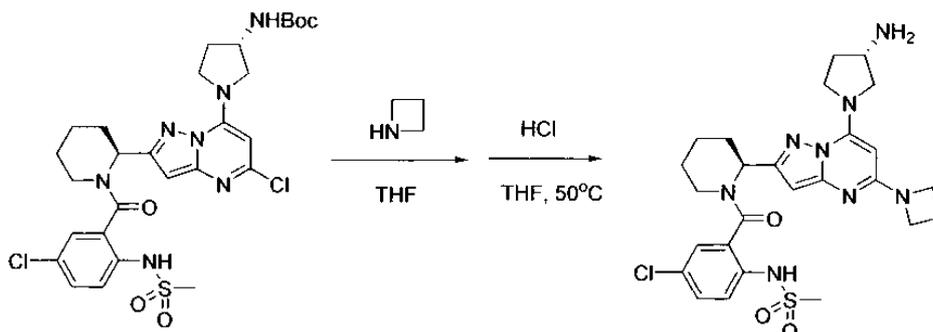
5

Intermedio 179

10 El intermedio **56** (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Después, se añadió (S)-3-(Boc-amino)pirrolidina (12 mg, 0,06 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con columna ultrarrápida combi flash para proporcionar el intermedio **179** (Rendimiento 35 mg, 90 %).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₈H₃₅Cl₂N₇O₅S requerido: 652,18. Encontrado 652,01

15 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,90, 98 %

Compuesto 227

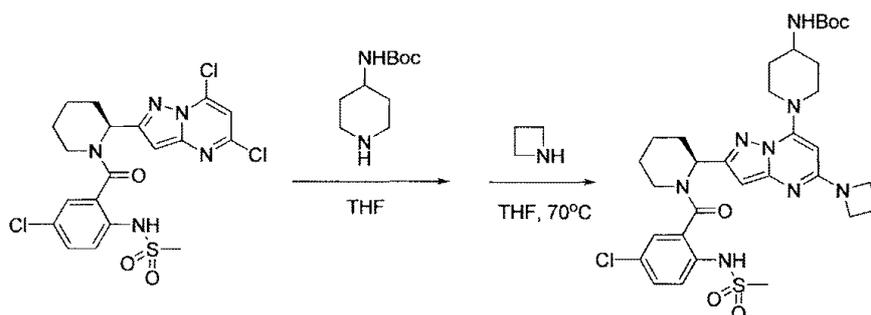
20 El intermedio **179** (25 mg, 0,04 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Después, se añadió azetidina (0,5 ml) a la solución anterior. La reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. A la solución anterior se le añadió HCl (0,5 ml), la mezcla de reacción se calentó a 50° durante 10 min. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **227**. (Rendimiento 17 mg, 17 %).

25 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,39-7,37 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,89-6,88 (m, 1H), 4,13-6,05 (m, 1H), 4,80-3,88 (m, 5H), 3,58-3,31 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,41-2,26 (m, 2H), 2,24-2,20(m, 2H), 1,88-1,68 (m, 4H), 1,68-1,48 (m, 6H).

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₃ClN₈O₃S requerido: 573,21. Encontrado 573,22

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,10, 98 %

30

Intermedio 180

El intermedio **56** (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Después, se añadió 4-(N-Boc-amino)piperidina (12 mg, 0,06 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió azetidina (0,5 ml) y se agitó durante una noche a TA. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con columna ultrarrápida combi para proporcionar el intermedio **180** (Rendimiento

5

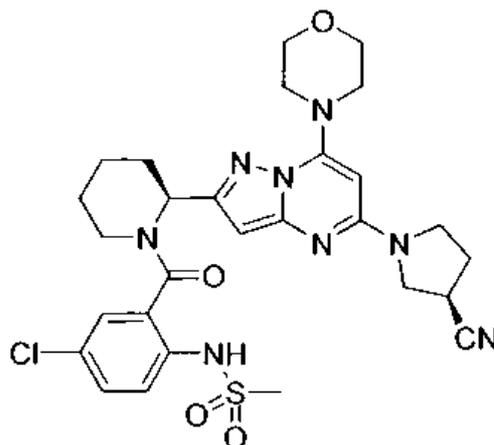
25 mg, 62 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{32}H_{43}ClN_8O_5S$ requerido: 687,28. Encontrado 687,17

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,78, 98 %

Compuesto 228

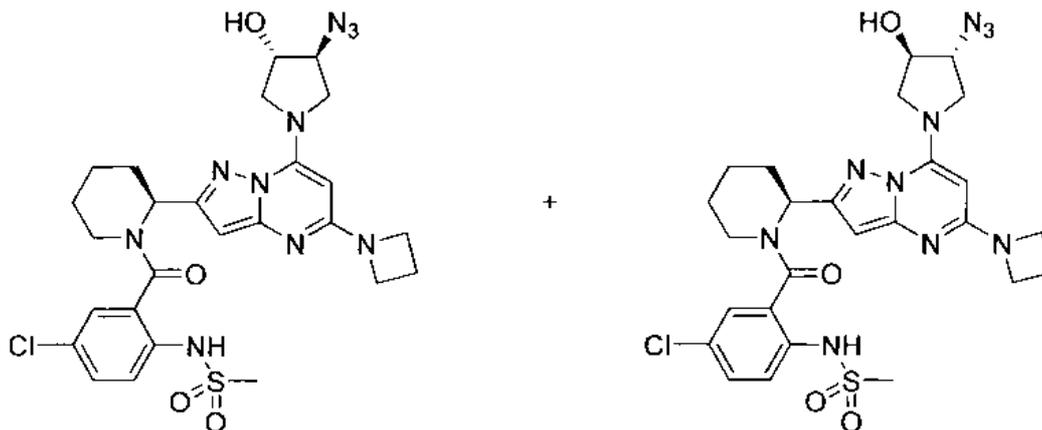
10



El compuesto del título **228** se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **224** partiendo del intermedio **66**.

15 RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,55 (s a, 2H), 7,31-7,20 (m, 2H), 6,24-6,13 (m, 1H), 3,94-3,60 (m, 6H), 3,29-3,14 (m, 3H), 2,97-2,85 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s a, 2H), 1,93 (s a, 2H), 1,68-1,42 (m, 5H)CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{33}ClN_8O_4S$ requerido: 613,20. Encontrado 613,18

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,55, 98 %

20 **Compuesto 229**

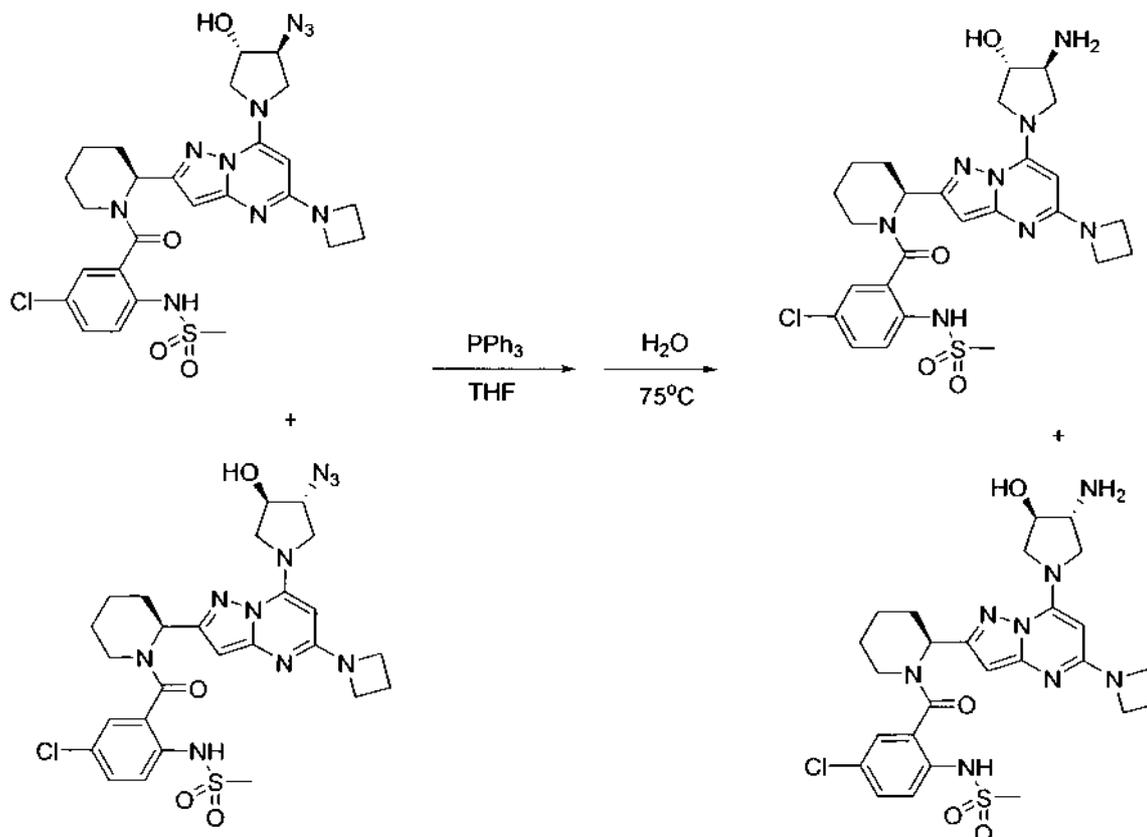
El compuesto del título **229** se preparó de manera análoga a como se describió para el intermedio **180** partiendo del intermedio **56** y el intermedio **147**. El intermedio **147** primero se BOC desprotegió como se describe en la preparación del compuesto **179**.

25

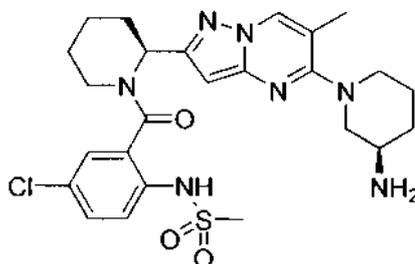
RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,85 (s a, 2H), 7,38-7,20 (m, 2H), 6,32-6,17 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 4H), 4,24-4,10 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s a, 2H), 1,98 (s a, 2H), 1,76-1,62 (m, 5H)CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{31}ClN_{10}O_4S$ requerido: 615,19. Encontrado 615,10

30

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,85, 98 %

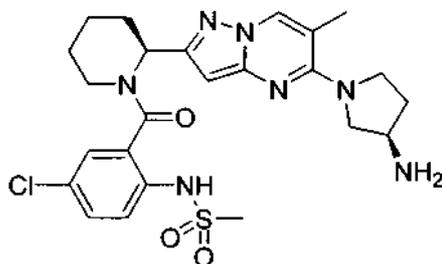
Compuesto 230

- 5 La mezcla del isómero del compuesto **229** (35 mg, 0,057 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Después, a la solución anterior se le añadió trifenil fosfina (22 mg, 0,085 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Después a la solución anterior se le añadió agua (1 ml) y se calentó a 75° durante una noche. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **230** en forma de una mezcla de isómeros trans. (Rendimiento 18,0 mg, 54 %).
- 10 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,83 (s a, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), 6,41-6,24 (m, 1H), 4,35-4,32 (m, 4H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,80-3,62 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,21 (s a, 2H), 1,90 (s a, 2H), 1,74-1,60 (m, 5H)
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ requerido: 589,20. Encontrado 589,18
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,07, 98 %

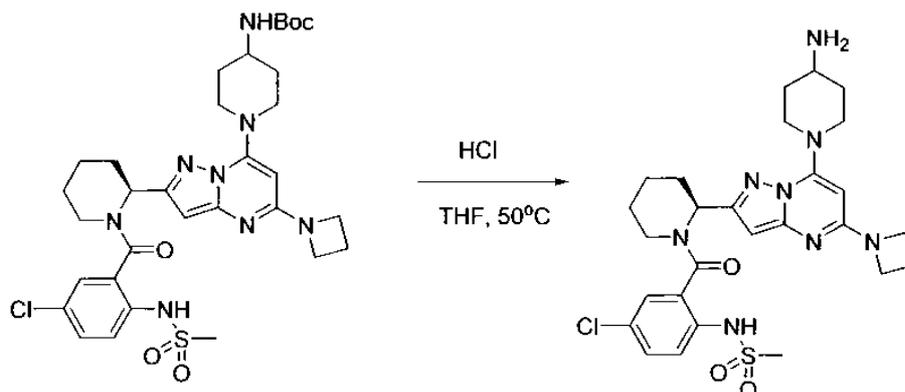
15 Compuesto 231

- 20 El compuesto del título **231** se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **220** a partir del intermedio **73** y de piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo disponible en el mercado.
 RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,82 (s a, 1H), 7,65-7,42 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,21-6,13 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 3H), 3,28-2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18-1,95 (m, 3H), 1,83-1,62 (m, 5H), 1,38-1,15 (m, 4H)
 CLEM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ requerido: 546,20. Encontrado 546,20
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,41,98 %

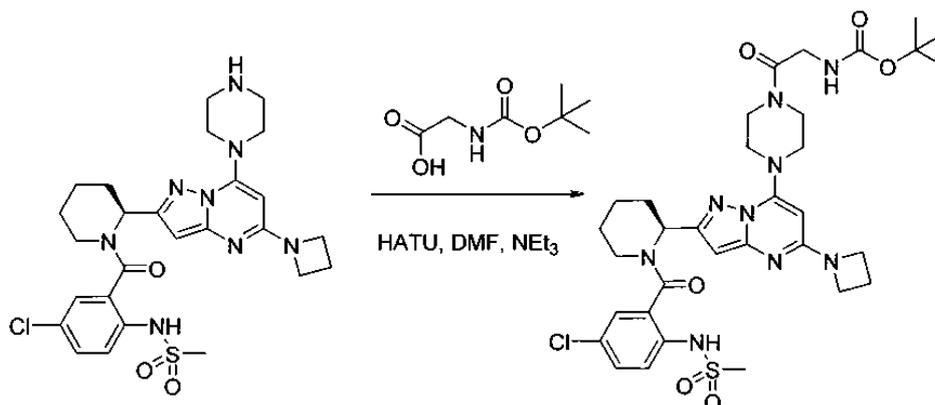
25

Compuesto 232

- 5 El compuesto del título **232** se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **231** partiendo del intermedio **73** y pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo.
 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H) 8,52 (s, 1H), 7,65-7,40 (m, 4H), 6,13 (s, 1H), 6,05-5,95 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,58 (s a, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,39-2,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 5H).
- 10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₃₀ClN₇O₃S requerido: 532,18. Encontrado 532,18
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,59, 98 %

Compuesto 233

- 15 El intermedio **180** (10 mg, 0,015 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Después, a la solución anterior se le añadió HCl (0,5 ml), la mezcla de reacción se calentó a 50° durante 10 min. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **233**. (Rendimiento 8,0 mg, 94 %).
- 20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,36-7,23 (m, 3H), 5,96-5,89 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,19 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 4,04-3,95 (m, 4H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 3H), 2,13 (s a, 1H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,60-1,38 (m, 6H).
- 25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₇H₃₅ClN₈O₃S requerido: 587,22. Encontrado 587,24
 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,07, 98 %

Intermedio 181

30

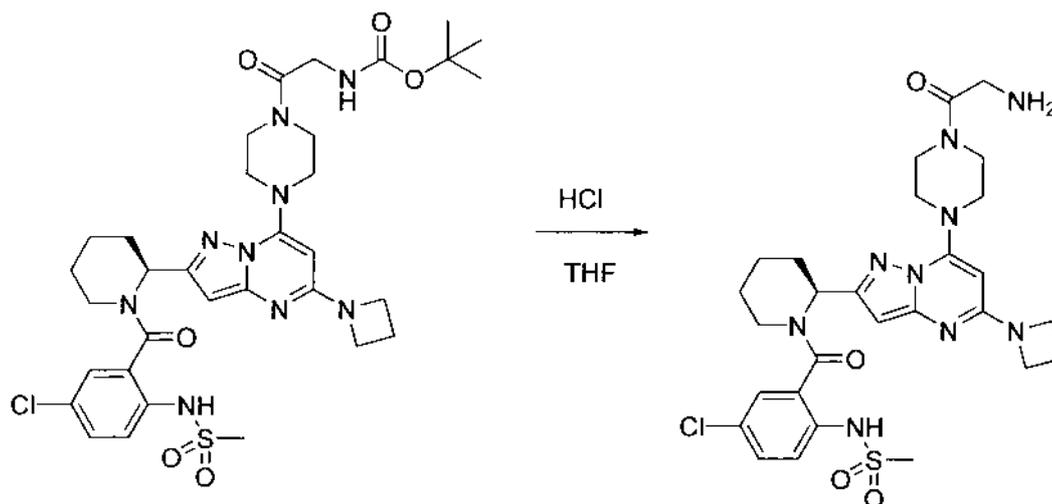
Se disolvieron ácido Boc-aminoacético (15 mg, 0,08 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el compuesto **45** (30 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (0,1 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio **181**.

5 (Rendimiento 16 mg, 42 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{20}H_{22}ClN_5O$ requerido: 729,29. Encontrado 729,17

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,86, 98 %

10 Compuesto 234



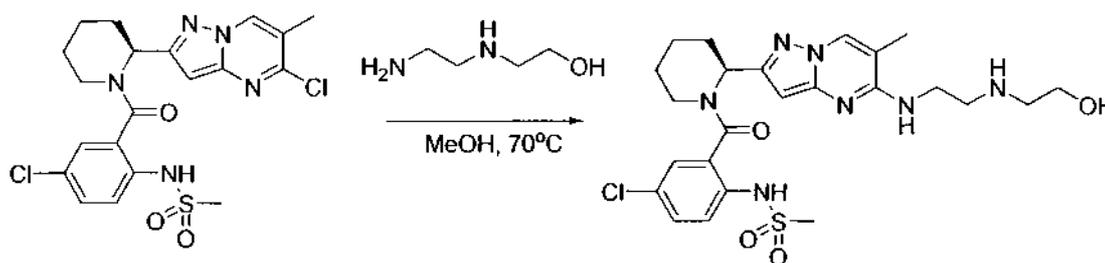
El intermedio **181** (10 mg, 0,014 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Después, a la solución anterior se le añadió HCl (0,5 ml), la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **234**. (Rendimiento 7,7 mg, 90 %).

15 RMN 1H (OD $_3$ OD, 400 MHz): δ 7,41-7,32 (m, 4H), 6,20-5,95 (m, 1H), 4,32 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 3,96-3,79 (m, 8H), 3,66 (s a, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,48 (s a, 2H), 2,25-1,91(m, 4H), 1,66-1,59 (m, 5H).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{37}ClN_8O_4S$ requerido: 629,23 Encontrado 629,18

20 HPLC Tr (min), % de pureza: 1,87, 98 %

25 Compuesto 235



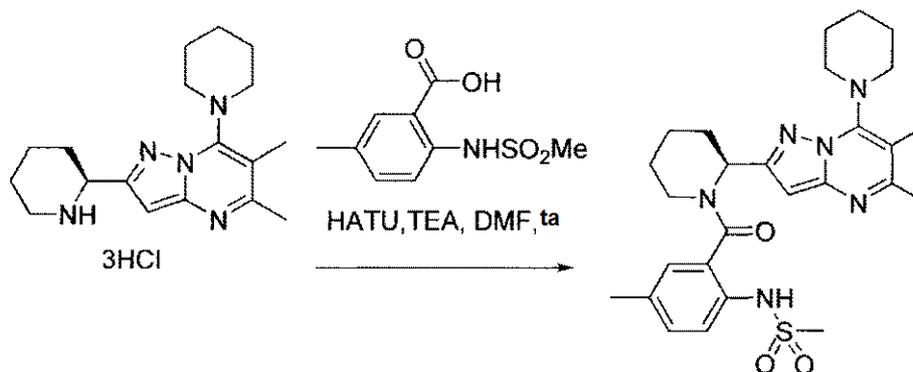
El intermedio **73** (50 mg, 0,1 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml). Después, se añadió 2-(2-aminoetilamino)etanol (11 mg, 0,11 mmol) a la solución anterior. La reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **235**. (Rendimiento 37 mg, 64 %).

30 RMN 1H (CD $_3$ OD, 400 MHz): δ 8,55-8,30 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 2H), 6,10-5,96 (m, 2H), 4,88-3,34 (m, 4H), 3,09-2,70 (m, 5H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,13-1,53 (m, 6H)

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{32}ClN_7O_4S$ requerido: 550,19. Encontrado 550,15

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,17, 98 %

35

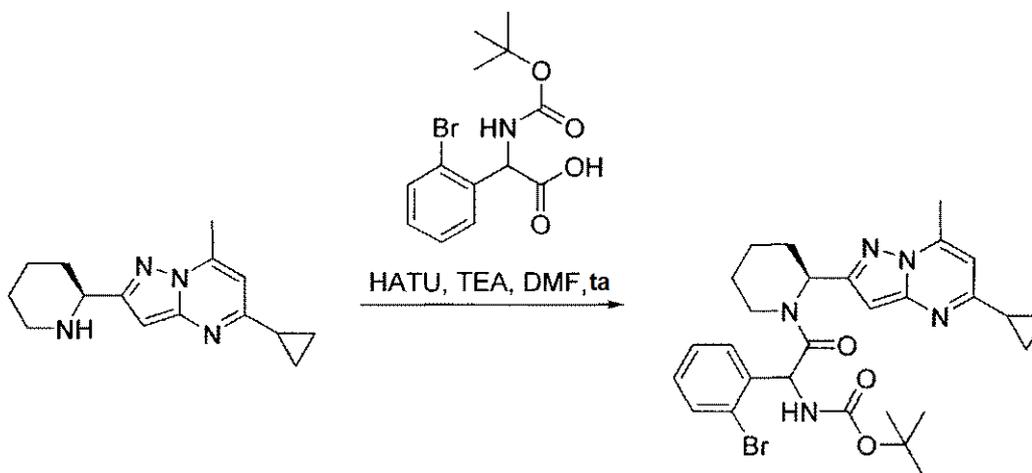
Compuesto 236

5 Se añadió HATU (81 mg, 0,213 mmol) a una solución de ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (42,3 mg, 0,184 mmol) en 4,5 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 45 min de agitación, se añadió el intermedio **81** (55 mg, 0,130 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,09 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Después, la mezcla se vertió en 50 ml de H₂O y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **236** (67,2 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato, después de la liofilización.

10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 7,32-7,16 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,91-4,65 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,63-1,40 (m, 5H).

15 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₇H₃₆N₆O₃S requerido: 525,26. Encontrado 525,41

HPLC Tr (min), % de pureza: 5,85, 99 %

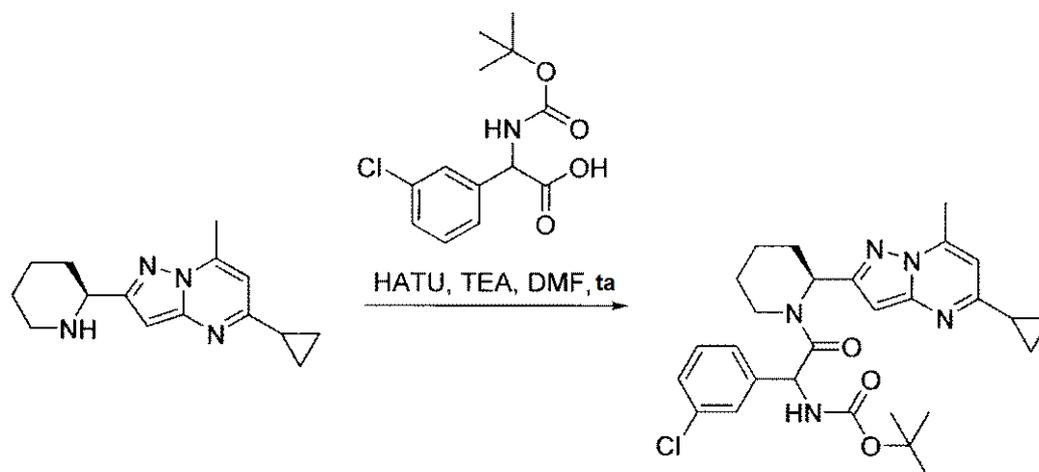
20 Compuesto 237

25 Se añadió HATU (85,8 mg, 0,226 mmol) a una solución de ácido 2-(2-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acético (97,8 mg, 0,296 mmol) en 3,0 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de dos horas de agitación, se añadió el intermedio **31** (75 mg, 0,228 mmol) seguido inmediatamente por trietilamina (0,11 ml, 0,798 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Después, la mezcla se añadió directamente a la purificación por HPLC prep (Acetonitrilo al 15-100 % (con ácido trifluoroacético al 0,1 %) en agua (con ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para producir el compuesto **237** (73 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino, sal ácido trifluoroacético, después de la liofilización.

30 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,77-1,42 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (m, 3H), 1,00 (m, 4H).

35 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₈H₃₄BrN₅O₃ requerido: 568,18. Encontrado 568,36.

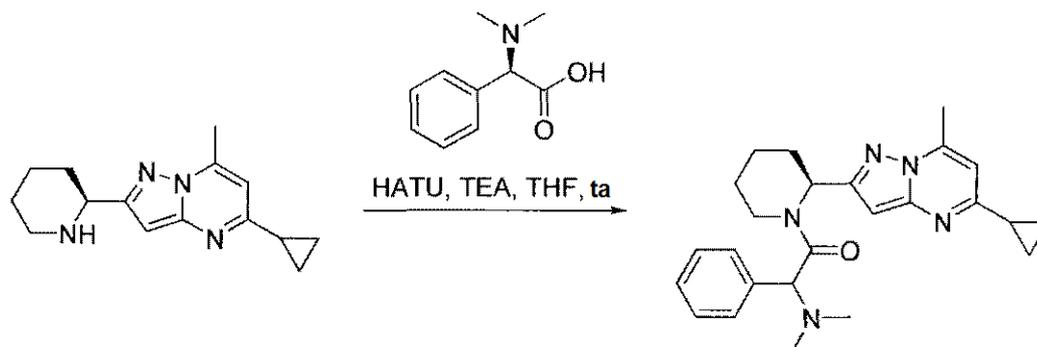
HPLC Tr (min), % de pureza: 7,95, 99 % en forma de una mezcla de dos diastereómeros.

Compuesto 238

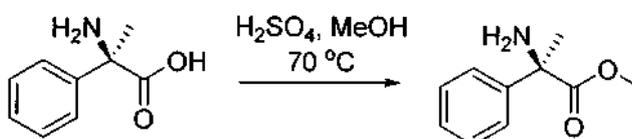
- 5 Siguiendo el procedimiento para el compuesto **237**, comenzando con ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(3-clorofenil)acético (56,6 mg, 0,198 mmol), se recuperó el compuesto **238** en forma de un sólido de color castaño (47 mg, 48 %), sal ácido trifluoroacético después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,51-7,34 (m, 4H), 6,85 (m, 1H), 6,03 (m, 0,5H), 5,89 (m, 0,5H), 5,78-5,57 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,63-1,40 (m, 2H), 1,37 (s, 9H),
 10 1,29-1,17 (m, 3H), 1,09-0,92 (m, 4H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₈H₃₄ClN₅O₃ requerido: 524,24. Encontrado 524,40.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 8,01,8,07, 99 % en forma de una mezcla de dos diastereómeros.

Compuesto 239

15



- 20 Siguiendo el procedimiento para el compuesto **237**, comenzando con ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético (35 mg, 0,195 mmol) y THF como disolvente, se recuperó el compuesto **239** en forma de un sólido de color blanco, sal ácido trifluoroacético, mezcla de diastereómeros (40 mg, 50 %), después de la liofilización.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 10,1 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 5H), 6,81 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,79-5,49 (m, 2H), 5,05 (m, 0,5H), 4,30 (m, 0,5H), 3,57 (m, 0,5H), 3,05 (m, 0,5H), 2,87 (m, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,31-2,20 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,55-1,13 (m, 4H), 1,03-0,75 (m, 4H).
 25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₅O requerido: 418,25. Encontrado 418,43.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,49, 98 % en forma de una mezcla de dos diastereómeros.

Intermedio 182

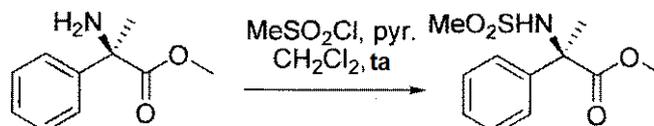
30

Una solución de ácido (R)-2-amino-2-fenilpropanoico (304 mg, 1,84 mmol) y 0,7 ml de H₂SO₄ concentrado en 6,5 ml de metanol anhidro se calentó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró metanol

a presión reducida. El residuo se recogió en 40 ml de agua y se añadió a un embudo de decantación. Se añadió lentamente carbonato sódico sólido hasta que cesó el desprendimiento de gas (pH 9-10). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de NaHCO₃ (ac.) sat. y 100 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **182** (225 mg, 68 %) en forma de un residuo oleoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 1,50 (s, 3H)

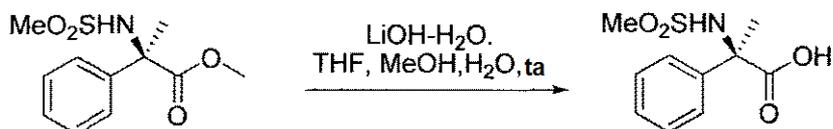
Intermedio 183



A una solución del intermedio **182** (225 mg, 1,25 mmol) y piridina (0,30 ml, 3,75 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se le añadió lentamente sulfonylcloruro de metano (0,15 ml, 1,91 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 30 ml de HCl 1 N (ac.). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (ac.) y después salmuera. Los materiales orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **183** (312 mg, 97 %) en forma de un residuo oleoso de color amarillo verdoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₁₁H₁₅NO₄S requerido: 258,08. Encontrado 258,31

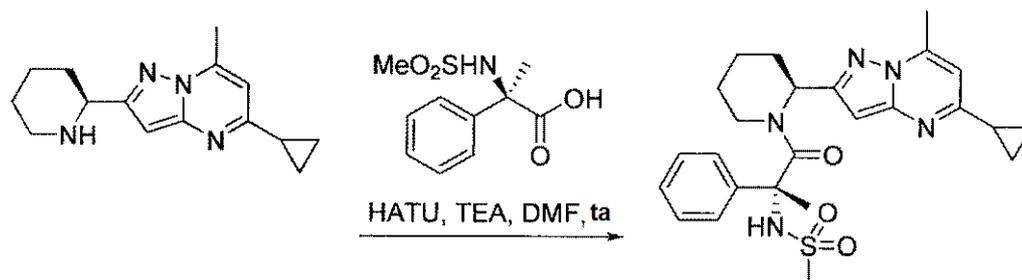
Intermedio 184



Se añadió monohidrato hidróxido de litio (507 mg, 12,1 mmol) a una solución del intermedio **183** (310 mg, 1,2 mmol) en 15 ml de THF:MeOH:H₂O 1:1:1 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se acidificó con 40 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron 100 ml de salmuera, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **184** en forma de un residuo oleoso (285 mg, 98 %).

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 13,1 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

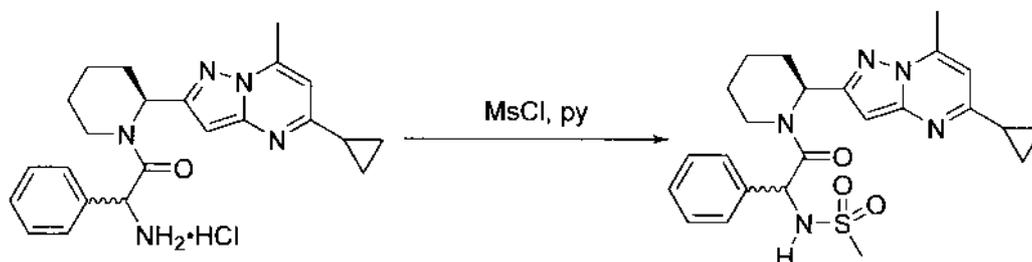
Compuesto 240



Siguiendo el procedimiento para el compuesto **237**, comenzando con una solución de DMF del **31** (0,1 M, 2 ml, 0,2 mmol), se recuperó el compuesto **240** en forma de un sólido de color blanquecino (6,2 mg, 7 %), sal ácido trifluoroacético, después de la liofilización.

CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₅O₃S requerido: 482,21. Encontrado 482,41.

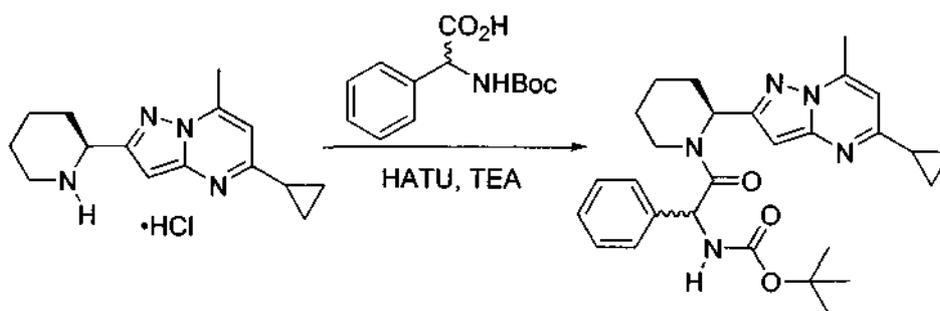
HPLC Tr (min), % de pureza: 7,16, 87 %.

Compuesto 241

- 5 Se trató el compuesto **243** (37 mg, 0,10 mmol) en piridina (1,5 ml) con cloruro de metanosulfonilo (200 μ l, 2,2 mmol) y se agitó durante 18 h. La mezcla se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **241** (35 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco:
 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz, datos para ambos isómeros): δ 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,65 (s a, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,54 (m 1H), 3,89 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (s, 3H),
 10 2,80 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,35 (m, 1H), 1,15 (m, 6H).
 CL-EM (ESI) m/z 468 [M + H]⁺, t_R = 2,54 min.
 HPLC t_R (isómero A): 4,52 min; t_R (isómero B): 4,58 min

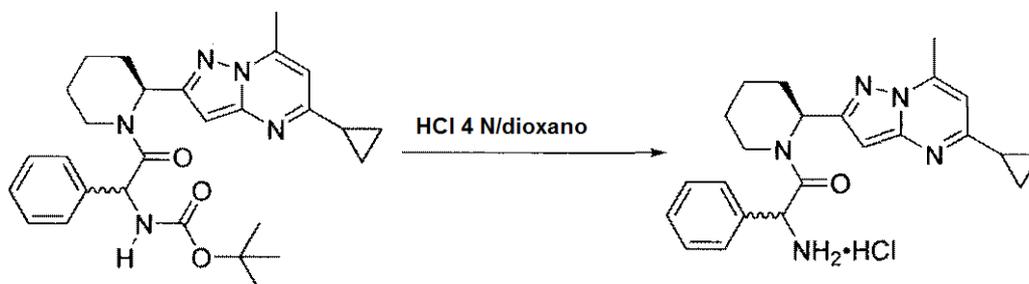
Compuesto 242

15



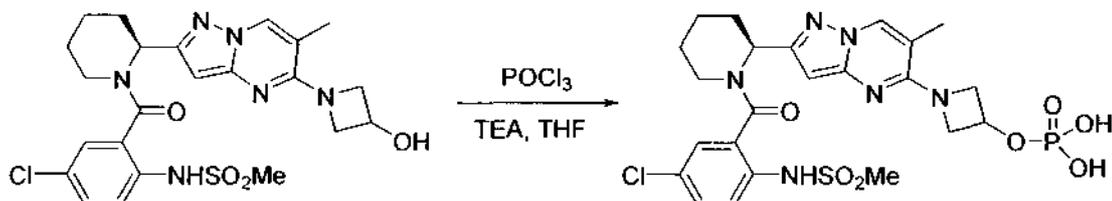
- Se agitaron *N*-Boc-DL-fenilglicina (49 mg, 0,20 mmol) y HATU (86 mg, 0,23 mmol) en DMF (5 ml) durante 1 h. Se añadieron el intermedio **31** (38 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (52 μ l, 0,38 mmol) y la solución se agitó durante 18 h. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y se secó (MgSO₄). La mezcla se trató en una columna Combiflash HP Gold de 12 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el
 20 Compuesto **242** (57 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco:
 CL-EM (ESI) m/z 490 [M + H]⁺, t_R = 2,88 min.
 HPLC t_R (isómero A): 5,37 min; t_R (isómero B): 5,45 min.

25

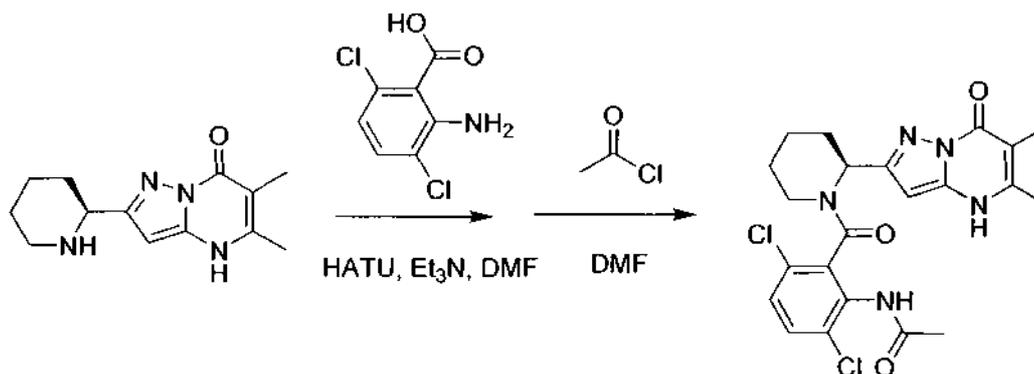
Compuesto 243

- 30 Se trató el compuesto **242** (53 mg, 0,11 mmol) con HCl 4 N/dioxano (3 ml) y se agitó durante 18 h para proporcionar el compuesto **243** (42 mg, >99 %) en forma de un sólido de color blanco:
 CL-EM (ESI) m/z 390 [M + H]⁺, t_R = 1,71 min.
 HPLC t_R 3,33 min (isómeros sin resolver).

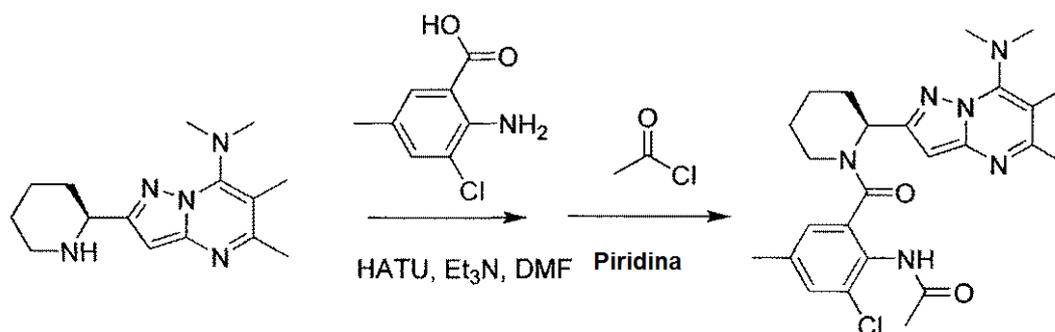
35

Compuesto 244

- 5 A una solución del compuesto **92** (300 mg, 0,578 mmol) en THF a 0 °C se le añadieron POCl₃ (500 mg, 3,27 mmol) y TEA (410 mg, 4,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se inactivó con un tampón de bicarbonato de trietilamonio (1 M). La mezcla se concentró y se purificó por HPLC para dar el compuesto **244** (370 mg, contenía aproximadamente 1 equiv. de TFA, 90 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (s a), 8,72 (s), 8,53 (s), 7,62 (d, J = 8 Hz), 7,36 (d, J = 8 Hz), 7,3 (s), 7,26 (s), 6,27 (s), 6,09 (s), 5,23(s a), 5,06 (s a), 4,81 (s a), 3,33 (m), 3,13 (m), 3,03 (s), 2,91 (s), 2,28 (s), 1,98 (m), 1,71 (m), 1,54 (m), 1,31 (m).
- RMN ³¹P (400 MHz, CDCl₃): δ - 2,198. EM = 519,2 (M-fosfato) (627,2, cuando se inactivó con MeOH para dar el éster metílico, ES = 627,2 (M+1), 625,2 (M-1)), t_R = 2,93 min (3,17 min para SM).

Compuesto 245

- 20 El intermedio **6** (50 mg, 0,156 mmol), HATU (76 mg, 0,203 mmol), ácido 2-amino-3,6-diclorobenzoico (39 mg, 0,187 mmol) y trietilamina (0,1 ml) en DMF anhidra (1 ml). Después de 1 hora, se añadió resina MP-Carbonato (100 mg) a la solución anterior y el vial de reacción se pasó en un agitador durante una noche. La mezcla de reacción se filtró después y se añadió cloruro de acetilo (14,6 mg, 0,187 mmol). La reacción se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC prep para proporcionar el compuesto n. (Rendimiento 34 mg, 35 %).
- 25 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₃Cl₂N₅O₃ requerido: 476,12. Encontrado 476,15
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,19, 98 %

Compuesto 246

- 30 Se disolvieron ácido 2-amino-5-metil-3-clorobenzoico (20 mg, 0,069 mmol), HATU (53 mg, 0,087 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de la activación durante 1 hora, a la solución anterior se le añadieron el intermedio **82** (sal bis-HCl, 32 mg, 0,058 mmol) y trietilamina (0,1 ml). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en piridina (1 ml). A la solución anterior se le añadió cloruro de acetilo (5,4 mg, 0,070 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 h. Los disolventes se retiraron
- 35

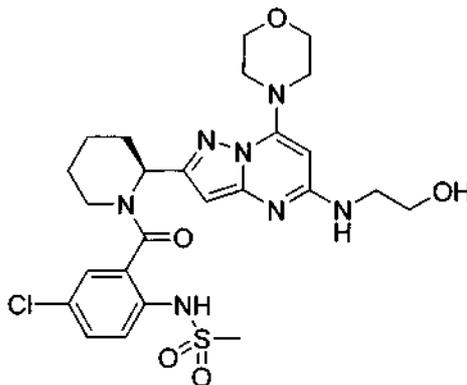
por evaporación rotatoria y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto **246**. (Rendimiento 18 mg, 51 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{31}N_6O_2$ requerido: 483,22. Encontrado 483,14

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,93, 98 %

5

Compuesto 247

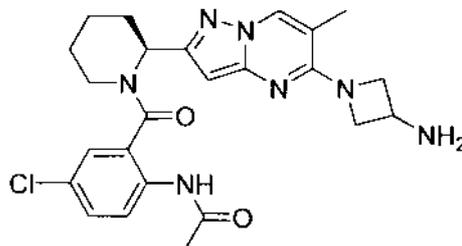


10 El compuesto del título **247** se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **67** a partir del intermedio **56**.

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}N_7O_5S$ requerido: 578,19. Encontrado 578,24

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,24, 98 %

15 **Compuesto 248**



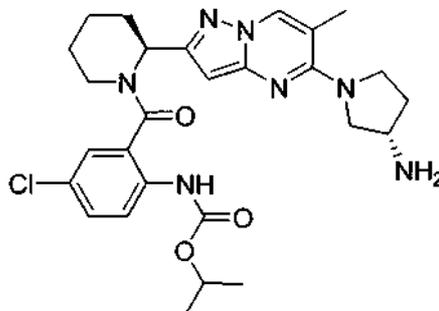
20 El compuesto del título **248** se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **227** a partir del intermedio **176**.

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}N_7O_2$ requerido: 482,20. Encontrado 482,24

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,35, 98 %

Compuesto 249

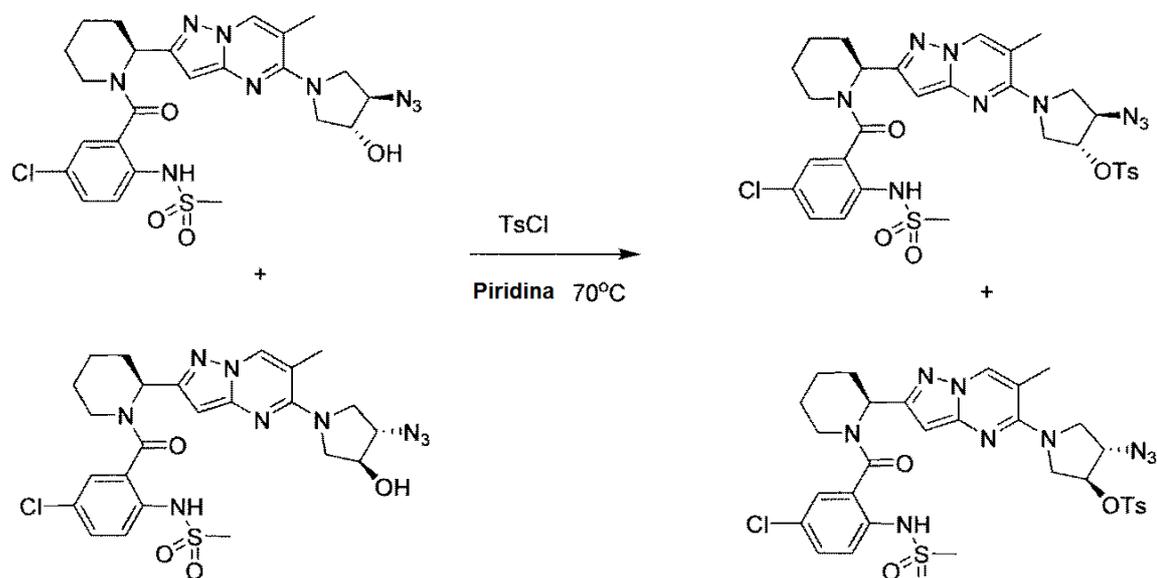
25



El compuesto del título **249** se preparó de manera análoga a como se describió para el compuesto **220** partiendo del intermedio **171**.

30 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{34}N_7O_3$ requerido: 540,24. Encontrado 540,31

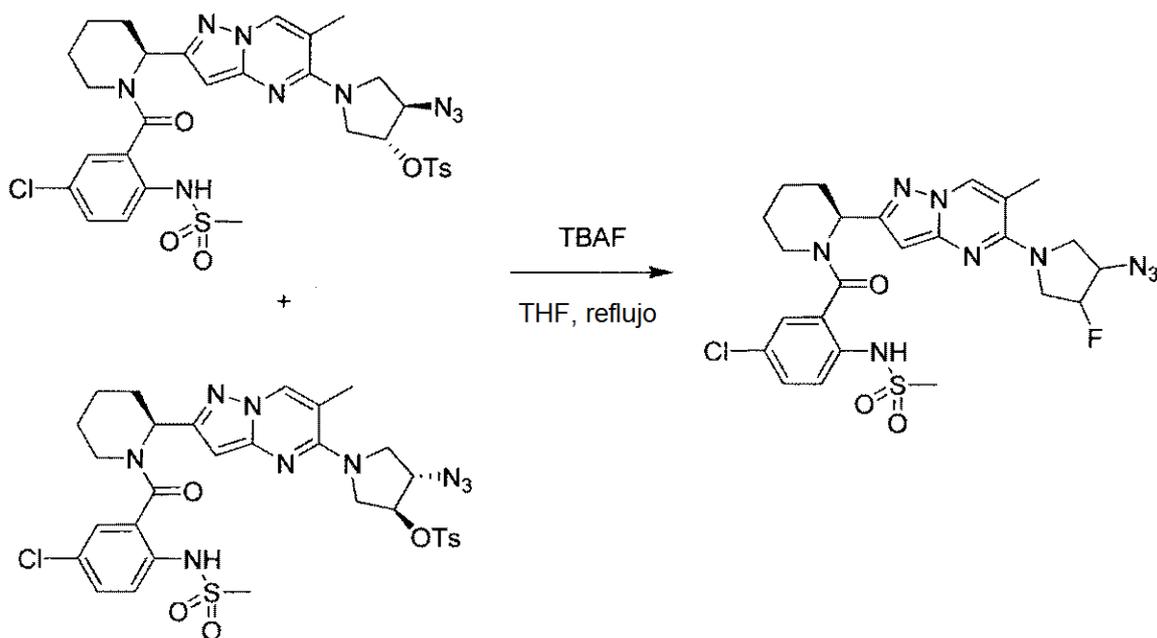
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,68, 98 %

Intermedio 185

- 5 Se disolvió el compuesto **182** (64 mg, 0,11 mmol) se disolvió en piridina (2 ml). Después, se añadió cloruro de tosilo (690 mg, 3,6 mmol) a la solución anterior. La reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con columna ultrarrápida combi para proporcionar el intermedio **185** en forma de una mezcla de isómeros (Rendimiento 30 mg, 37 %).

CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{31}H_{34}ClN_9O_6S_2$ requerido: 728,18. Encontrado 728,13

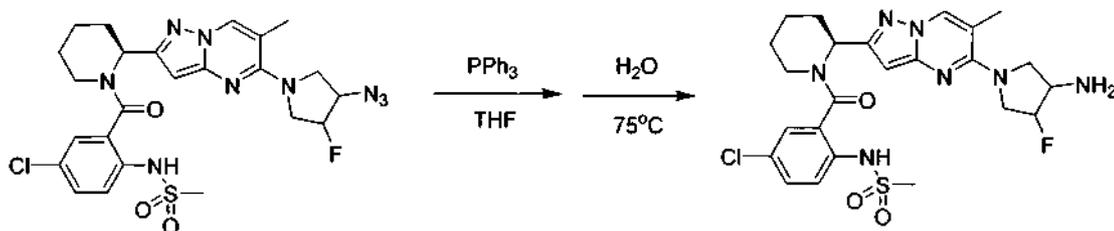
- 10 HPLC Tr (min), % de pureza: 2,88, 98 %

Intermedio 186

- 15 El intermedio **185** (30 mg, 0,04 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Después, se añadió TBAF 1,0 M en THF (0,25 ml) a la solución anterior. La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml), los disolventes orgánicos se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con columna ultrarrápida combi para proporcionar el intermedio **186**. (Rendimiento 5 mg, 21 %).

- 20 CLEM m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}ClFN_9O_3S_2$ requerido: 576,16. Encontrado 576,13

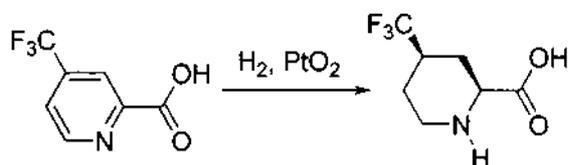
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,85, 98 %

Compuesto 250

5 El intermedio **186** (5 mg, 0,009 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Después, se añadió trifenil fosfina (3,4 mg, 0,013 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó a TA durante una noche. Después, se añadió H₂O (1 ml) a la solución anterior y se calentó a 75° durante una noche. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con HPLC prep para proporcionar el compuesto **250**. (Rendimiento 1 mg, 21 %).

10 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₉ClFN₇O₃S₂ requerido: 550,17. Encontrado 550,26

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,52, 98 %

(±)-cis Intermedio 187

15

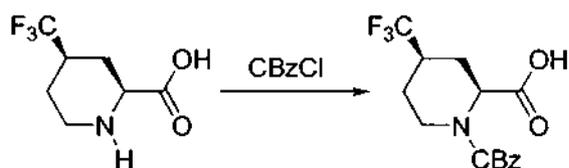
Se trató ácido 4-trifluorometilpicolinico (4,5 g, 23,5 mmol) en EtOH/H₂O (1:1, 80 ml) con PtO₂ (2 g) y se colocó en H₂ (0,41 MPa (60 psi)). La mezcla se agitó durante 72 h, después se filtró sobre Celite. El Celite se lavó con H₂O (3 10 ml) y EtOH (3 10 ml). La solución se concentró para proporcionar el (±)-intermedio **187** (4,6 g) que se usó sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 3,50 (m, 3H), 3,05 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,53 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,07 (d, *J* = 18,8 Hz), 1,75 (m, 2H).

RMN ¹⁹F (CD₃OD, 377 MHz): δ -76,1.

(±)-cis Intermedio 188

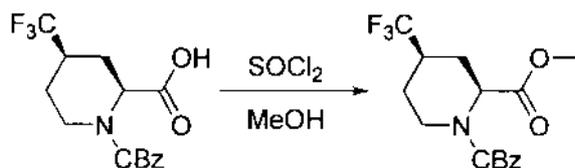
25



30 Se trató el (±)-intermedio **187** (4,6 g, 23,5 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se trató con NaOH 1 N (70 ml) y CbzCl (5,0 ml, 35,3 mmol). La solución se agitó durante 18 h, después se concentró y se suspendió en EtOAc (100 ml). La solución se acidificó con HCl 1 N después se secó (MgSO₄) para proporcionar el (±)-intermedio **188** que se usó sin purificación adicional.

(±)-cis Intermedio 189

35

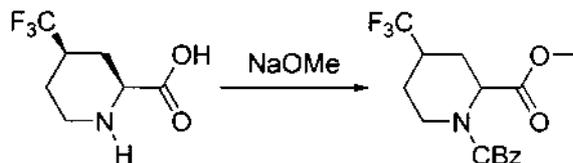


40 Se trató el (±)-intermedio **188** (7,8 g, 23,5 mmol) en MeOH (100 ml) con SOCl₂ (4,3 ml, 58,8 mmol) a 0 °C y se agitó durante 18 h con calentamiento a temperatura ambiente. La solución se concentró, después se trató en una columna Combiflash HP Gold de 120 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el (±)-intermedio **189** (6,1 g, 75 % durante 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,35 (m 5H), 5,15 (m, 2H), 4,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (m a, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

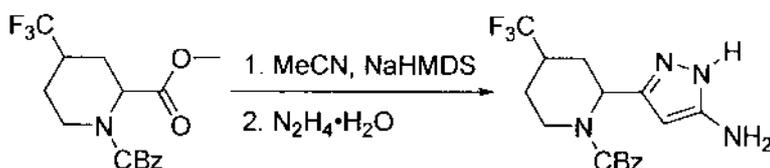
RMN ¹⁹F (CD₃OD, 377 MHz): δ -72,4.

CL-EM (ESI) *m/z* 346 [M + H]⁺, t_R = 2,53 min.

(±)-cis/(±)-trans Intermedio 190

- 5 Se trató el (±)-intermedio **189** (6,1 g, 17,6 mmol) en MeOH (100 ml) con NaOMe (400 μ l) y se agitó durante 4 días. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 50 ml) y NaCl saturado (50 ml). La solución se secó (MgSO_4) y después se trató en una columna Combiflash HP Gold de 120 g de SiO_2 (gradiente de EtOAc al 0-50 %-hexanos) para proporcionar una mezcla (±)-cis/(±)-trans del intermedio **190** (5,2 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

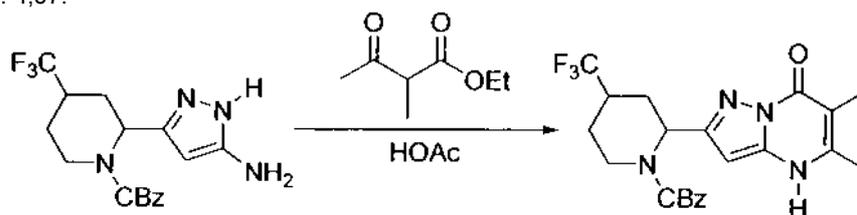
10

(±)-Intermedio 191

- 15 Se enfrió MeCN (2,4 ml, 45 mmol) en THF (20 ml) a -78°C y se trató gota a gota con NaHMDS (1,0 M en THF, 30 ml, 30 mmol) durante 30 min. La solución se calentó a -45°C y se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota el intermedio (±)-cis/(±)-trans **190** (5,2 g, 15 mmol) en THF (20 ml) durante 30 min. La solución se calentó a -45°C y se agitó durante 3 h. La solución se trató con AcOH (5,1 ml, 90 mmol) en THF (20 ml) y se calentó. La solución se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaCl saturado (2 50 ml). La solución se secó (MgSO_4) y se concentró. El sólido se disolvió en EtOH (50 ml) y se trató con $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{HOAc}$ (1,66 g, 18 mmol) y se calentó a 100°C durante 18 h. La solución se concentró y se trató en una columna Combiflash HP Gold de 120 g de SiO_2 (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el (±)-isómero A (2,8 g, 51 %) que eluyó más rápido en forma de un sólido de color blanco y el (±)-isómero B (0,96 g, 17 %) que eluyó más lento en forma de un sólido de color blanco (datos para (±)-isómero A):

25

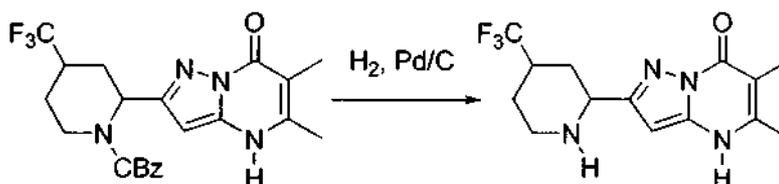
CL-EM (ESI) m/z 369 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,22$ min.
HPLC t_R (min): 4,07.



- 30 El (±)-isómero A de la separación anterior (2,8 g, 7,6 mmol) en EtOH (70 ml) se trató con 2-metilacetoacetato de etilo (3,3 ml, 23 mmol) y HOAc (4,4 ml, 76 mmol) se agitó a 80°C durante 18 h. La solución se concentró y se trató en una columna Combiflash HP Gold de 120 g de SiO_2 (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar (±)-intermedio **191** (2,7 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco:

CL-EM (ESI) m/z 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,34$ min.

35 HPLC t_R (min): 4,76.

(±)-Intermedio 192

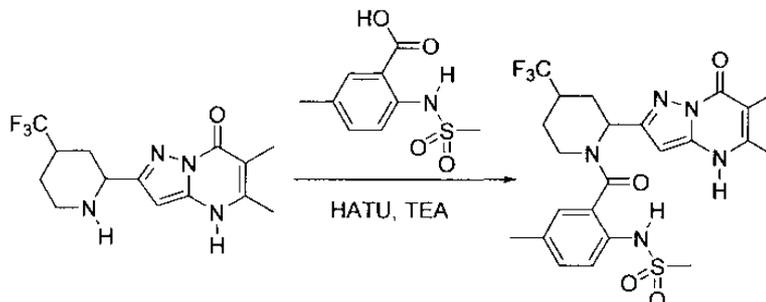
40

- Se trató el (±)-intermedio **191** (390 mg, 0,87 mmol) en EtOH (10 ml) con Pd al 10 %/C (40 mg) y se colocó en una atmósfera de H_2 . La mezcla se agita durante 18 h, después se filtró y se concentró para proporcionar el (±)-intermedio **192** en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional:

CL-EM (ESI) m/z 315 $[M + H]^+$, $t_R = 1,29$ min.
HPLC t_R (min): 2,73.

(±)-Compuesto 251

5



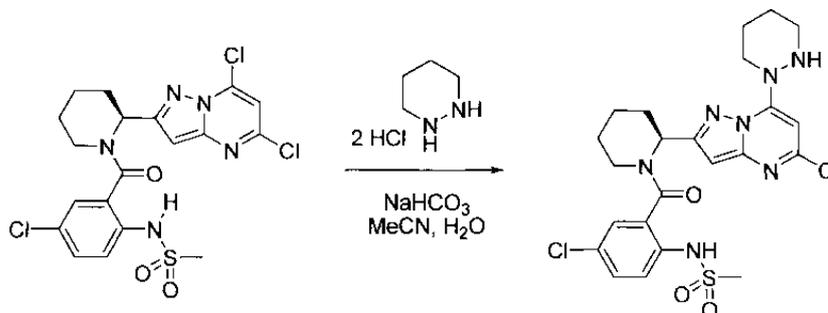
Se trató ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (90 mg, 0,37 mmol) en DMF (1,5 ml) con HATU (165 mg, 0,43 mmol) y se agitó durante 2 h. La solución se trató con el intermedio **192** (91 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,5 ml) y *N*-metilmorfolina (125 μ l, 0,87 mmol) y se agitó durante 18 h. La solución se concentró y se trató en RP-HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el (±)-compuesto **251** (14 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco:

RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,30 (m, 3H), 6,25 (m, 1H), 6,13 (m a, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,25 (s a, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,75 (m, 2H).

RMN ^{19}F (CD_3OD , 377 MHz): δ -76.

CL-EM (ESI) m/z 524 $[M - H]^+$, $t_R = 2,01$ min.

HPLC t_R : 4,17 min.

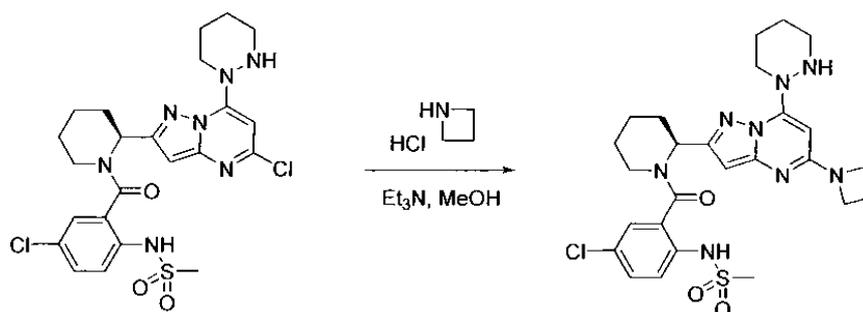
20 Intermedio 193

Se añadieron diclorhidrato de hexahidropiridazina (15,9 mg, 0,10 mmol) y bicarbonato sódico (16,8 mg, 0,20 mmol) a una solución del intermedio **56** (50 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (0,50 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **193** (52 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

CLEM (ESI) m/z 552,40 $[M + H]^+$, $t_R = 2,99$ min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 4,93, 99 %.

$R = 0,68$ (EtOAc).

Compuesto 252

35

A una solución del intermedio **193** (52,0 mg, 0,09 mmol) en MeOH (1,90 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (88,0 mg, 0,94 mmol) y trietilamina (262 μ l, 1,88 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 25 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **252** (12,0 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

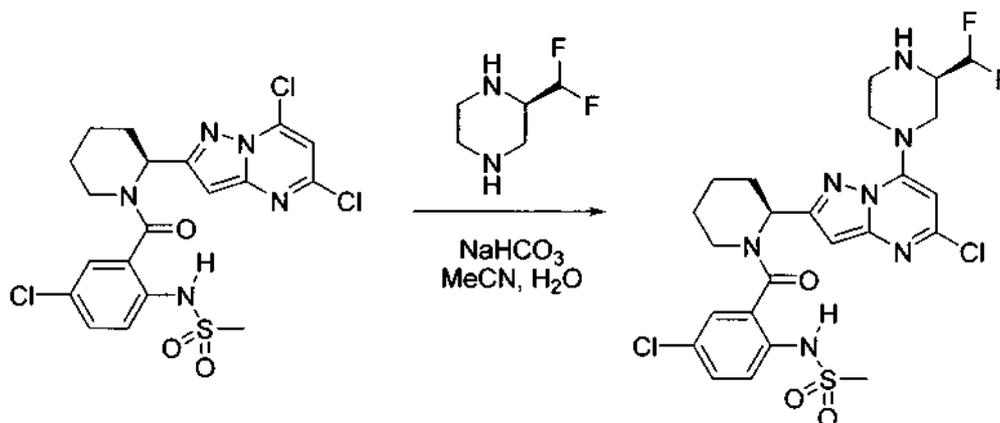
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,48 (s a, 2H), 7,35 (s a, 1H), 6,18 (s a, 1H), 6,03 (s a, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,74 (s a, 2H), 4,30 (t, $J = 7,7$ Hz, 4H), 3,48 (s a, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 5H), 2,54 (quint, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,28-1,98 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,82-1,49 (m, 5H).

CLEM (ESI) m/z 574,46 [M + H]⁺, $t_R = 2,18$ min.

HPLC t_R (min), % de pureza: 3,80, 99 %.

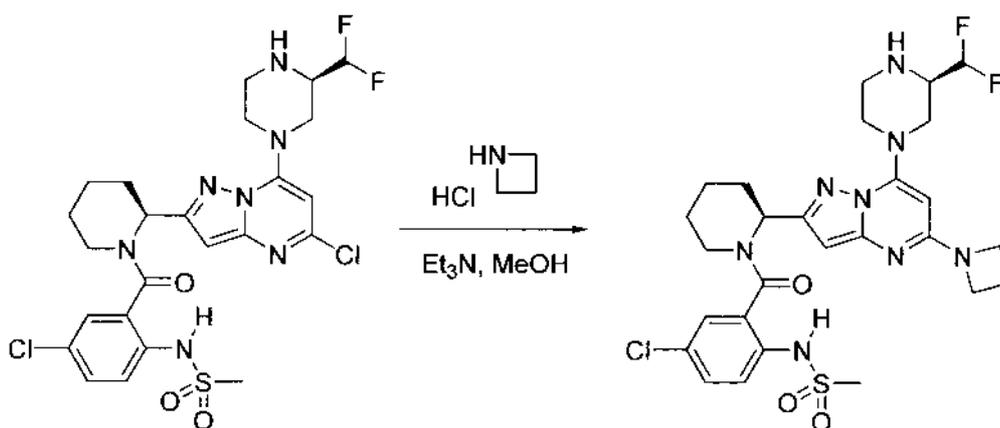
$R = 0,50$ (metanol al 10 %/CH₂Cl₂).

Intermedio 194



Se añadieron (R)-2-(difluorometil)piperazina (véase el documento WO2004/112793 A1 para síntesis, 19,0 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato sódico (20,0 mg, 0,24 mmol) a una solución del intermedio **56** (60 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,60 ml) y agua (0,60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 17 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el intermedio **194** (70,0 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato. CLEM (ESI) m/z 602,28 [M + H]⁺, $t_R = 2,41$ min.

Compuesto 253

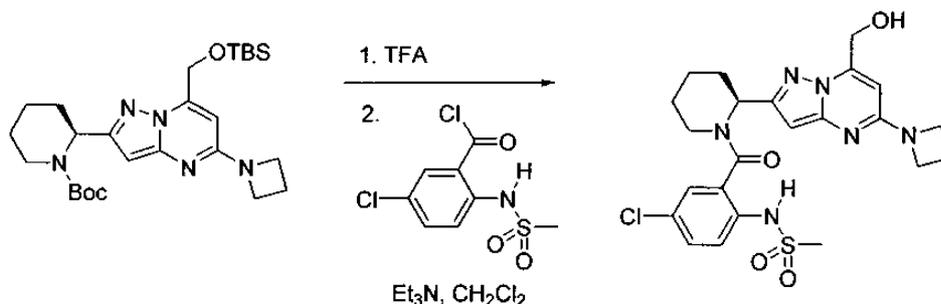


A una solución del intermedio **194** (70 mg, 0,1 mmol) en MeOH (0,60 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (56,0 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,20 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **253** (18,5 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco, sal trifluoroacetato.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,49 (s a, 2H), 7,42 (s a, 1H), 6,48-6,25 (m, 1H), 6,22-5,92 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,62-4,40 (m, 2H), 4,35 (s a, 4H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,69-3,34 (m, 7H), 3,01 (s, 3H), 2,56 (quint, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,46-2,05 (m, 2H), 1,85-1,50 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 623,36 $[M + H]^+$, $t_R = 2,05$ min.
 HPLC t_R (min), % de pureza: 2,73, 99 %.
 $R = 0,55$ (metanol al 10 %/ CH_2Cl_2).

5 Compuesto 254

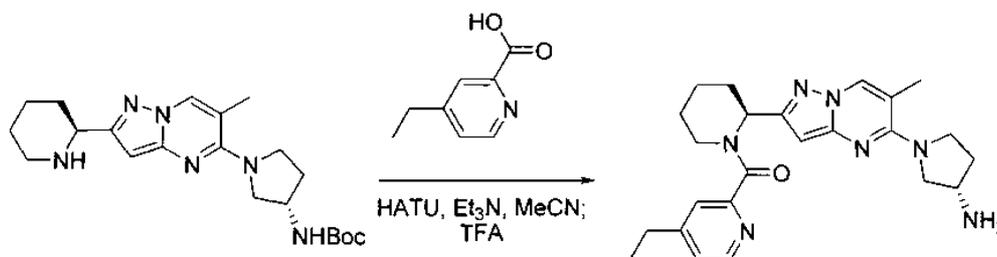


Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (4 ml) al intermedio **197** (340 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (5,65 ml) y se añadió trietilamina (330 μ l, 2,37 mmol) seguido de 5-cloro-2-(metilsulfonamido)cloruro de benzoilo (303 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 6 h, momento en el cual la mezcla de reacción se purificó directamente a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (40 g de SiO_2 , Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto **254** (171 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,63-7,33 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 6,15-5,90 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,08 (d a, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 3,45 (s a, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,44 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,37-2,15 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,80-1,49 (m, 4H).

CLEM (ESI) m/z 519,36 $[M + H]^+$, $t_R = 2,51$ min.
 HPLC t_R (min), % de pureza: 3,16, 99 %.
 $R = 0,50$ (EtOAc).

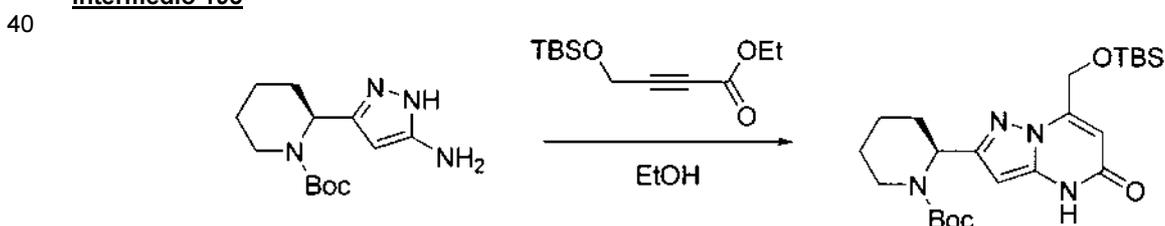
Compuesto 255



Se añadió HATU (19,0 mg, 50,0 μ mol) a una solución de ácido 4-etilpicolínico (9,4 mg, 50 μ mol) en acetonitrilo (250 μ l), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió el intermedio **130** (20,0 mg, 50,0 μ mol) seguido de la adición de trietilamina (10 μ l, 75 μ mol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió ácido trifluoroacético (250 μ l) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-100 %/ H_2O , modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **255** (22 mg, 81 %) en forma de un sólido de color castaño sal trifluoroacetato.

CLEM (ESI) m/z 409,38 $[M + H]^+$, $t_R = 1,68$ min.
 HPLC t_R (min), % de pureza: 2,27, 94 %.
 $R = 0,10$ (metanol al 20 %/ CH_2Cl_2).

Intermedio 195



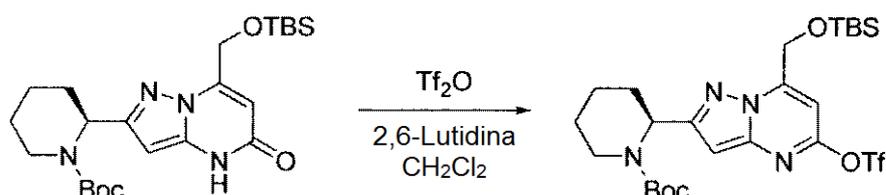
Se añadió 4-(*tert*-butildimetilsililo)but-2-inoato de etilo (Koppisch, A. T.; Blagg, B. S. J.; Poulter, C. D. Org. Lett. 2000, 2, 215-217., 500 mg, 2,19 mmol) a una solución del intermedio **4** (549 mg, 1,82 mmol) en etanol (9,10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 20 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml).

5 Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (24 g de SiO₂, Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **195** (520 mg, 62 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

CLEM (ESI) *m/z* 463,33 [M + H]⁺, t_R = 2,76 min.

10 R = 0,20 (EtOAc al 50 % /hexanos).

Intermedio 196



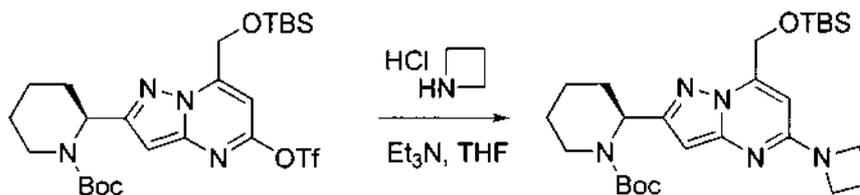
15 Se añadió lentamente trifluorometanosulfónico (228 µl, 1,36 mmol) a una solución del intermedio **195** (522 mg, 1,13 mmol) y 2,6-lutidina (262 µl, 2,26 mmol) en diclorometano (5,65 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **196** (680 mg, >100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

CLEM (ESI) *m/z* 595,41 [M + H]⁺, t_R = 3,50 min.

20 R = 0,55 (EtOAc al 25 %/hexanos).

25

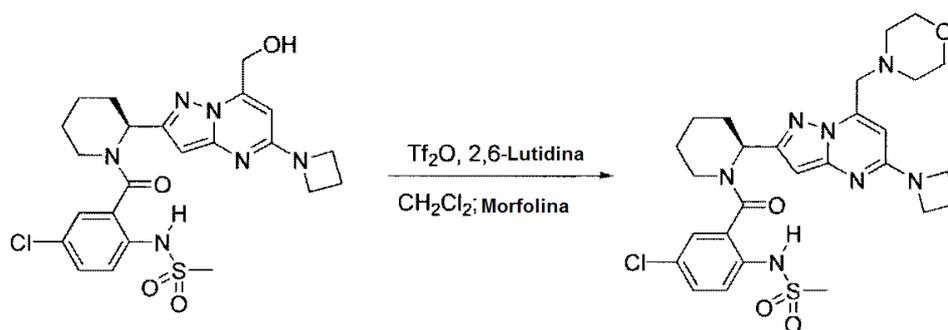
Intermedio 197



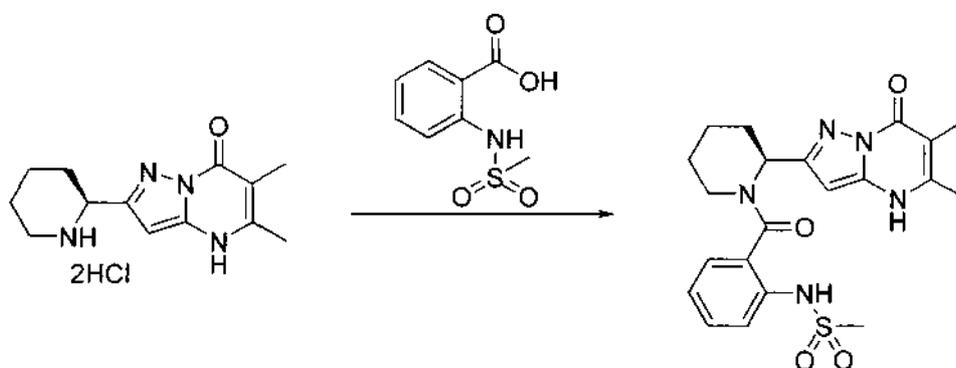
30 A una solución del intermedio **196** (680 mg, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano (5,65 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidina (528 mg, 5,65 mmol) y trietilamina (1,57 ml, 11,3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO₂ (24 g de SiO₂, Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el intermedio **197** (340 mg, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

CLEM (ESI) *m/z* 502,5 [M + H]⁺, t_R = 3,47 min.

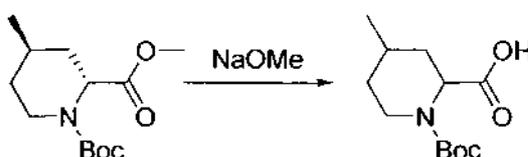
40

Compuesto 256

- 5 Se añadió lentamente trifluorometanosulfónico anhídrido (18 μ l, 0,11 mmol) a una solución del compuesto **254** (56 mg, 0,11 mmol) y 2,6-lutidina (25 μ l, 0,22 mmol) en diclorometano (0,54 ml) a -78 $^{\circ}$ C en una atmósfera de argón. Después de 30 min, morfolina (94 μ l, 1,10 mmol) se añadió y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó a través de cromatografía
- 10 en columna sobre SiO₂ (40 g de SiO₂, Columna Combiflash HP Gold, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para proporcionar el compuesto **256** (17,5 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.
 RMN ¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,87 (s a, 1H), 7,65-7,38 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,96 (s a, 1H), 4,13 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,70 (s a, 4H), 3,55-3,35 (m, 1H), 2,94 (s a, 3H), 2,64 (s a, 4H), 2,39 (quint, J = 7,5 Hz, 2H), 2,32-2,08 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,76-1,45 (m, 4H).
 CLEM (ESI) *m/z* 588,35 [M + H]⁺, t_R = 2,08 min.
- 15 HPLC t_R (min), % de pureza: 3,12, 99 %.
 R = 0,20 (EtOAc).

Compuesto 257

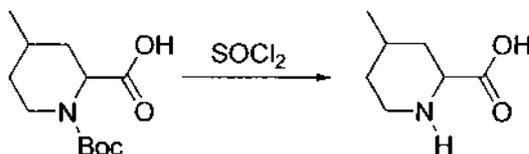
- 20 El intermedio **6** (50 mg) se suspendió en DMF (2 ml). Se añadieron dos gotas de bis(trimetilsilil)acetamida y se obtuvo una solución transparente. Una solución de la sulfonamida del ácido (90 mg) y HATU (152 mg) en DMF (2 ml) se añadió y el pH se ajustó a >9 con Et₃N. Esta solución se agitó durante 2 h, los materiales volátiles se retiraron y se purificaron por HPLC preparativa (MeCN al 5-100%/H₂O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **257** (22 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro sal trifluoroacetato.
- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,0 (s, a, 1H), 7,67-21 (m, 5H), 6,1 (s, 0,5H), 5,75 (s, 0,5H), 3,4-3,2 (3H), 2,2 (s, 3H), 2,05-1,2 (m, 12H).
 CLEM *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₅N₅O₄S requerido: 443,16. Encontrado 444,04
- 30 HPLC t_R (min), % de pureza: 2,198, 99 %.

(±)-cis/(±)-trans Intermedio 198

- 35 Se trató el material de partida (J&W Pharmlab LLC, 9,0 g, 37 mmol) en MeOH (40 ml) con NaOMe (10 ml, 44 mmol) y se agitó durante 4 días. La solución se concentró y proporcionó el (±)-cis/(±)-trans intermedio **198** que se usó sin

purificación adicional.

(±)-cis/(±)-trans Intermedio 199

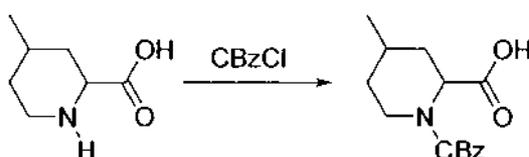


5

Se trató el (±)-cis/(±)-trans intermedio **198** (9,0 g, 37 mmol) en MeOH (200 ml) con SOCl₂ (6,7 ml, 92 mmol) y se agitó durante una noche. La solución se concentró y proporcionó el (±)-cis/(±)-trans Intermedio **199** que se usó sin purificación adicional

10

(±)-cis/(±)-trans Intermedio 200

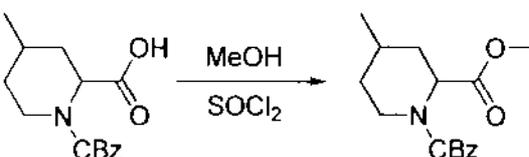


15 Se trató el (±)-cis/(±)-trans intermedio **199** (2,9 g, 18 mmol) en dioxano (50 ml) con NaOH 1 N (55 ml, 55 mmol) y CbzCl (3,9 ml, 28 mmol) y se agitó durante una noche. La solución se concentró y se trató en una columna Combiflash HP Gold de 120 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el (±)-cis/(±)-trans intermedio **200** (3,6 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco:

CL-EM (ESI) *m/z* 278 [M + H]⁺, t_R = 2,27 min.

20

(±)-cis/(±)-trans Intermedio 201

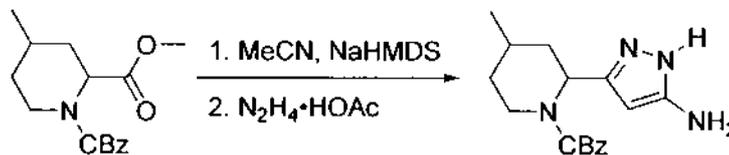


25 Se trató el (±)-cis/(±)-trans intermedio **200** (3,6 g, 13 mmol) en MeOH (50 ml) con SOCl₂ (2,4 ml, 33 mmol) y se agitó durante una noche. La solución se concentró y se trató en una columna Combiflash HP Gold de 120 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el (±)-cis/(±)-trans intermedio **201** (3,1 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38 (m, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,69 (s a, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 0,95 (m, 3H).

30

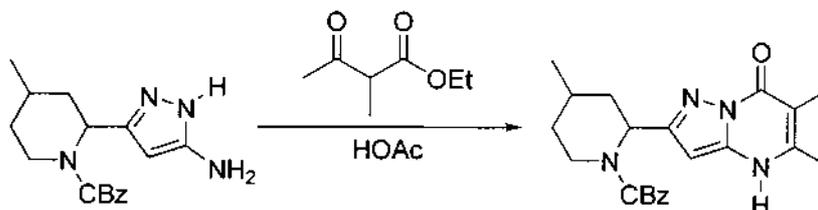
(±)-cis/(±)-trans Intermedio 202



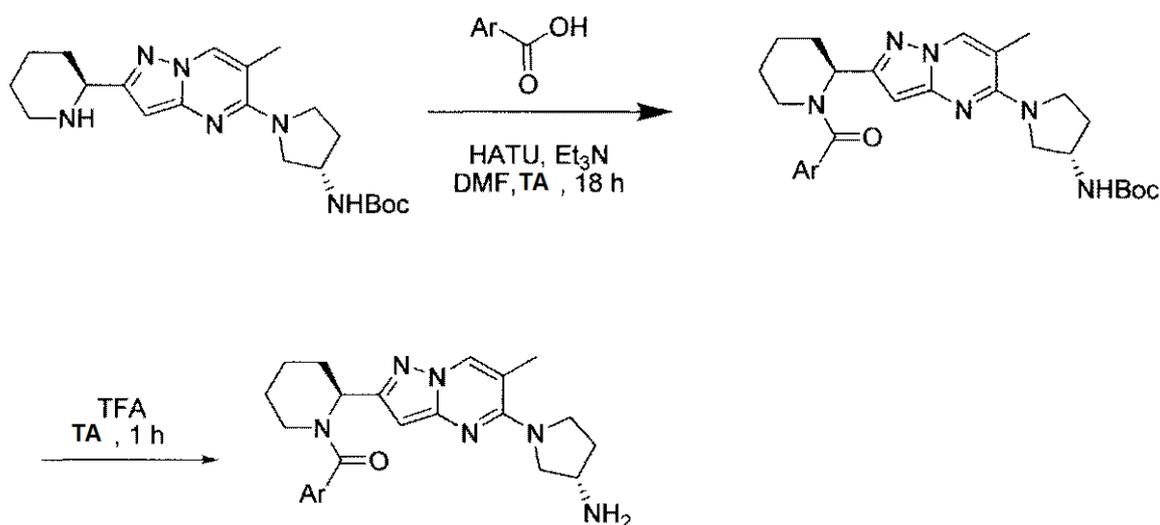
35

Se enfrió MeCN (1,7 ml, 32 mmol) en THF (13 ml) a -78 °C y se trató gota a gota con NaHMDS (1,0 M en THF, 22 ml, 22 mmol) durante 30 min. La solución se calentó a -45 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota el (±)-cis/(±)-trans intermedio **201** (3,1 g, 11 mmol) en THF (12 ml) durante 30 min. La solución se calentó a -45 °C y se agitó durante 3 h. La solución se trata con AcOH (3,8 ml, 66 mmol) en THF (20 ml) y se calentó. La solución se diluye con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaCl saturado (2 50 ml). La solución se secó (MgSO₄) y se concentró. El sólido se disuelve en EtOH (20 ml) y se trató con N₂H₄·HOAc (1,2 g, 13 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La solución se concentra y se trató en una columna de Combiflash HP Gold de 120 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el (±)-cis/(±)-trans intermedio **202** (3,4 g, >99 %) en forma de un sólido de color blanco:

45 CL-EM (ESI) *m/z* 315 [M + H]⁺, t_R = 1,93 min.

(±)-cis/(±)-trans Intermedio 203

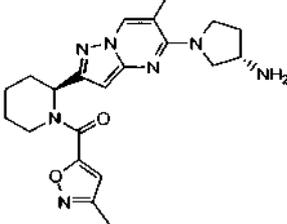
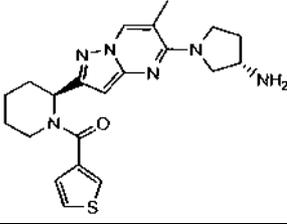
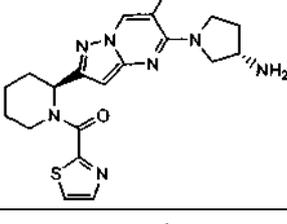
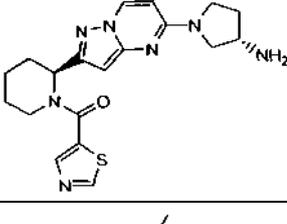
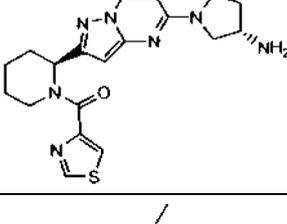
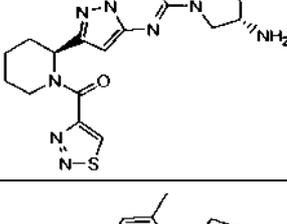
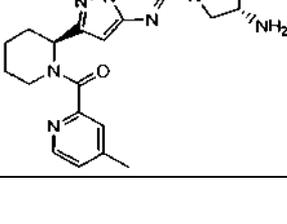
- 5 Se trató el (±)-cis/(±)-trans intermedio **202** (3,4 g, 11 mmol) en EtOH (25 ml) 2-metilacetoacetato de etilo (4,7 ml, 33 mmol) y HOAc (6,2 ml, 108 mmol) se agitaron a 80 °C durante una noche. La solución se concentró y se trató en una columna de Combiflash HP Gold de 120 g de SiO₂ (gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar el (±)-cis/(±)-trans Intermedio **203** (1,5 g, 36 %) en forma de un sólido de color blanco:
 CL-EM (ESI) *m/z* 395 [M + H]⁺, *t_R* = 2,29 min.
- 10 HPLC *t_R* (min): 4,50.
Procedimiento General para los compuestos 258-412

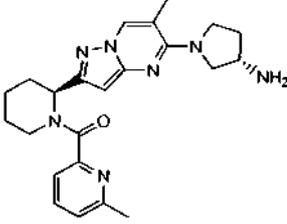
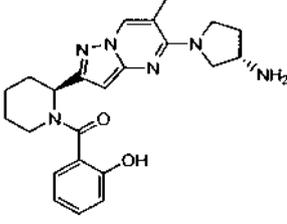
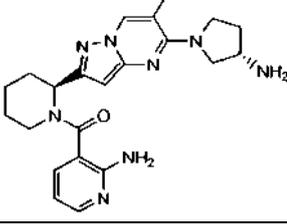
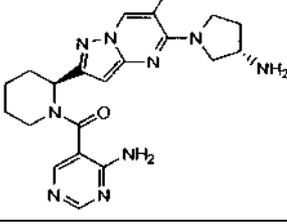
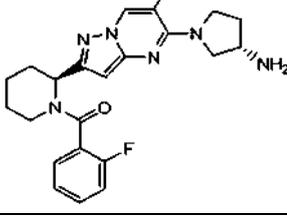
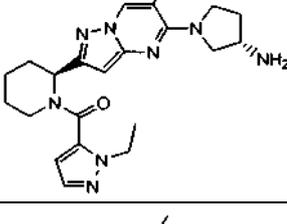
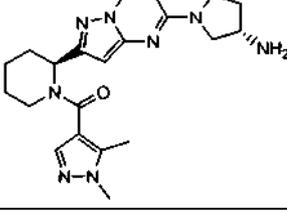


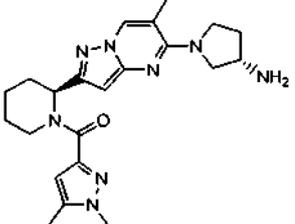
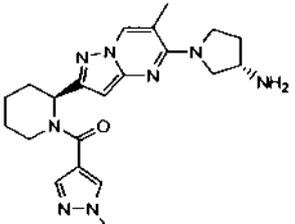
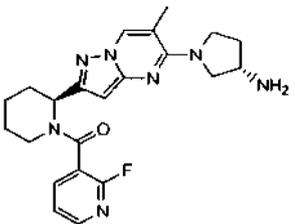
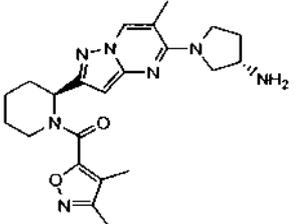
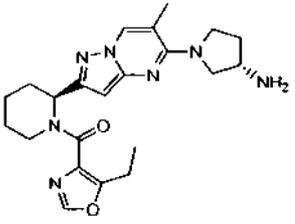
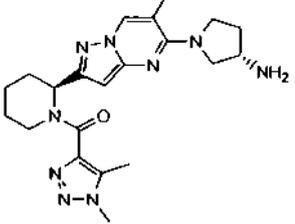
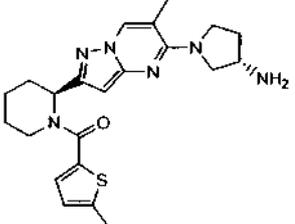
- 15 El intermedio **130** (20,0 mg, 0,05 mmol), un ácido carboxílico representativo (0,10 mmol) y HATU (21,0 mg, 0,06 mmol) se cargaron en un vial de reacción de 2 ml. Se añadieron secuencialmente dimetilformamida (250 µl) y trietilamina (50,0 µl, 0,35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, el vial de reacción se transfirió a Genevac y se calentó a 40 °C durante 2 h para retirar la mayoría del disolvente. Después, se añadió una solución 1 N de NaOH (500 µl) y la mezcla se sonicó durante 1 minuto. Después, se centrifugó y el sobrenadante resultante se drenó. El sólido restante en el vial de reacción se lavó con H₂O (1 ml x 6), y se secó en Genevac a 40 °C durante 2 h. Se añadieron ácido trifluoroacético (100 µl) y diclorometano (100 µl) al producto en bruto y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, el vial de reacción se transfirió a Genevac y se calentó a 40 °C durante 2 h para retirar el disolvente y la mayoría del ácido trifluoroacético. El producto en bruto resultante se diluyó con MeOH:EtOAc (1:4, 1 ml) y se cargó en una columna BCX. Después, se lavó con MeOH:EtOAc (1:4, 3 x 3 ml) para retirar todos los subproductos no básicos. El producto se recogió eluyendo con NH₃ 2 N en MeOH:EtOAc (1:3, 3 ml), y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto diana en la tabla a continuación.

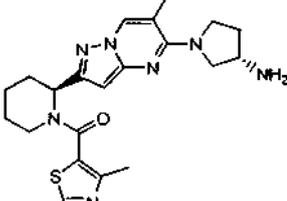
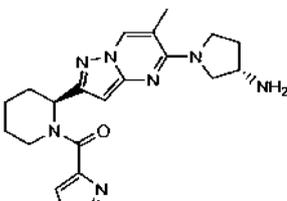
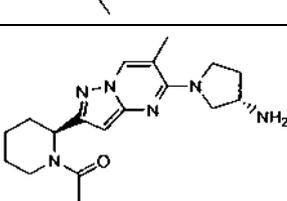
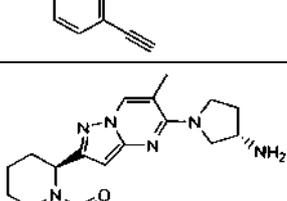
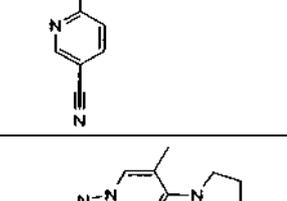
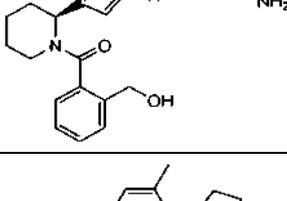
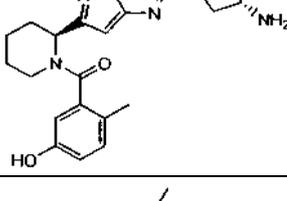
Compuesto	Estructura	PM calc.	PM medido
258		394,479	395,2

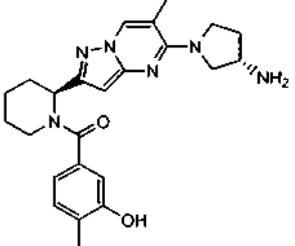
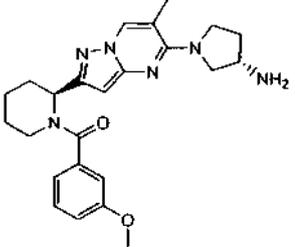
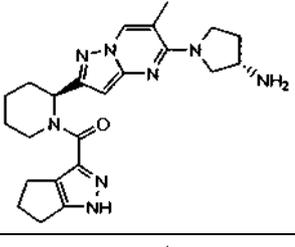
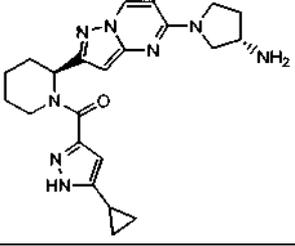
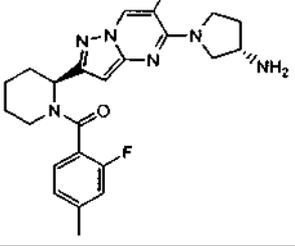
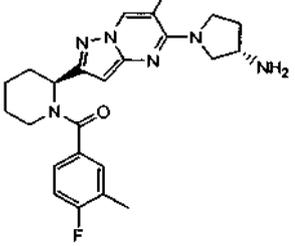
259		395,467	396,3
260		406,494	407,4
261		407,522	408,4
262		408,51	409,4
263		408,51	409,4
264		409,494	410,4
265		409,494	410,3

266		409,494	410,3
267		410,544	411,3
268		411,532	412,3
269		411,532	412,3
270		411,532	412,3
271		412,52	413,3
272		419,533	420,4

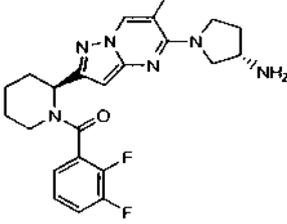
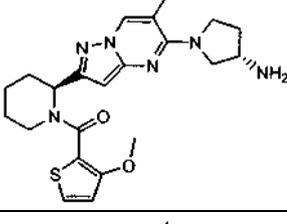
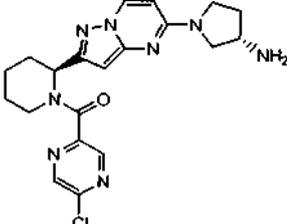
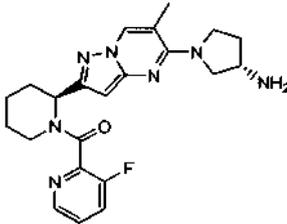
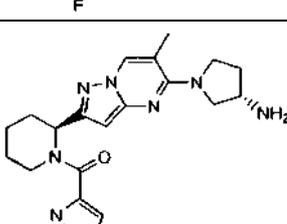
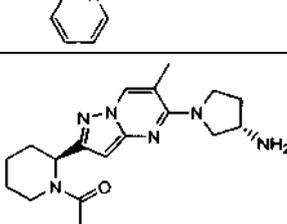
273		419,533	420,4
274		420,517	421,4
275		420,521	421,4
276		421,509	422,4
277		422,508	423,4
278		422,537	423,6
279		422,537	423,4

280		422,537	423,4
281		422,537	423,4
282		423,496	424,3
283		423,521	424,4
284		423,521	424,4
285		423,525	424,4
286		424,571	425,3

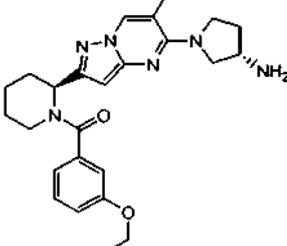
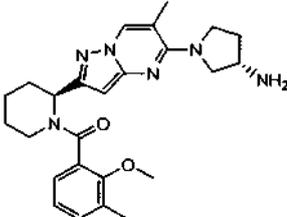
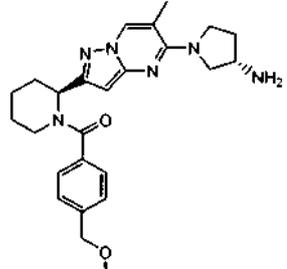
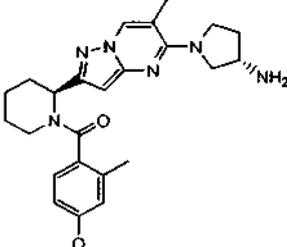
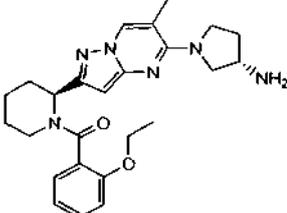
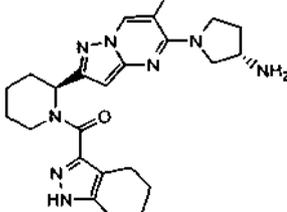
287		425,559	426,3
288		425,559	426,3
289		428,54	429,4
290		430,516	431,4
291		434,544	419,4
292		434,544	435,4
293		434,544	435,4

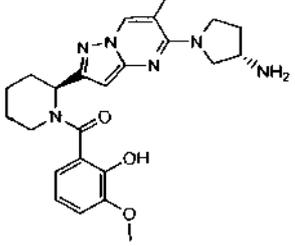
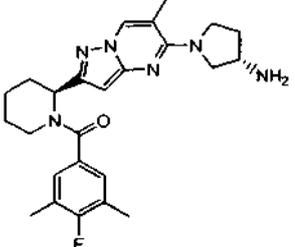
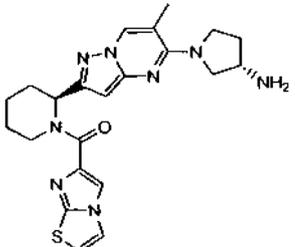
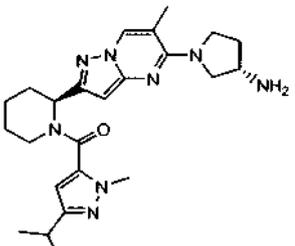
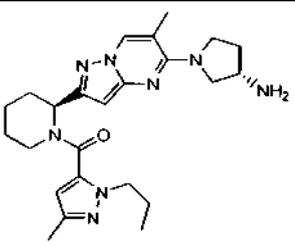
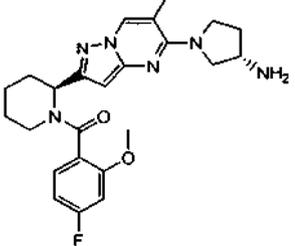
294		434,544	435,4
295		434,544	435,4
296		434,548	435,4
297		434,548	435,4
298		436,535	437,4
299		436,535	437,4

300		436,564	437,4
301		436,564	437,4
302		436,564	437,4
303		436,564	437,4
304		438,598	439,3
305		439,951	440,3
306		439,951	440,3

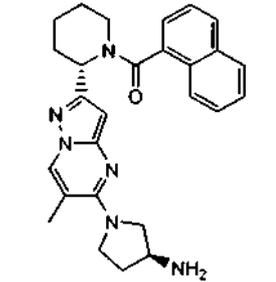
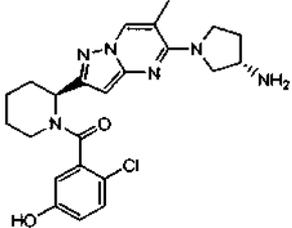
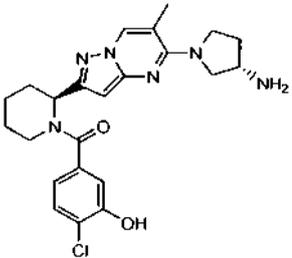
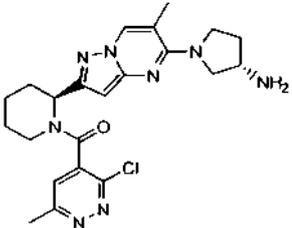
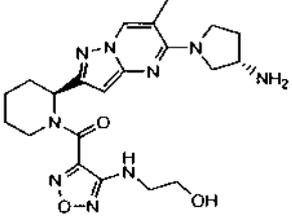
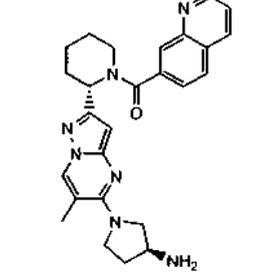
307		440,498	441,4
308		440,57	441,3
309		440,939	441,3
310		441,486	442,3
311		444,543	445,4
312		444,543	445,4

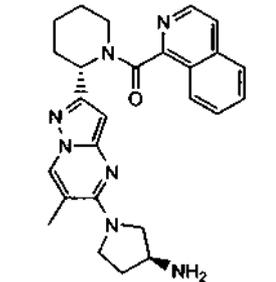
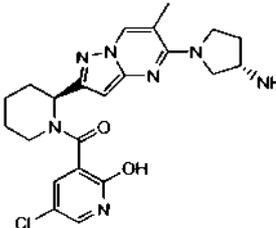
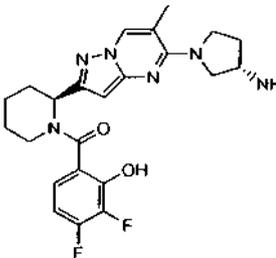
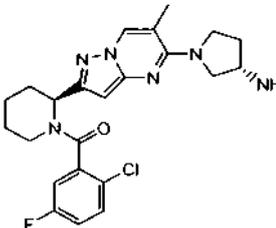
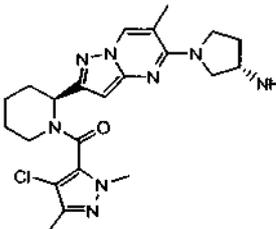
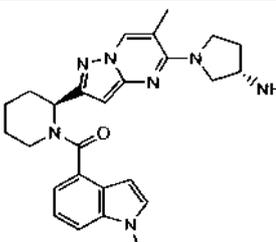
313		444,583	445,4
314		444,989	445,3
315		445,531	446,4
316		446,519	447,4
317		446,555	447,4
318		446,555	447,4

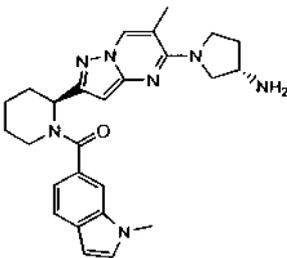
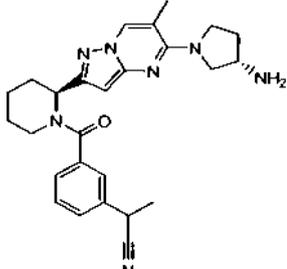
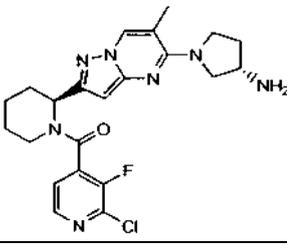
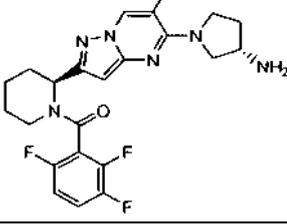
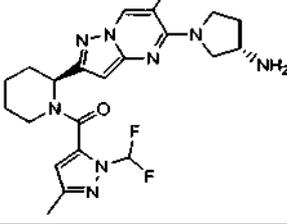
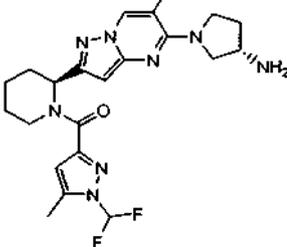
319		448,571	449,4
320		448,571	449,4
321		448,571	449,4
322		448,571	449,4
323		448,571	449,4
324		448,575	449,4

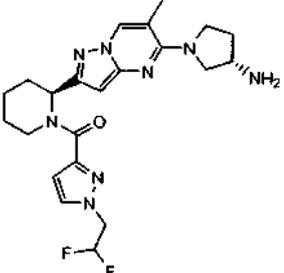
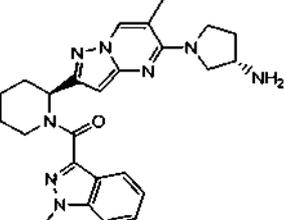
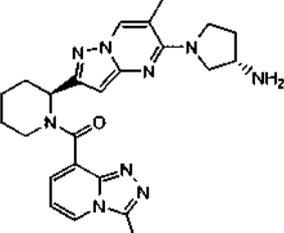
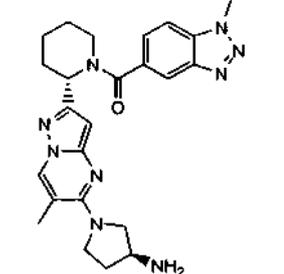
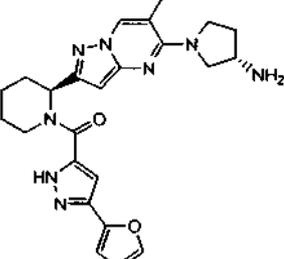
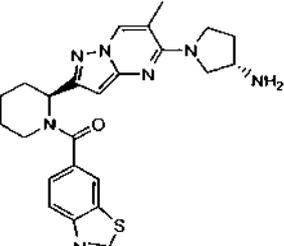
325		450,543	451,4
326		450,562	451,4
327		450,569	451,4
328		450,591	451,4
329		450,591	451,4
330		452,534	453,4

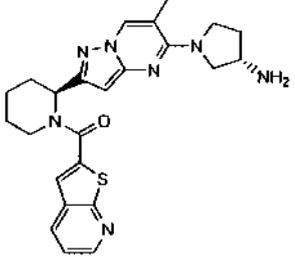
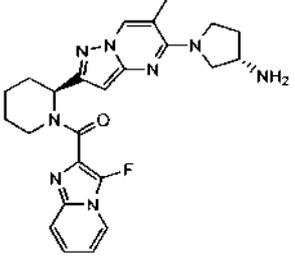
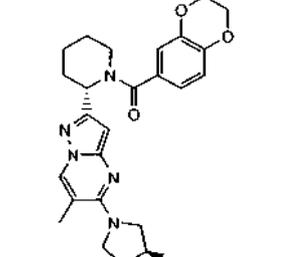
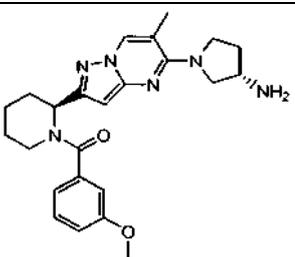
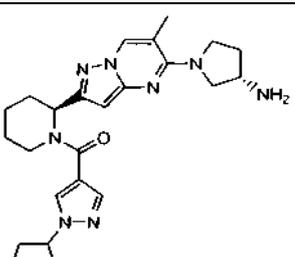
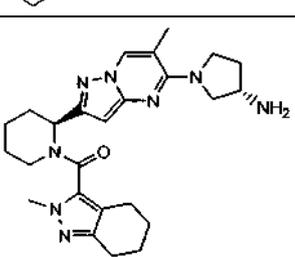
331		452,99	453,4
332		452,99	453,4
333		452,99	453,4
334		452,99	453,4
335		452,99	453,4
336		453,569	454,4
337		454,525	455,4

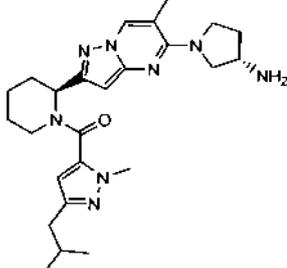
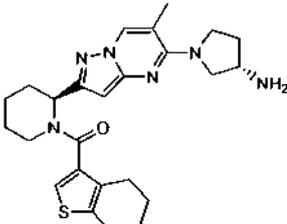
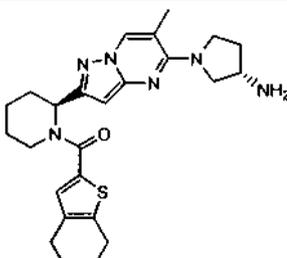
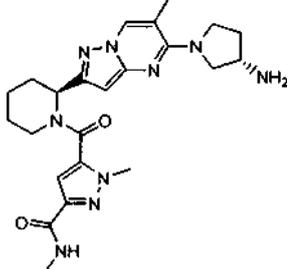
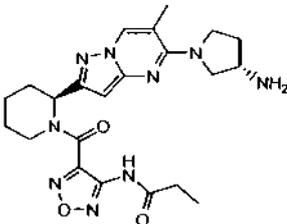
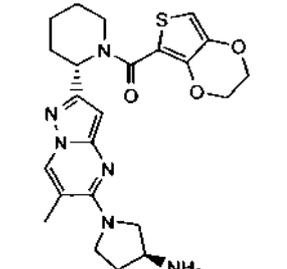
338		454,578	455,4
339		454,962	455,3
340		454,962	455,3
341		454,966	455,3
342		455,523	456,4
343		455,566	456,4

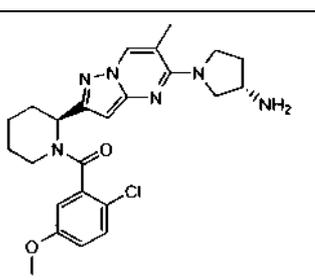
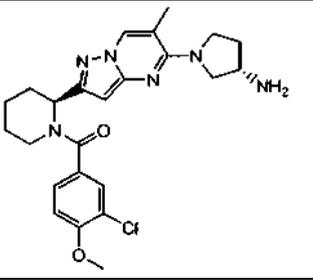
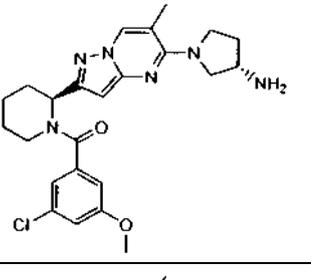
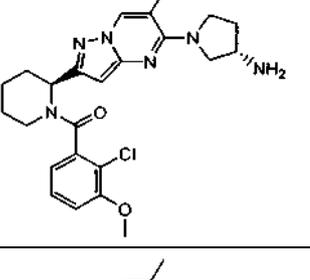
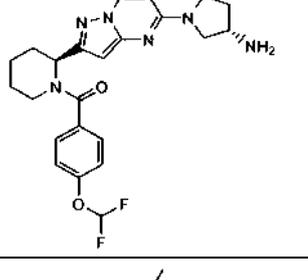
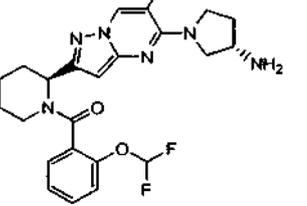
344		455,566	456,4
345		455,95	456,3
346		456,497	457,3
347		456,953	457,3
348		456,982	457,4
349		457,582	458,4

350		457,582	458,5
351		457,582	458,4
352		457,941	458,3
353		458,488	459,4
354		458,517	459,4
355		458,517	459,4

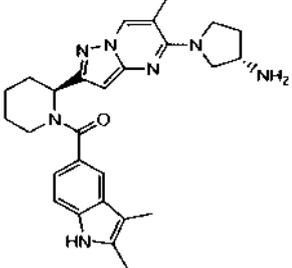
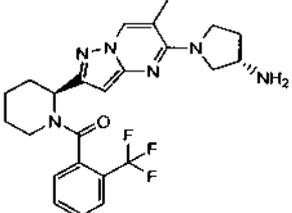
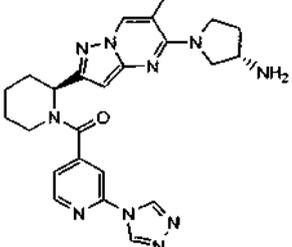
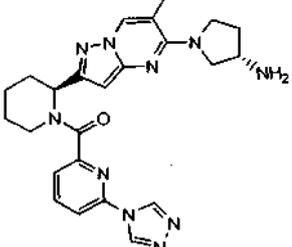
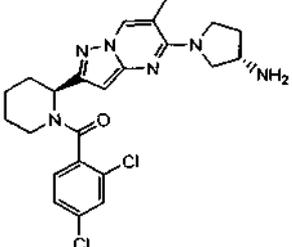
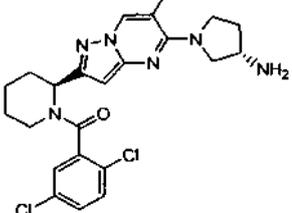
356		458,517	459,4
357		458,57	4594
358		459,558	460,3
359		459,558	460,4
360		460,542	461,4
361		461,592	462,3

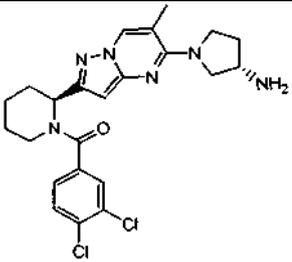
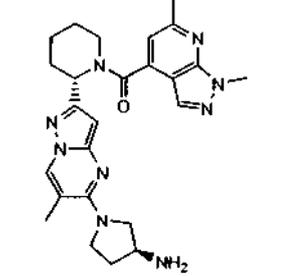
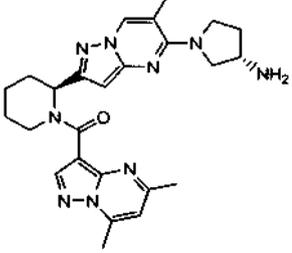
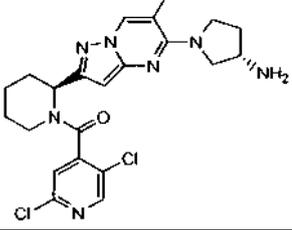
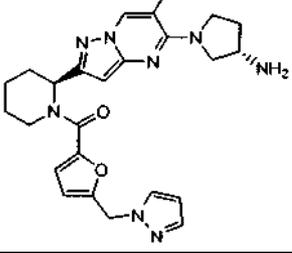
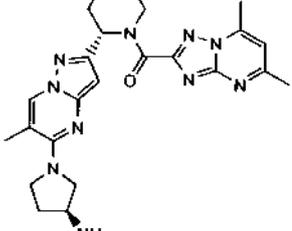
362		461,592	462,4
363		462,533	463,4
364		462,554	463,4
365		462,598	463,4
366		462,602	463,4
367		462,602	463,4

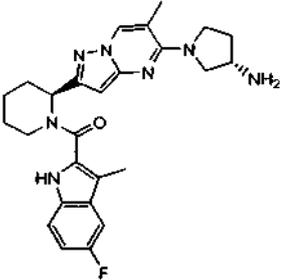
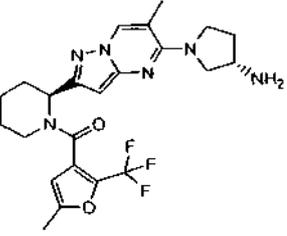
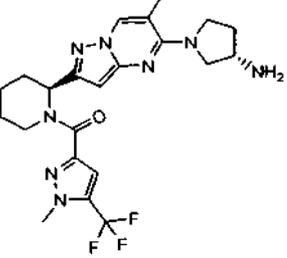
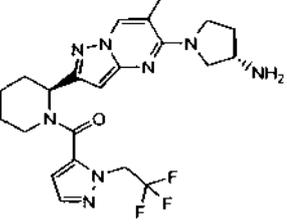
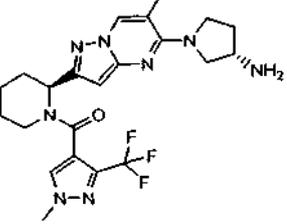
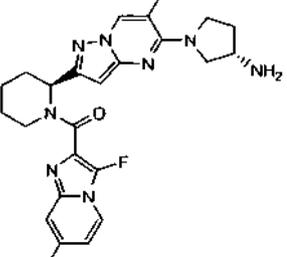
368		464,618	465,5
369		464,636	465,4
370		464,636	465,4
371		465,562	466,4
372		467,534	468,4
373		468,58	469,4

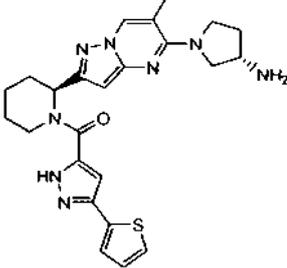
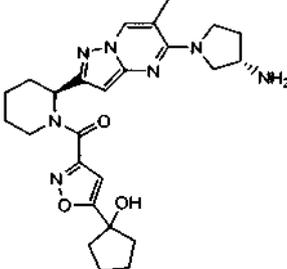
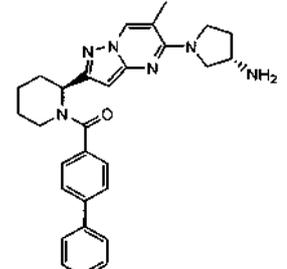
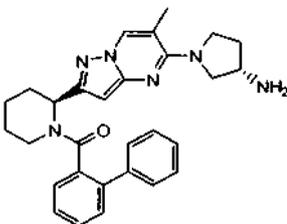
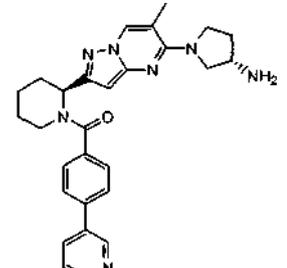
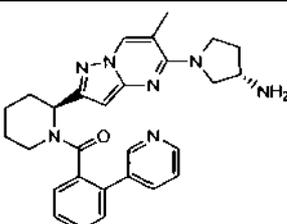
374		468,989	469,4
375		468,989	469,4
376		468,989	469,4
377		468,989	469,4
378		470,524	471,4
379		470,524	471,4

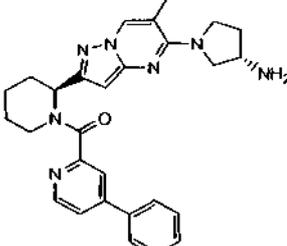
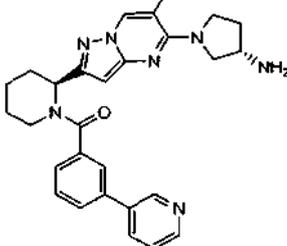
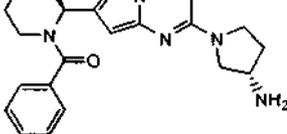
380		470,98	471,4
381		471,009	471,4
382		471,009	471,4
383		471,565	472,4
384		471,569	472,4
385		471,569	472,5

386		471,609	472,5
387		472,515	473,4
388		472,557	473,4
389		472,557	473,4
390		473,408	473,2
391		473,408	473,3

392		473,408	473,3
393		473,585	474,4
394		473,585	474,4
395		474,396	474,3
396		474,569	475,4
397		474,573	475,4

398		475,572	476,4
399		476,503	477,4
400		476,507	477,5
401		476,507	477,4
402		476,507	477,5
403		476,56	477,4

404		476,607	477,3
405		479,585	480,4
406		480,616	481,4
407		480,616	481,5
408		481,604	482,4
409		481,604	482,4

410		481,604	482,4
411		481,604	482,4
412		404,5	405,4

Actividad antiviral

Otro aspecto de la invención se relaciona con el uso en métodos de inhibición de las infecciones víricas, que comprende el paso de tratar una muestra o un sujeto sospechoso de necesitar dicha inhibición con una composición de la invención.

Dentro del contexto de la invención las muestras sospechosas de contener un virus incluyen materiales naturales o fabricados por el ser humano, tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de materiales biológicos (p.ej. sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, y muestras de tejido); muestras de laboratorio; alimentos, agua, o muestras de aire; y muestras de bioproductos tales como extractos de células, concretamente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada. Normalmente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que induce una infección vírica, frecuentemente un organismo patógeno tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales fabricados por el ser humano tales como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención después de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Están previstos todos los métodos cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos para determinar dicha actividad. Normalmente, se aplica uno de los métodos de exploración descritos anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

La actividad antiviral de un compuesto de la invención puede medirse usando protocolos de exploración convencionales que son conocidos. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto puede medirse usando los siguientes protocolos generales.

Ensayos de actividad antiviral y citotoxicidad del virus respiratorio sincitial (VRS)

30 Actividad anti VRS

La actividad antiviral contra VRS se determinó usando un ensayo de citoprotección *in vitro* en células Hep2. En este ensayo, los compuestos inhibidores de la replicación viral que muestran un efecto citoprotector contra la muerte celular inducida por el virus se cuantificaron usando un reactivo de viabilidad celular. El método usado fue similar a los métodos descritos previamente en la bibliografía publicada (Chapman et al., Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9):3346-53.)

Las células Hep2 se obtuvieron de ATCC (Manassas, VI) y se mantuvieron en medio MEM complementado con suero bovino fetal al 10 % y penicilina/estreptomicina. Se realizaron pases celulares dos veces en semana y las células se

conservaron en estado de subconfluencia. La cepa comercial de reserva A2 de VRS (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) se tituló antes de analizar el compuesto para determinar la dilución apropiada de la reserva de virus que generase un efecto citopático deseable en las células Hep2.

5 Para los análisis antivirales, se sembraron células Hep2 en placas de 96 pocillos 24 horas antes del ensayo a una densidad de 3.000 células/pocillo. En una placa separada de 96 pocillos, los compuestos para analizar se diluyeron en serie en medio de cultivo celular. Se prepararon ocho concentraciones con incrementos de dilución en serie de tres veces para cada compuesto estudiado y se transfirieron $100 \mu\text{l}$ /pocillo de cada dilución por duplicado a placas con células Hep2 sembradas. Posteriormente, la dilución apropiada de reserva de virus previamente determinada mediante titulación se preparó en medio de cultivo celular y se añadieron $100 \mu\text{l}$ /pocillo a las placas de ensayo que contenían las células y los compuestos diluidos en serie. Cada placa incluía tres pocillos de células infectadas sin tratar y tres pocillos de células no infectadas que sirvieron como control de 0 % y 100 % de inhibición del virus, respectivamente. Después de la infección con VRS, las placas de ensayo se incubaron durante 4 días en un incubador de cultivo de tejidos. Después de la incubación, se determinó el efecto citopático inducido por VRS usando un reactivo Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI) seguido de una lectura de luminiscencia. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada concentración analizada en relación con los controles de inhibición de 0 % y 100 %, y el valor de la CE50 de cada compuesto se determinó mediante regresión no lineal como una concentración que inhibe el efecto citopático inducido por VRS en un 50 %. Se usó ribavirina (adquirida de Sigma, St. Louis, MO) como control positivo de la actividad antiviral.

20 También se analizó la actividad antiviral de los compuestos contra VRS en células Hep2 usando un formato de 384 pocillos. Los compuestos se diluyeron en DMSO usando una dilución en serie de 10 etapas en incrementos de tres veces de forma automática en 4 replicados adyacentes cada uno. Se analizaron ocho compuestos por placa de dilución. Se estamparon $0,4 \mu\text{l}$ de los compuestos diluidos por medio de un Biomek en placas de 384-pocillos (Nunc 142761 o 164730 c/tapa 264616) que contenían $20 \mu\text{l}$ de medio (Mediatech Inc. MEM complementado con glutamina, SBF al 10 % y Pen/Strep). Se usó DMSO y un control positivo de compuesto adecuado, tal como $80 \mu\text{M}$ de GS-329467 o $10 \mu\text{M}$ de 427346 para los controles de muerte celular del 100 % y del 0 %, respectivamente.

30 Se prepararon células Hep2 ($1,0 \times 10^5$ células/ml) como anteriormente en lotes hasta al menos 40 ml de exceso del número de placas de muestra (8ml de mezcla de células por placa) y se infectaron con la cepa A2 de VRS suministrada por el proveedor (ABI) para llegar a una m.d.i. de 1:1000 (virus:nº células) o 1:3000 (vol. virus: vol. células). Inmediatamente después de la adición de los virus, la suspensión de células Hep2 infectadas con VRS se añadió a cada placa estampada de 384 pocillos a $20 \mu\text{l}$ por pocillo usando un dispensador uFlow, para dar un volumen final de $40 \mu\text{l}$ /pocillo, cada uno con 2000 células infectadas. Las placas se incubaron después durante 5 días a 37°C y CO_2 al 5 %. Tras la incubación, las placas se equilibraron a temperatura ambiente en una campana de seguridad biológica durante 1,5 h y se añadieron $40 \mu\text{l}$ de reactivo de viabilidad CellTiter Glo (Promega) a cada pocillo por medio de un uFlow. Tras una incubación de 10-20 minutos, las placas se leyeron usando un lector de placas EnVision o Víctor Luminescence (Perkin-Elmer). Después, los datos se cargaron y analizaron en el portal bioinformático según los protocolos de infectividad celular por VRS y CE50-Hep2-384 de 8 placas o CE50-Hep2-384 de 8 placas Envision.

40 Los múltiples puntos de datos generados en el ensayo se analizaron usando el programa Pipeline Pilot (Accelrys, Inc., Versión 7.0) para generar una curva de dosis respuesta basada en ajuste de mínimos cuadrados a una curva de 4 parámetros. La fórmula generada para la curva se usó posteriormente para calcular el % de inhibición a una concentración dada. El % de inhibición publicado en la tabla se ajustó después sobre la base de la normalización de los valores de % de inhibición mínimo y máximos de la curva a 0 % y 100 % respectivamente.

La actividad representativa de los compuestos de fórmula I-IX contra los efectos citopáticos inducidos por VRS se muestra en la tabla siguiente, en la que A = CE₅₀ de 0,1-100 nM, B = CE₅₀ de 101-1000 nM, y C = CE₅₀ de 1001-10.000 nM.

50

Nº de compuesto	% inh. a $1 \mu\text{M}$	% inh. a $0,5 \mu\text{M}$	CE50/nM
1	34	70	B
2	46	36	B
3	70	40	B
4	99	66	B
5	79	66	B
6	99	96	A
7	98	93	A
8	94	81	B
9	63	49	B
10	99	94	A
11	99	98	A
12	90	64	B
13	97	91	A

ES 2 571 334 T3

14	98	96	A
15	42	30	B
16	97	89	A
17	97	75	B
18	89	94	B
19	84	67	B
20	53	7	C
21	10	4	C
22	99	95	A
23	100	94	A
24	25	11	C
25	96	92	A
26	99	95	A
27	63	35	B
28	95	73	B
29	100	100	A
30		99	B
31	99	65	A
32		99	A
33		98	A
34		91	A
35		96	A
36		90	A
37		100	A
38		3	>10000
39		100	A
40		100	A
41		95	A
42		100	A
43		100	A
44		100	A
45		100	A
46		100	A
47		100	A
48		99	A
49		98	A
50		100	A
51		98	A
52		100	A
53		98	A
54		100	A
55		100	A
56		100	A
57		100	A
58		99	A
59		100	A
60		100	A
61		100	A
62		100	A
63		98	A
64		98	A
65		100	A
66		99	A
67		100	A
68		100	A
69		100	A
70		99	A
71		95	A
72		98	A
73		99	A
74		100	A
75		100	A
76		100	A

ES 2 571 334 T3

77		100	A
78		98	A
79		100	A
80		100	A
81		100	A
82		100	A
83		98	A
84		100	A
85		100	A
86		99	A
87		84	B
88		98	A
89		100	A
90		99	A
91		100	A
92		100	A
93		100	A
94		100	A
95		100	A
96		97	A
97		100	A
98		98	A
99		99	A
100		96	A
101		100	A
102		98	A
103		98	A
104		100	A
105		100	A
106		100	A
107		100	A
108		100	A
109		100	A
110		100	A
111		95	A
112		97	A
113		100	A
114		100	A
115		100	A
116		98	A
117		99	A
118		99	A
119		98	A
120		100	A
121		97	A
122		99	A
123		99	A
124		100	A
125		100	A
126		100	A
127		99	A
128		98	A
129		100	A
130		100	A
131		100	A
132		97	A
133		96	A
134		98	A
135		100	A
136		100	A
137		100	A
138		100	A
139		99	A

ES 2 571 334 T3

140		100	A
141		95	A
142		100	A
143		100	A
144		99	A
145		99	A
146		99	A
147		98	A
148		100	A
149		98	A
150		97	A
151		99	A
152		100	A
153		100	A
154		100	A
155		100	A
156		100	A
157		100	A
158		100	A
159		100	A
160		100	A
161		100	A
162		100	A
163		100	A
164		100	A
165		100	A
166		100	A
167		100	A
168		100	A
169		100	A
170		100	A
171		100	A
172		100	A
173		100	A
174		100	A
175		100	A
176		100	A
177		99	A
178		100	A
179		100	A
180		100	A
181		100	A
182		87	A
183		100	A
184		100	A
185		100	A
186		100	A
187		100	A
188		100	A
189		100	A
190		100	A
191		100	A
192		100	A
193		100	A
194		100	A
195		100	A
196		100	A
197		100	A
198		95	A
199		89	A
200		95	A
201		64	B
202		100	A

ES 2 571 334 T3

203		86	B
204		98	A
205		91	A
206		99	A
207		96	A
208		95	A
209		88	B
210		81	B
211		100	A
212		88	B
213		99	A
214		100	A
215		99	A
216		100	A
217		89	B
218		72	B
219		100	A
220		100	A
221		100	A
222		100	A
223		100	A
224		100	A
225		100	A
226		100	A
227		100	A
228		100	A
229		100	A
230		100	A
231		98	A
232		100	A
233		100	A
234		100	A
235		99	A
236		98	A
237		99	A
238		100	B
239		36	B
240		71	B
241		99	A
242		72	B
243		95	B
244		88	A
245		92	A
246		98	A
247		94	A
248		100	A
249		86	A
250		90	A
251		73	B
252		92	A
253		88	A
254		90	A
255		96	A
256		87	A
257		93	A
258		100,0	A
259		28,0	C
260		99,0	A
261		81,0	B
262		100,0	A
263		99,0	A
264		53,0	B
265		100,0	A

ES 2 571 334 T3

266		100,0	A
267		99,0	A
268		76,0	B
269		90,0	A
270		82,0	B
271		97,0	A
272		100,0	A
273		100,0	A
274		100,0	A
275		100,0	A
276		90,0	B
277		98,0	A
278		99,0	A
279		63,0	B
280		60,0	B
281		37,0	B
282		100,0	A
283		99,8	A
284		97,8	A
285		100,0	A
286		100,0	A
287		n.d.	C
288		100,0	A
289		100,0	A
290		993,0	A
291		88,0	A
292		59,0	B
293		64,0	B
294		14,0	C
295		97,0	A
296		49,0	B
297		95,0	A
298		21,0	B
299		n.d.	n.d.
300		99,0	A
301		100,0	A
302		100,0	A
303		100,0	A
304		100,0	A
305		100,0	A
306		100,0	A
307		100,0	A
308		100,0	A
309		100,0	A
310		100,0	A
311		100,0	A
312		100,0	A
313		100,0	A
314		100,0	A
315		100,0	A
316		100,0	A
317		100,0	A
318		100,0	A
319		100,0	A
320		100,0	A
321		100,0	A
322		100,0	A
323		100,0	A
324		n.d.	n.d.
325		98,0	A
326		100,0	A
327		100,0	A
328		99,0	A

ES 2 571 334 T3

329		98,0	A
330		68,0	B
331		99,0	A
332		100,0	A
333		99,0	A
334		100,0	A
335		99,0	A
336		78,0	B
337		n.d.	n.d.
338		72,0	B
339		99,0	A
340		100,0	A
341		75,0	A
342		79,0	B
343		60,0	B
344		100,0	A
345		100,0	A
346		100,0	A
347		100,0	A
348		99,0	A
349		100,0	A
350		83,6	B
351		100,0	A
352		100,0	A
353		100,0	A
354		87,0	B
355		96,0	A
356		100,0	A
357		82,0	B
358		100,0	A
359		100,0	A
360		66,0	B
361		88,0	A
362		100,0	A
363		99,0	A
364		99,0	A
365		100,0	A
366		100,0	A
367		94,0	A
368		58,0	B
369		91,0	A
370		99,0	A
371		100,0	A
372		38,0	B
373		99,0	A
374		100,0	A
375		99,0	A
376		100,0	A
377		99,0	A
378		48,0	B
379		100,0	A
380		80,0	B
381		100,0	A
382		99,0	A
383		99,0	A
384		48,0	B
385		n.d.	n.d.
386		97,0	A
387		77,0	B
388		100,0	A
389		98,0	A
390		86,0	B
391		99,0	A

392		95,0	A
393		99,0	A
394		100,0	A
395		100,0	A
396		99,0	A
397		3,0	C
398		99,0	A
399		100,0	A
400		100,0	A
401		100,0	A
402		99,0	A
403		100,0	A
404		100,0	A
405		99,0	A
406		98,0	A
407		92,0	A
408		59,0	B
409		99,0	A
410		n.d.	C
411		95,0	B
412		100,0	A
(n.d. no determinado)			

Citotoxicidad

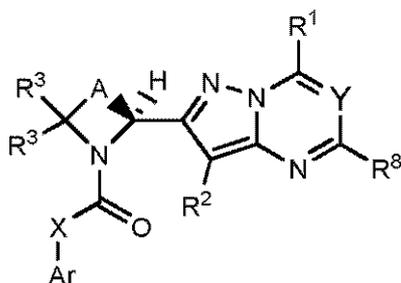
5 La citotoxicidad de los compuestos analizados se determinó en células Hep2 no infectadas en paralelo con la actividad antiviral usando el reactivo de viabilidad celular de una forma similar a la descrita previamente para otros tipos de células (Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008, 52(2):655-65.). Para la determinación de la citotoxicidad del compuesto se usó el mismo protocolo que para la determinación de la actividad antiviral con la excepción de que las células no estaban infectadas con VRS. En su lugar, se añadió medio de cultivo celular reciente (100 µl/pocillo) sin virus a las placas analizadas con las células y los compuestos prediluidos. Las células se incubaron después durante 4 días seguido de un análisis de viabilidad celular usando el reactivo CellTiter Glo y de una lectura de luminiscencia. Se usaron células sin tratar y células tratadas con 50 µg/ml de puromicina (Sigma, St. Louis, MO) como controles de viabilidad celular de 100 % y 0 %, respectivamente. El porcentaje de viabilidad celular se calculó para cada compuesto concentración analizado en relación con los controles del 0 % y del 100 % y el valor de la CC50 se determinó mediante regresión no lineal como una concentración de compuesto que reduce la viabilidad celular en un 50 %.

15 Para analizar la citotoxicidad del compuesto en células Hep2 usando un formato de 384 pocillos, los compuestos se diluyeron en DMSO usando una dilución en serie de 10 etapas en incrementos de tres veces de forma automática en 4 replicados adyacentes cada uno. Se analizaron ocho compuestos por placa de dilución. Se estamparon 0,4 µl de los compuestos diluidos por medio de un Biomek en placas de 384-pocillos (Nunc 142761 o 164730 c/tapa 264616) que contenían 20 µl de medio (Mediatech Inc. MEM complementado con glutamina, SBF al 10 % y Pen/Strep). Se usaron 50 µg/ml de puromicina y DMSO para los controles de citotoxicidad de 100 % y 0 %, respectivamente.

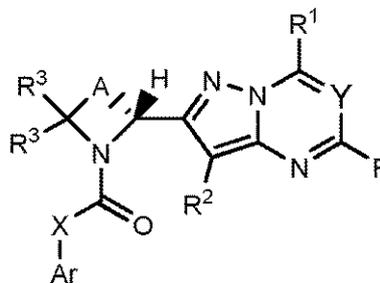
25 Se añadieron células Hep2 ($1,0 \times 10^5$ células/ml) a cada placa estampada, a 20 µl por pocillos para dar un total de 2000 células/pocillo y un volumen final de 40 µl/pocillo. Normalmente, las células se diluyeron en lotes hasta $1,0 \times 10^5$ células/ml en exceso del número de placas de muestra y se añadieron a 20 µl por pocillo a cada placa del ensayo usando un dispensador uFlow. Las placas se incubaron después durante 4 días a 37°C y CO₂ al 5 %. Tras la incubación, las placas se equilibraron a temperatura ambiente en una campana de seguridad biológica durante 1,5 h y se añadieron 40 µl de reactivo de viabilidad CellTiter Glo (Promega) a cada pocillo por medio de un uFlow. Tras una incubación de 10-20 minutos, las placas se leyeron usando un lector de placas EnVision o Victor Luminescence (Perkin-Elmer). Después, los datos se cargaron y se analizaron en el portal bioinformático (Pipeline Pilot) según el ensayo de citotoxicidad usando los protocolos CC50-Hep2 de 8 placas o CC50-Hep2 de 8 placas Envision.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o Fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

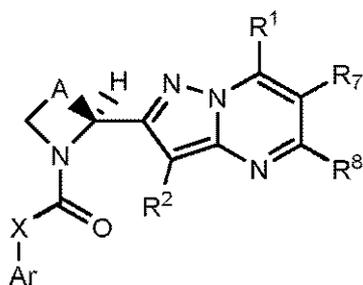
5

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables, del mismo;
en las que:

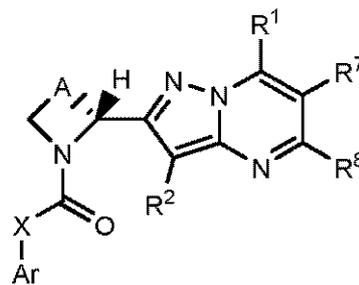
- 10 A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en donde una cualquiera $C(R^4)_2$ de dicha $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH o NR^a ;
n es 3, 4, 5 o 6;
cada p es 1 o 2;
- 15 Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en el que el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo C_6-C_{20} están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^6 ,
X es $-C(R^{13})(R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ o X está ausente;
Y es N o CR^7 ;
- 20 cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8);
dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;
- 25 cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar una anillo arilo C_6 opcionalmente sustituido;
- 30 dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;
- 35 dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;
- 40 cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toma junto con R^3 , puede formar un enlace o un grupo $-(C(R^5)_2)_m-$ en donde m es 1 o 2;
- 45 cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toma junto con R^2 , puede formar un enlace;
- 50 cada R^a es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8), en donde cualquier alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} , y en donde cualquier arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} o alquilo (C_1-C_8);
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7), carbocicilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$ o arilalquilo (C_1-C_8);
o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo de carbono cualquiera de dicho átomo de anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a-$ o $-C(O)-$;
- R^{13} es H o alquilo (C_1-C_8);
 R^{14} es H, alquilo (C_1-C_8), $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ o $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; y

en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclilalquilo (C₄-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pN-HR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula I.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que cada R³ es H.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula VII o un compuesto de Fórmula VIII:

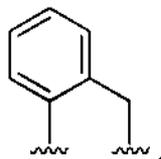


Fórmula VII

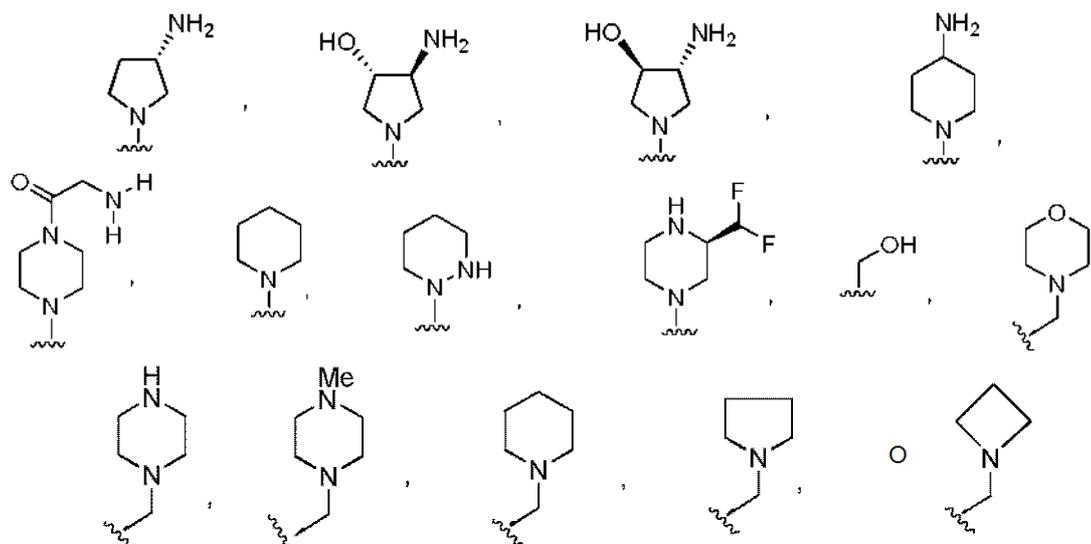


Fórmula VIII

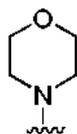
- 15 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.
5. El compuesto de la reivindicación 4, que es un compuesto de Fórmula VII.
- 20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R² es H.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁷ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₈).
- 25 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que n es 3 o 4.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cada R⁴ es independientemente H o alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, o cuatro R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C₆ opcionalmente sustituido.
- 30 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A es -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CF₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)- o la estructura:



- 35 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A es -(CH₂)₃-.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que X es -CR¹³(NR¹¹C(O)OR¹¹)-, -CR¹³(NR¹¹R¹²)-, -CR¹³(NR¹¹S(O)_pR^a)- o X está ausente.
- 40 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que X está ausente.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R¹ es H, OR¹¹, NR¹¹R¹², CN, alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o cicloalquilo (C₃-C₇), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o cicloalquilo (C₃-C₇) de R⁸ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a,



5 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R¹ es H o:



10 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que Ar es un grupo arilo C₆-C₂₀, en donde el grupo arilo C₆-C₂₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁶.

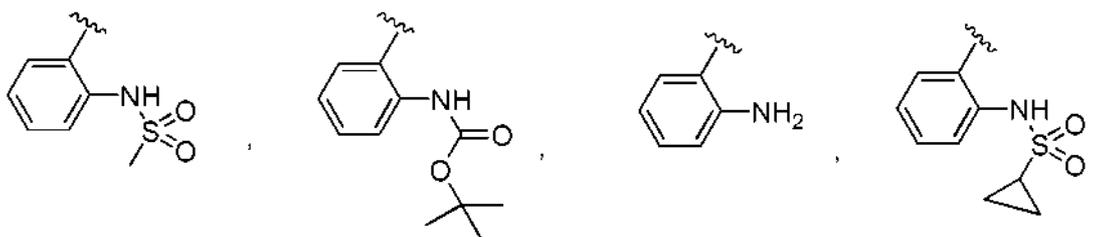
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁶.

15 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que cada R⁶ se selecciona independientemente entre OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, CN, NR¹¹S(O)_pR^a, -C(=O)NR¹¹R¹², -NR¹¹SO_pNR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ y cicloalquilo (C₃-C₇), en donde cualquier alquilo (C₁-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ y cicloalquilo (C₃-C₇) de R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈),

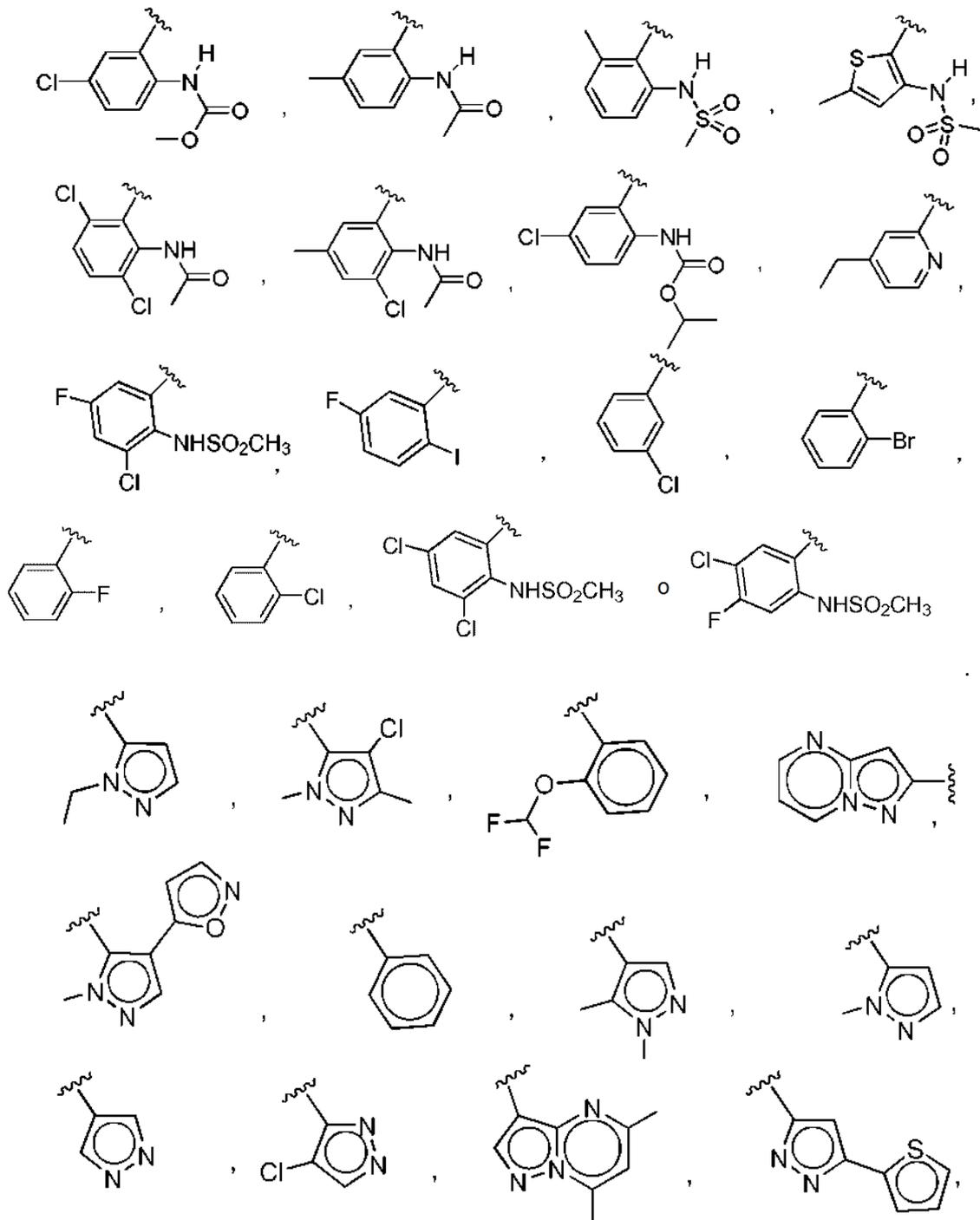
20 haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pN-HR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

25 21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que cada R⁶ se selecciona independientemente entre NR¹¹S(O)_pR^a, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, alquilo (C₁-C₈) y halógeno.

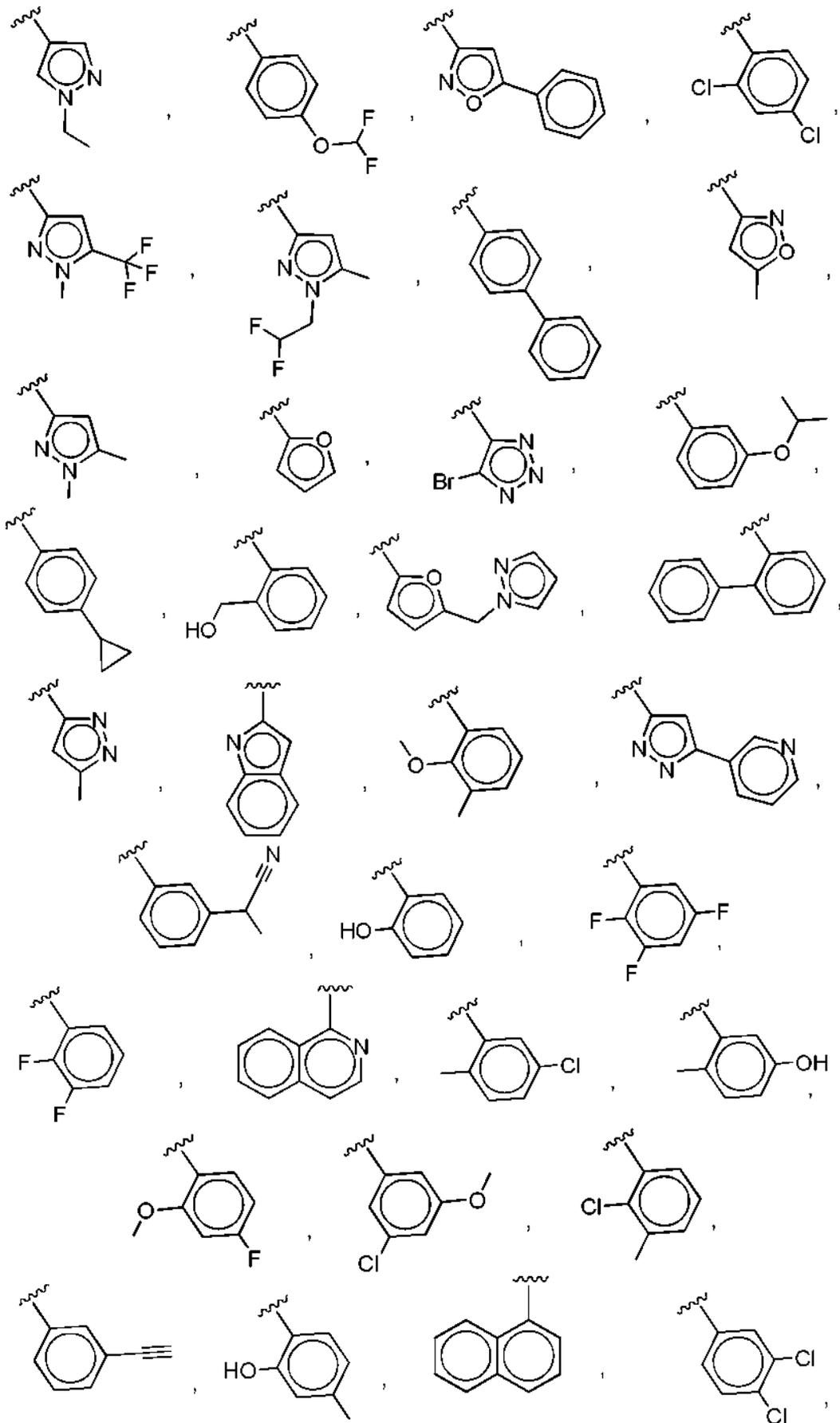
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que Ar es:



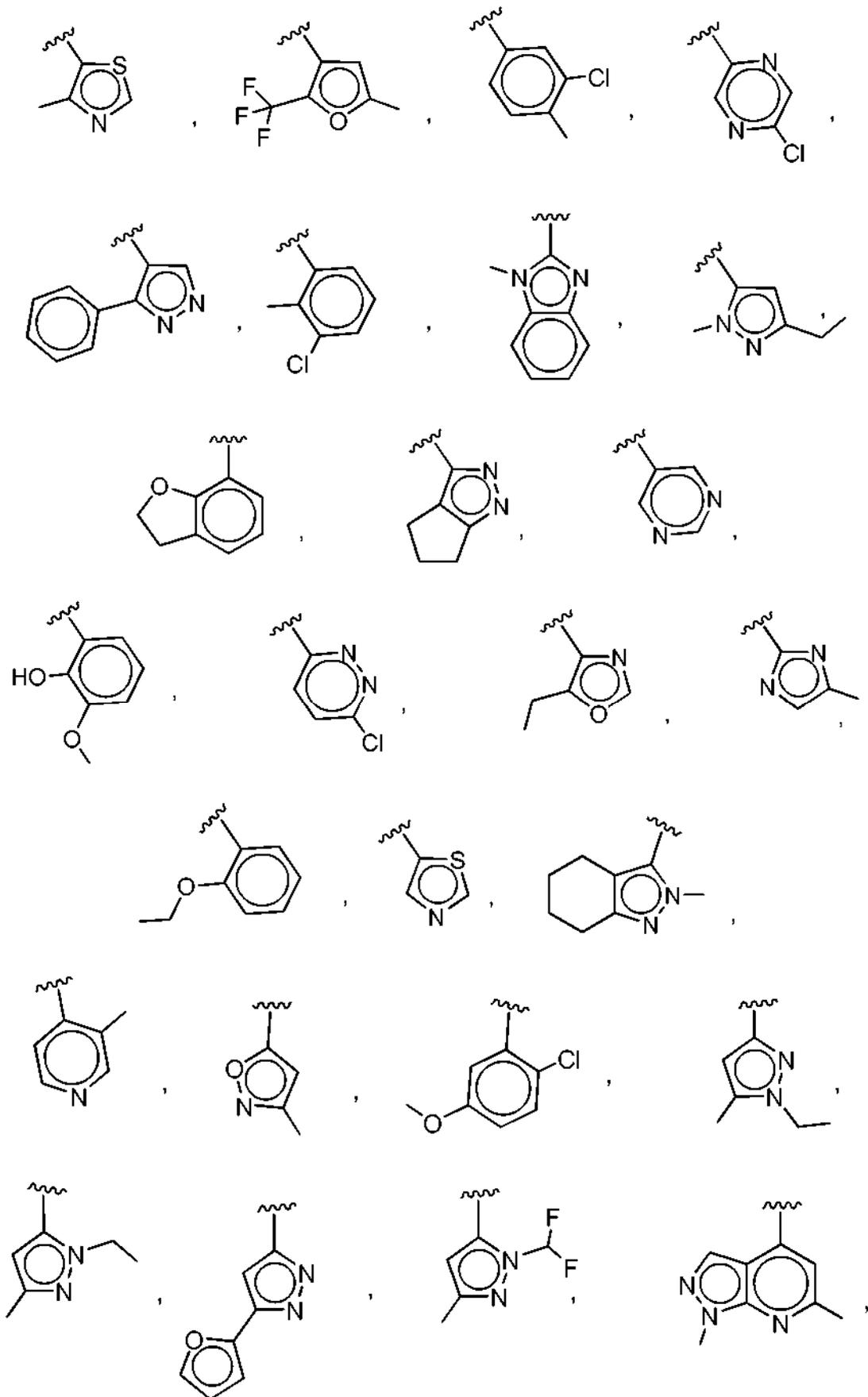
30

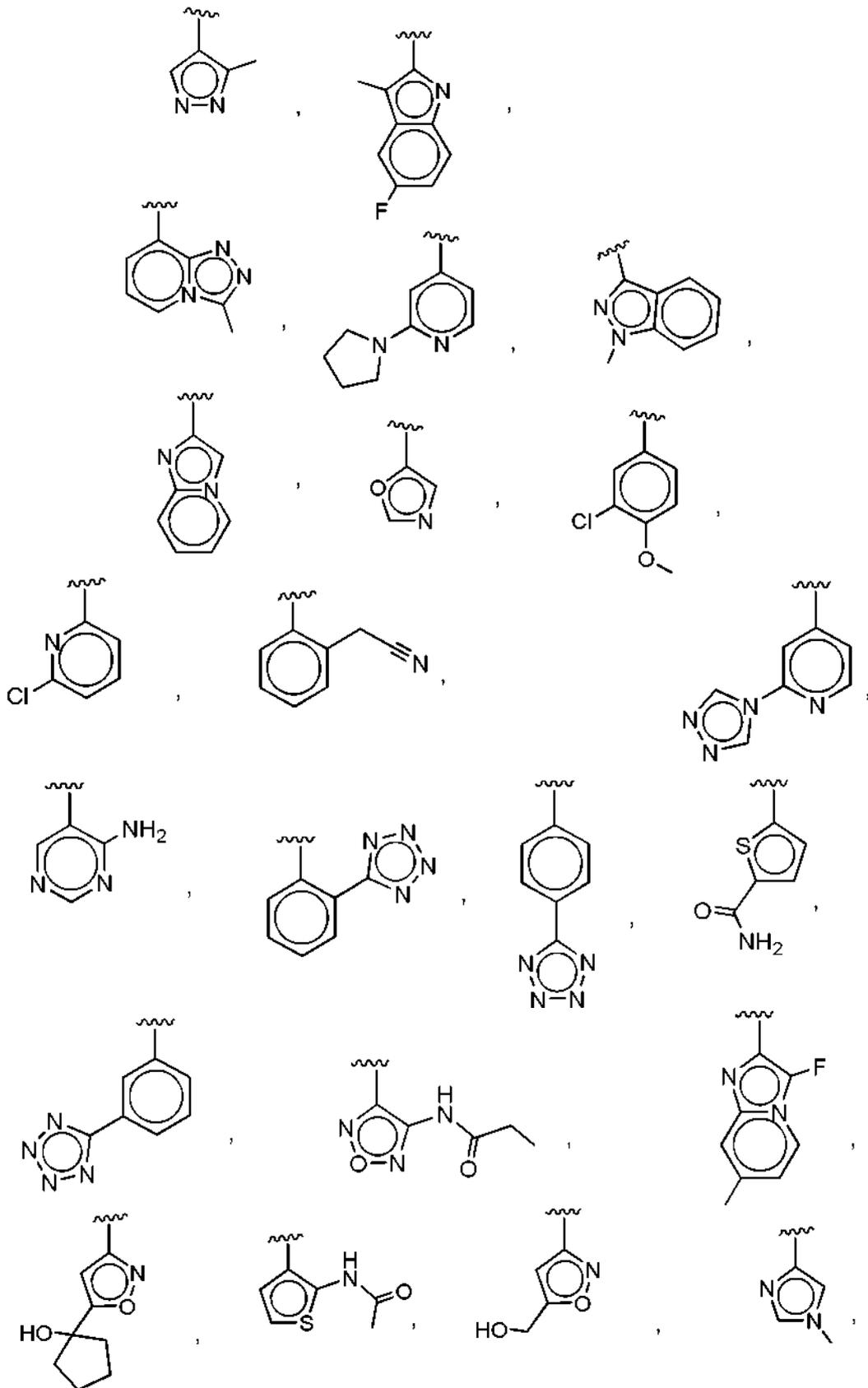


5

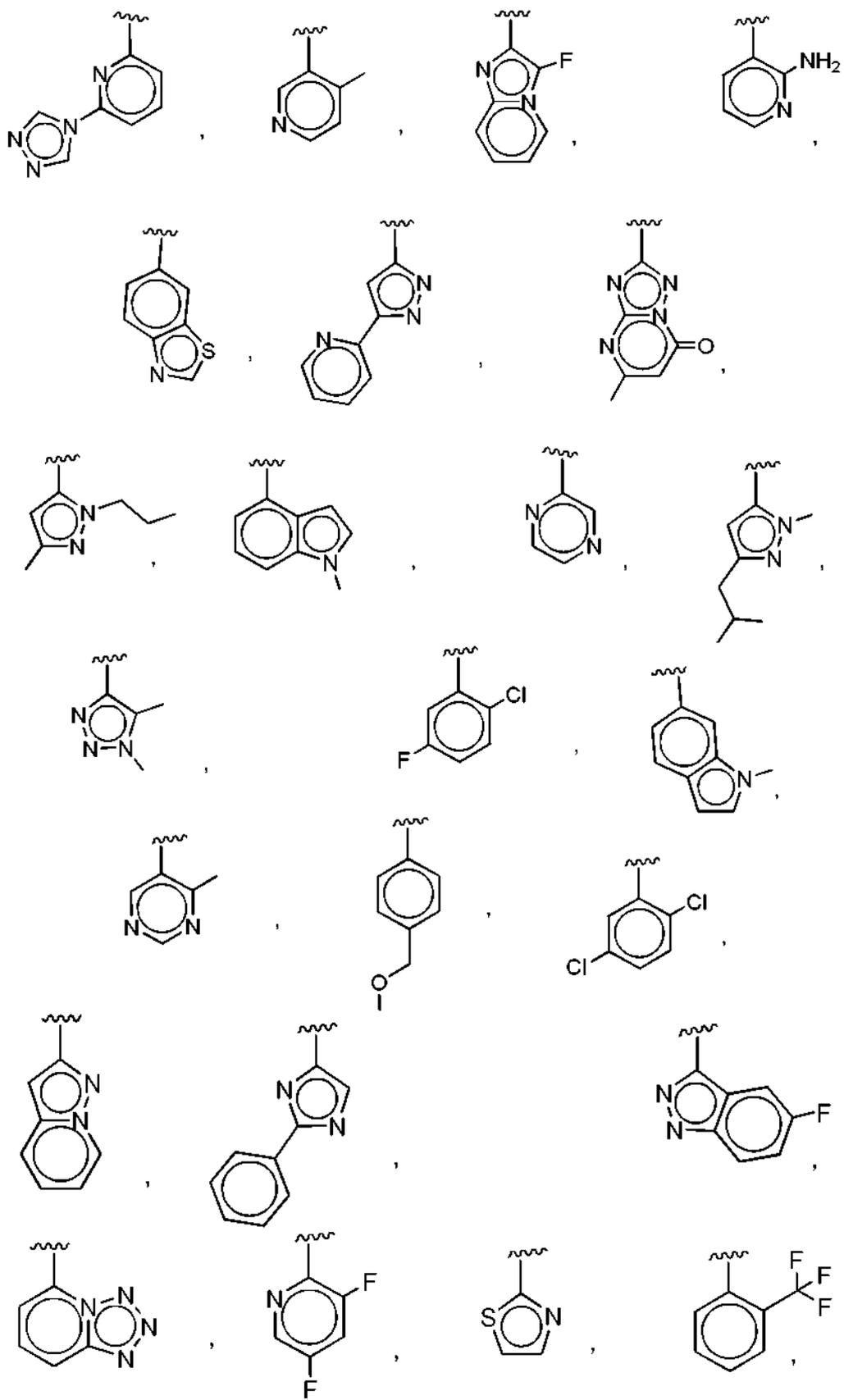


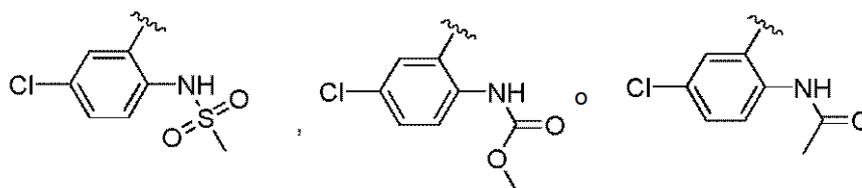
5





5



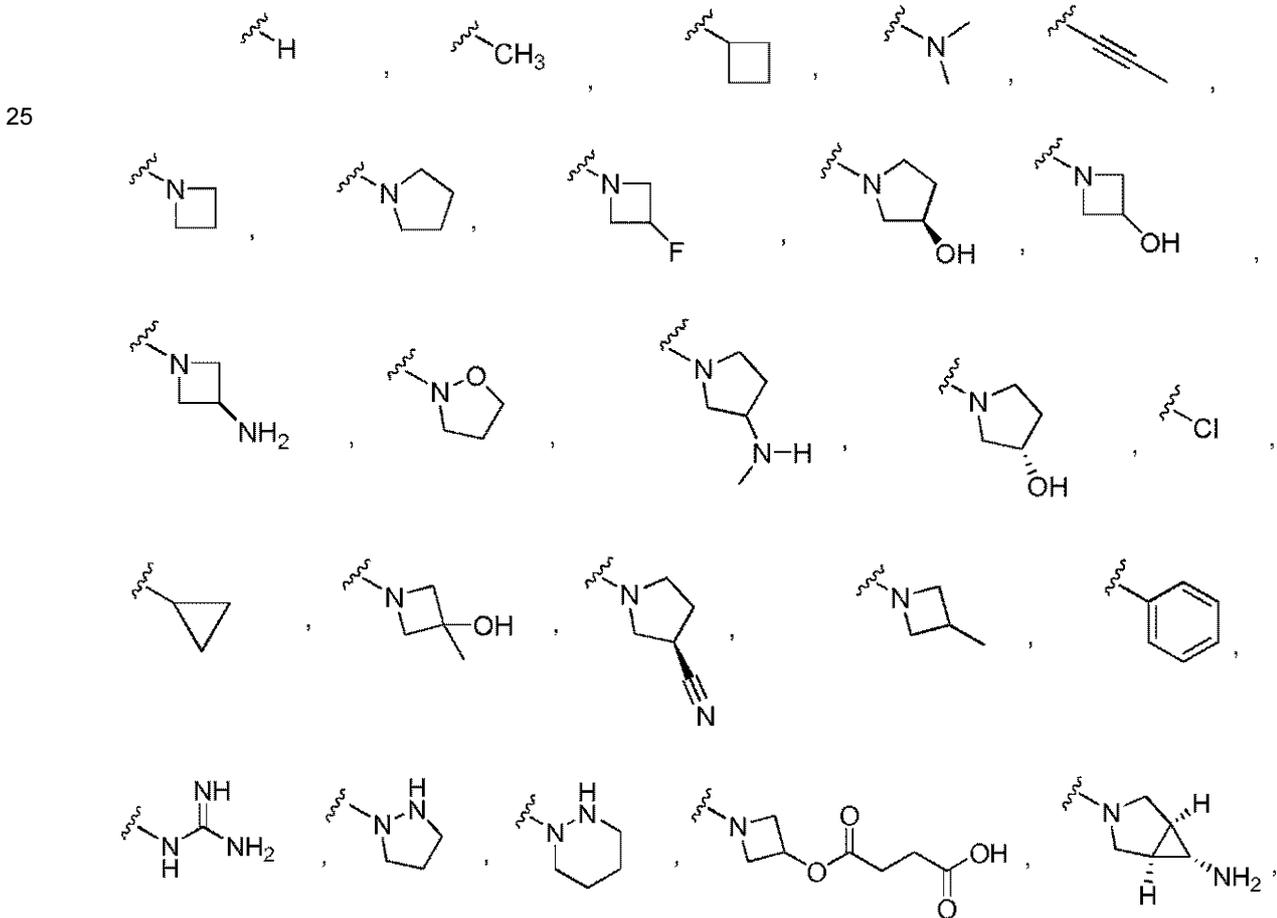


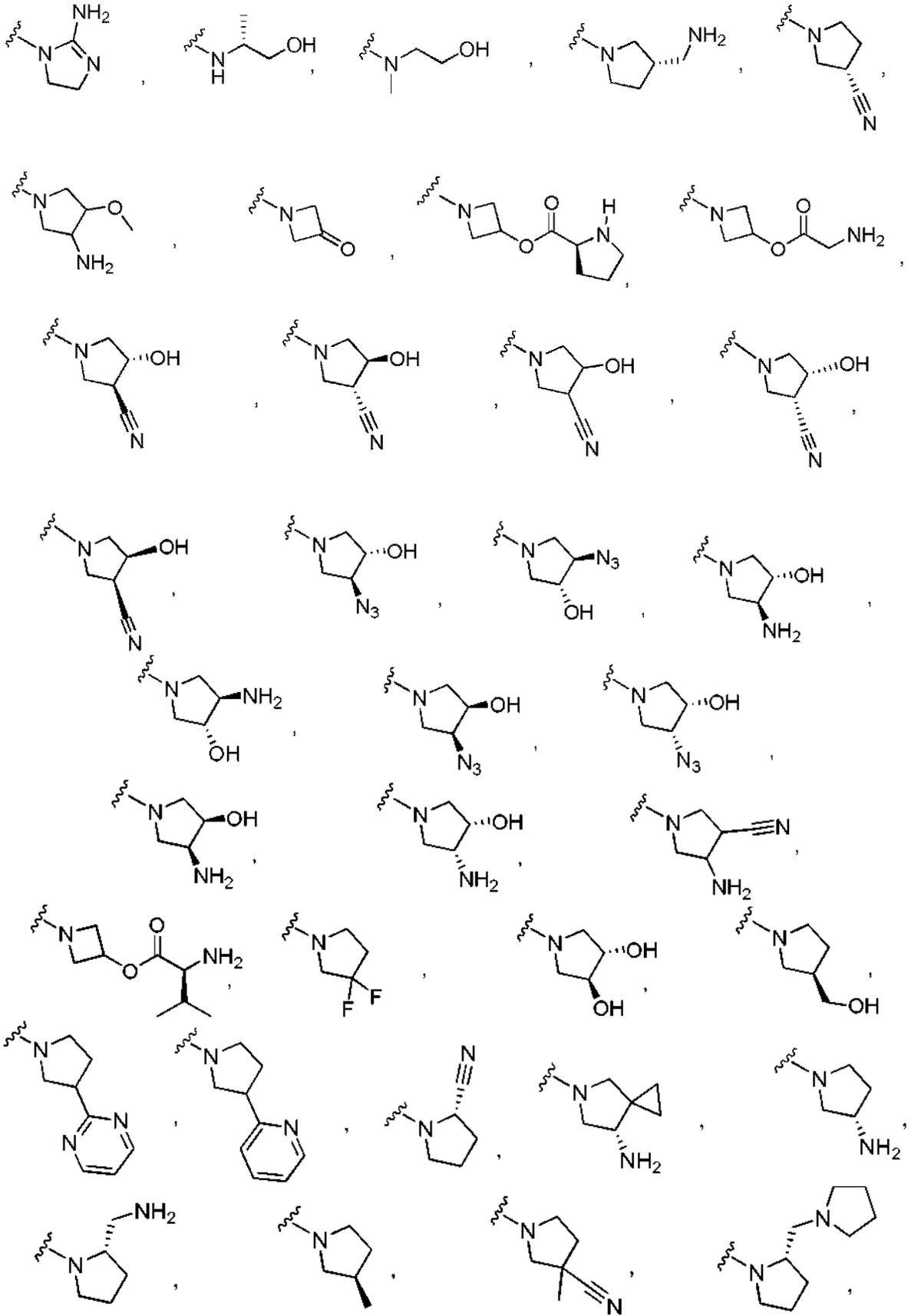
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R⁸ es H, NR¹¹R¹², NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o cicloalquilo (C₃-C₇), en donde cualquier alquilo (C₁-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o cicloalquilo (C₃-C₇) de R⁸ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R⁸ es heterociclilo C₂-C₂₀, en donde heterociclilo C₂-C₂₀ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R⁸ es pirrolidinilo o azetidínulo, en donde pirrolidinilo o azetidínulo están opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxilo, NH₂, CN o -OP(O)(OH)₂.

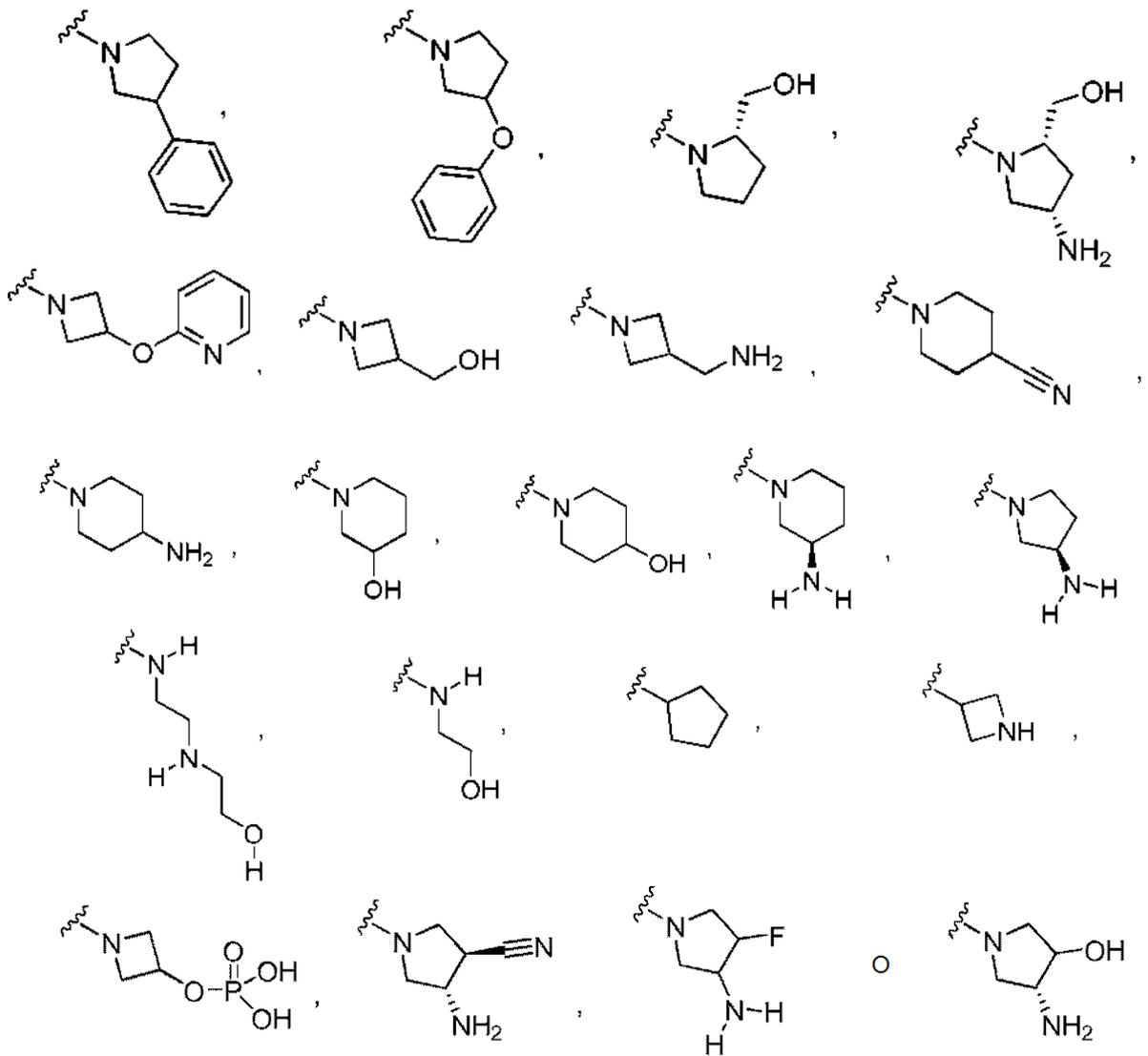
27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R⁸ es:





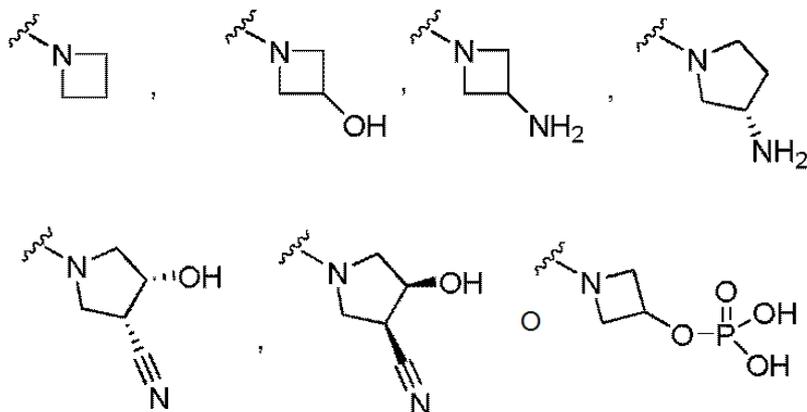
5

10



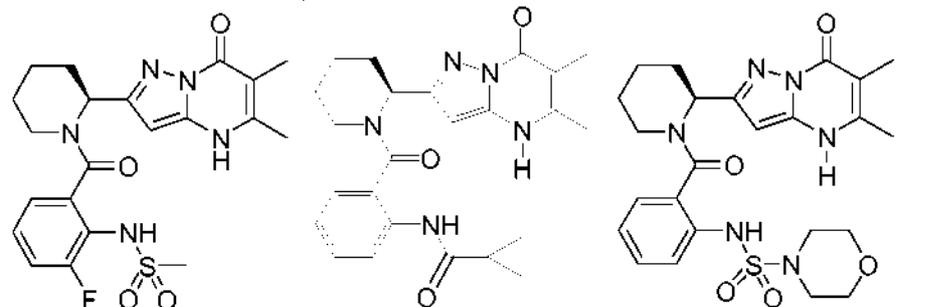
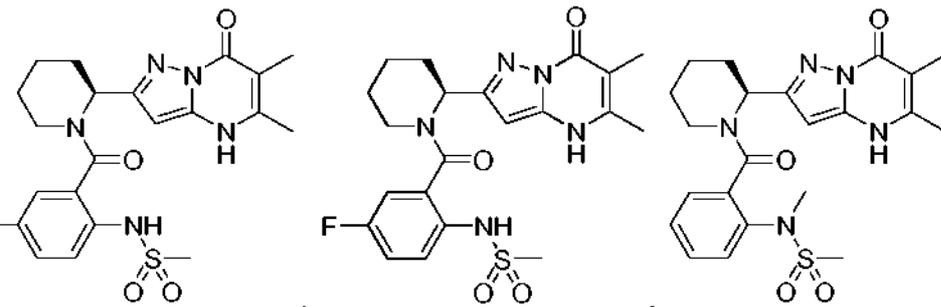
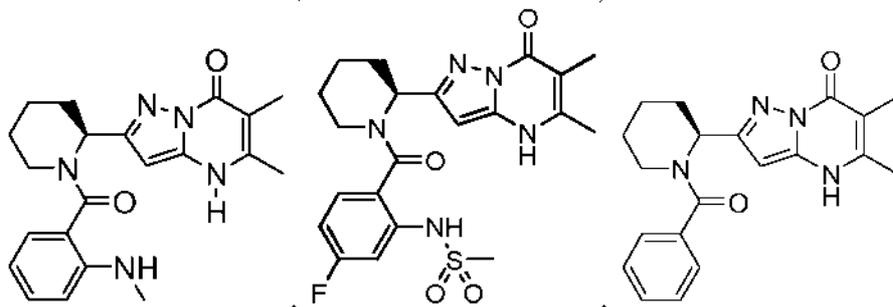
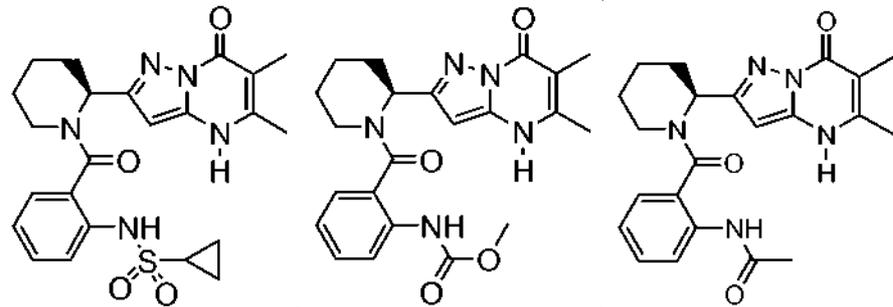
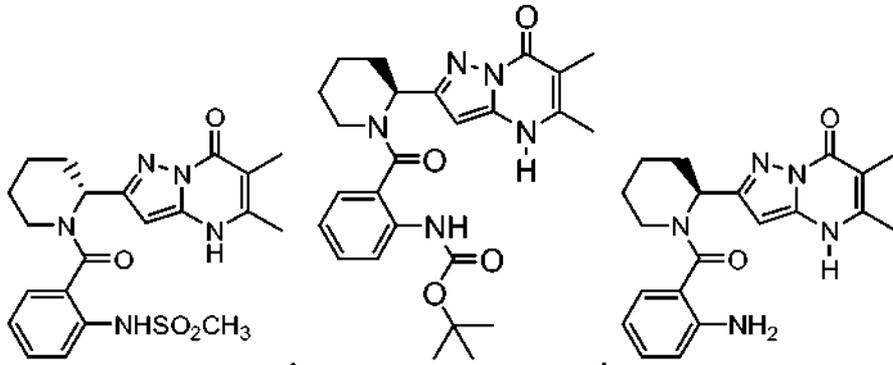
5

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 en el que R⁸ es:

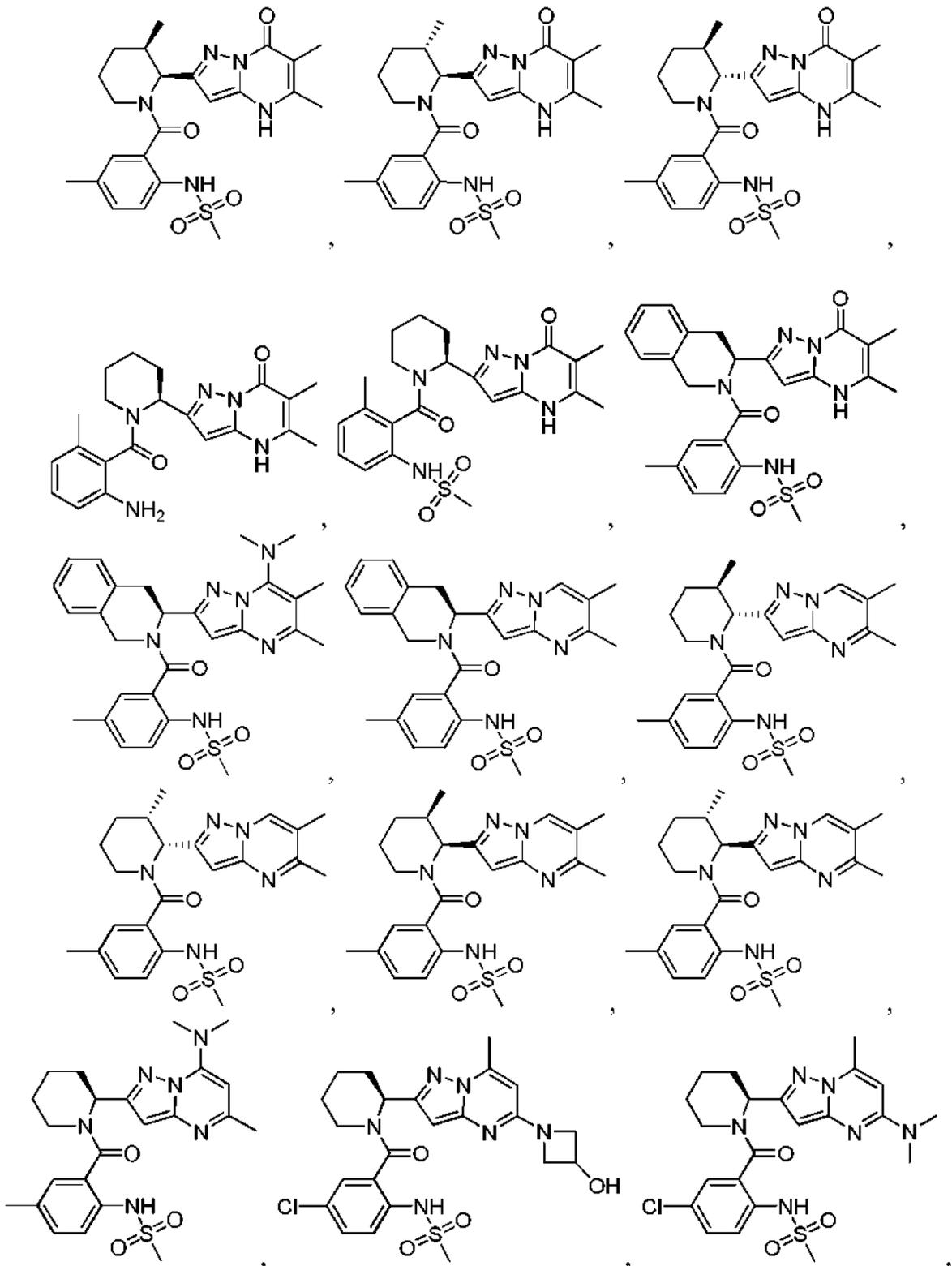


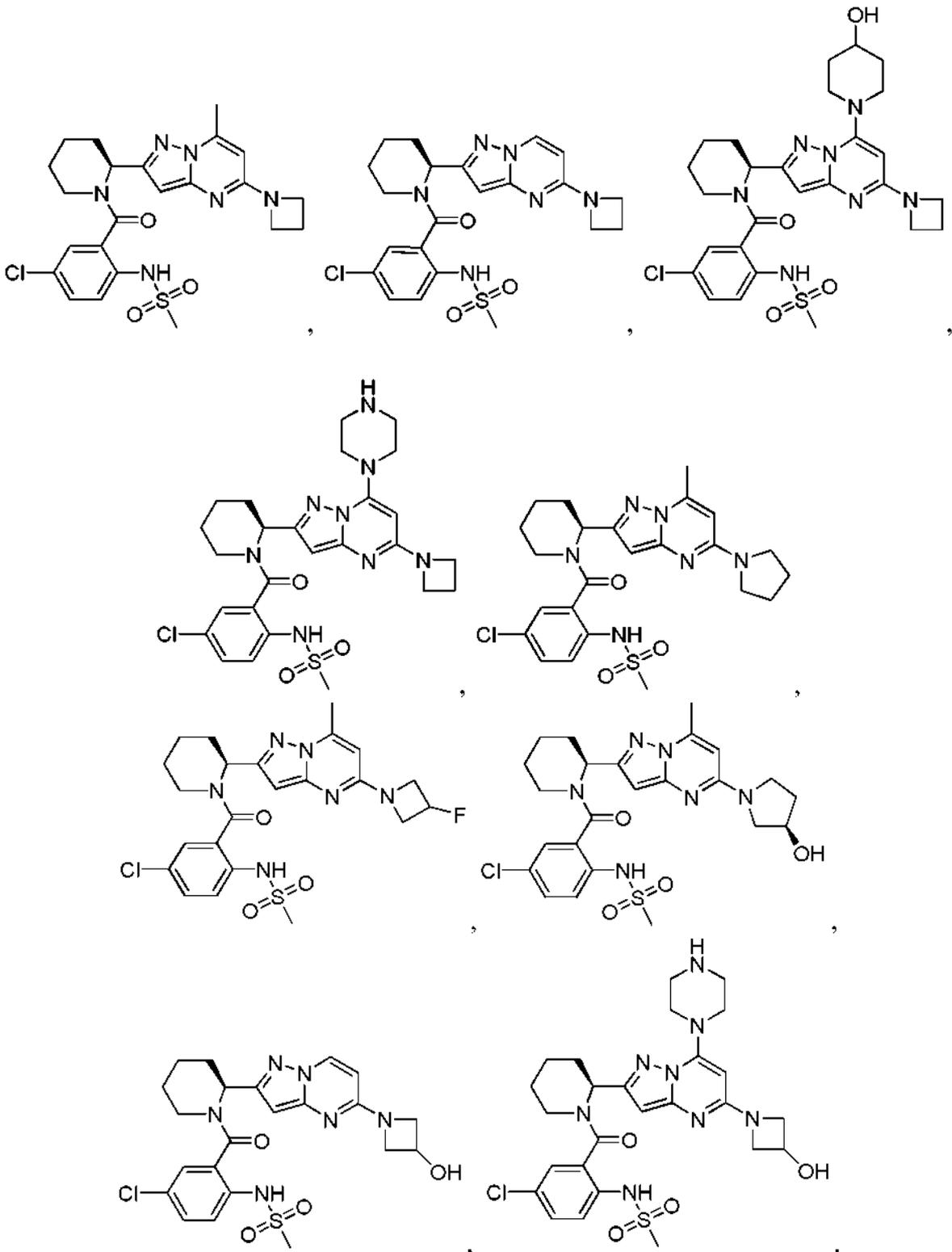
10

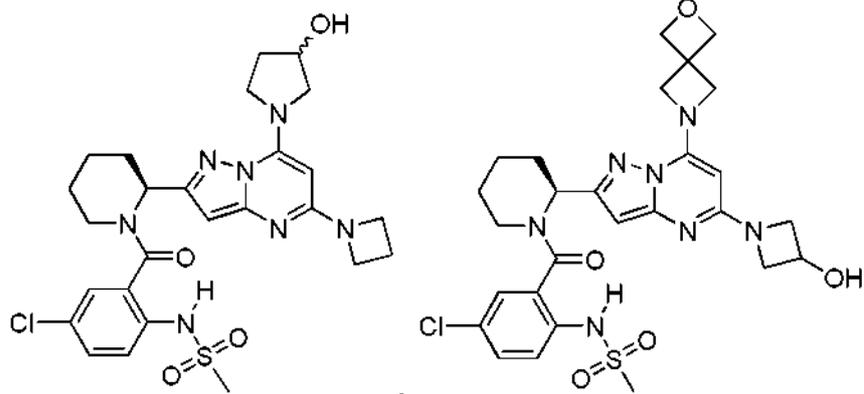
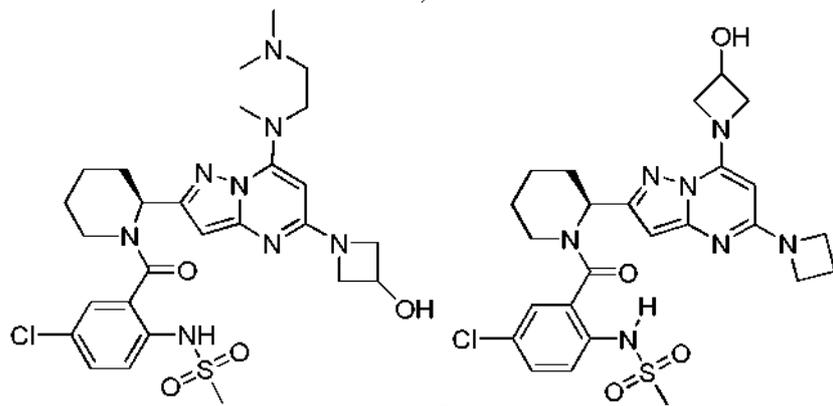
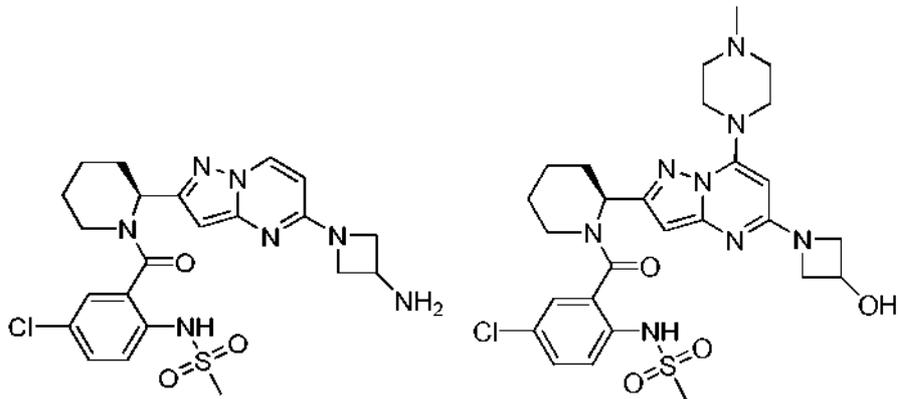
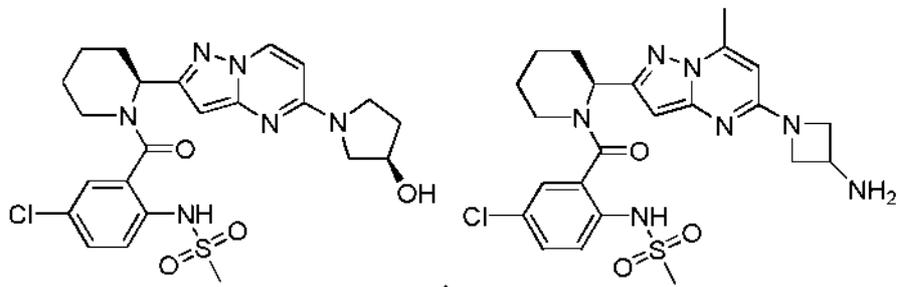
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

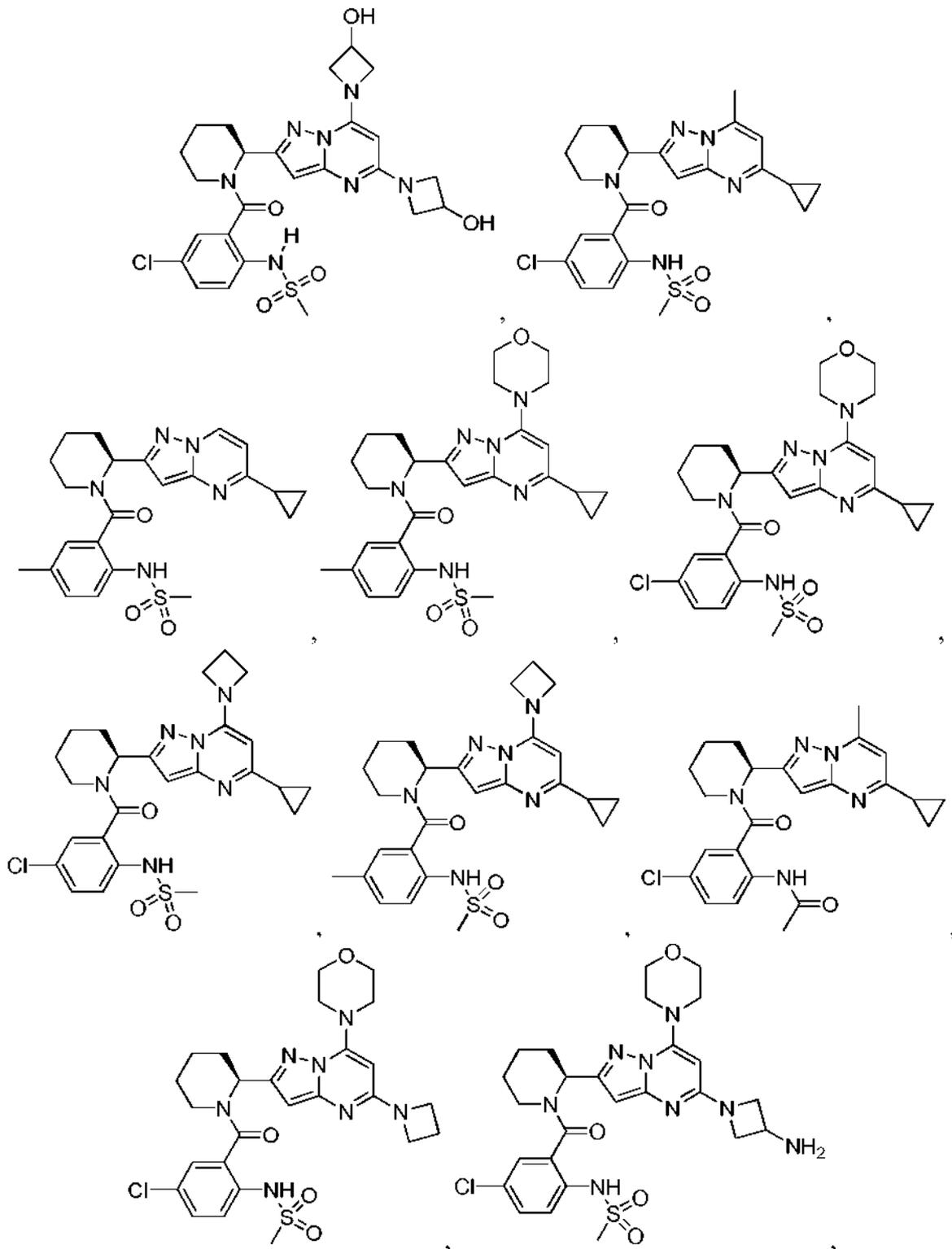


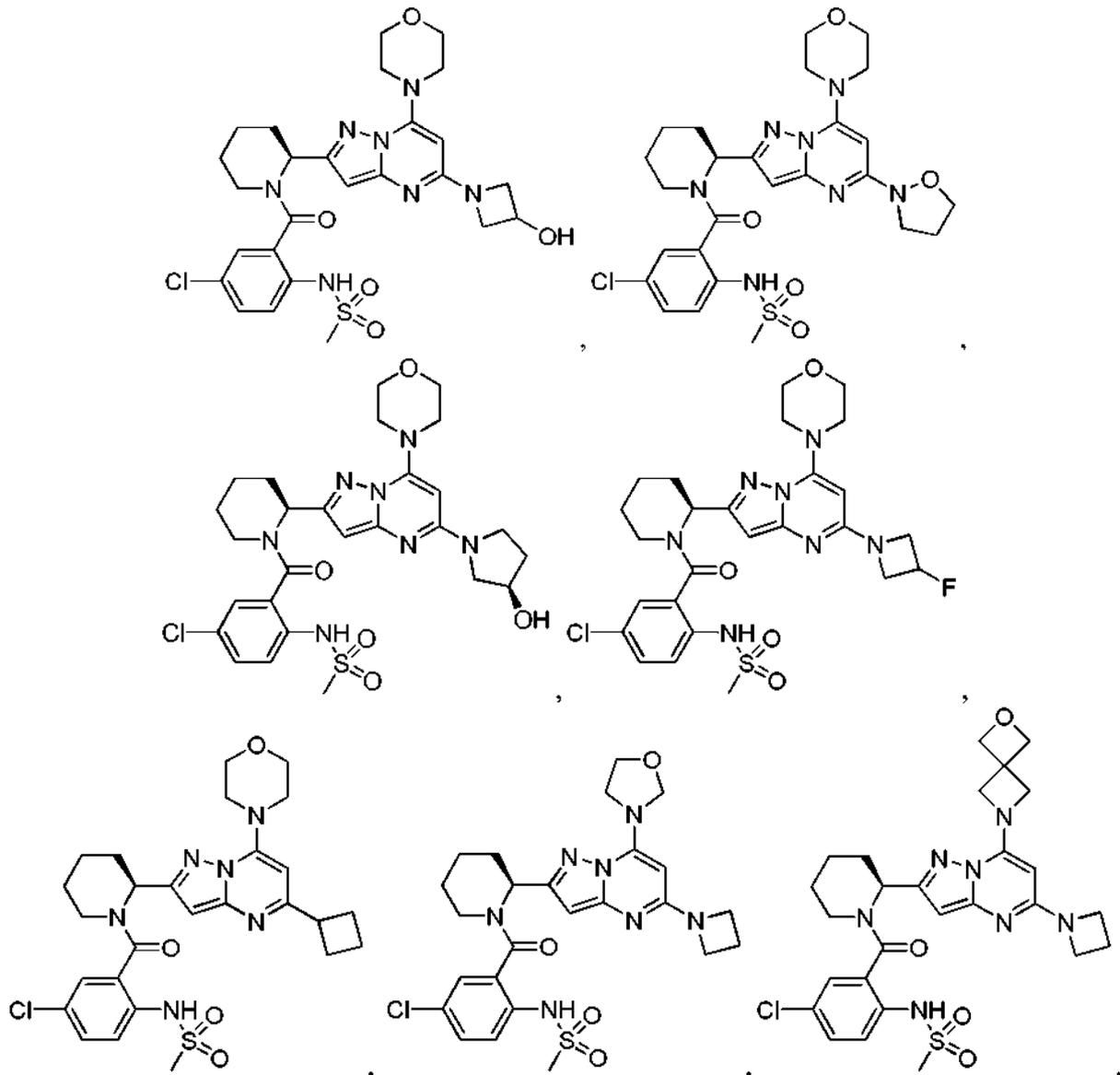
5

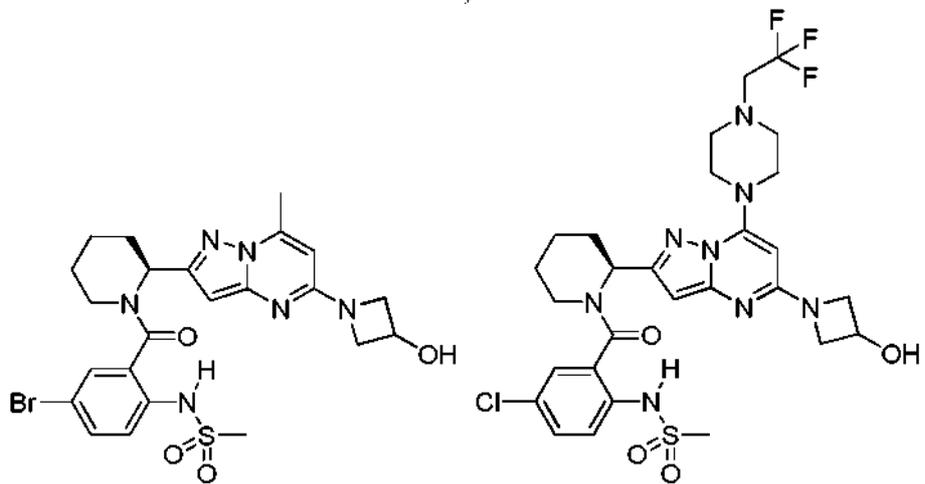
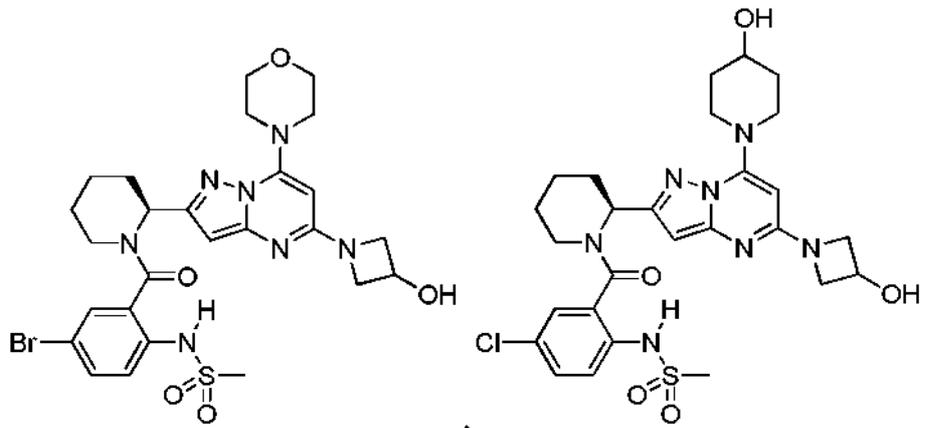
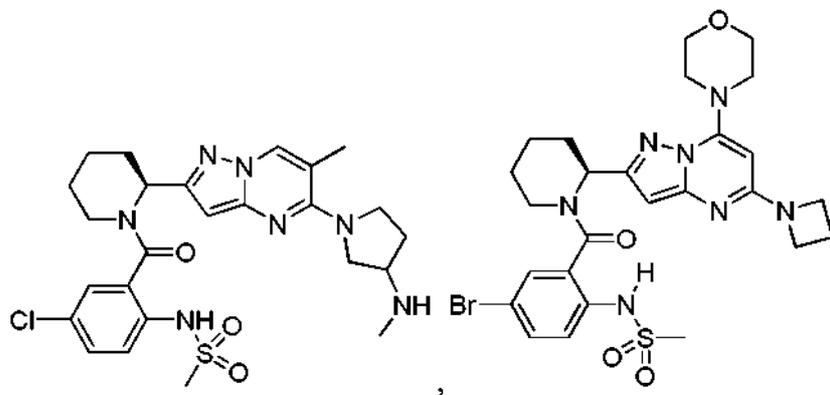
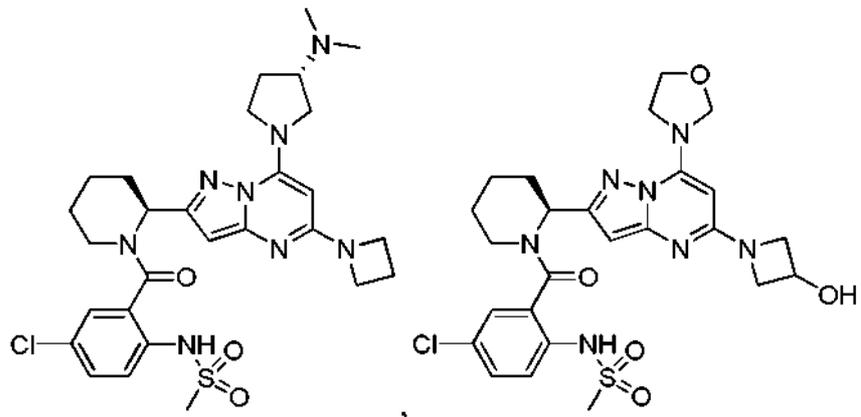


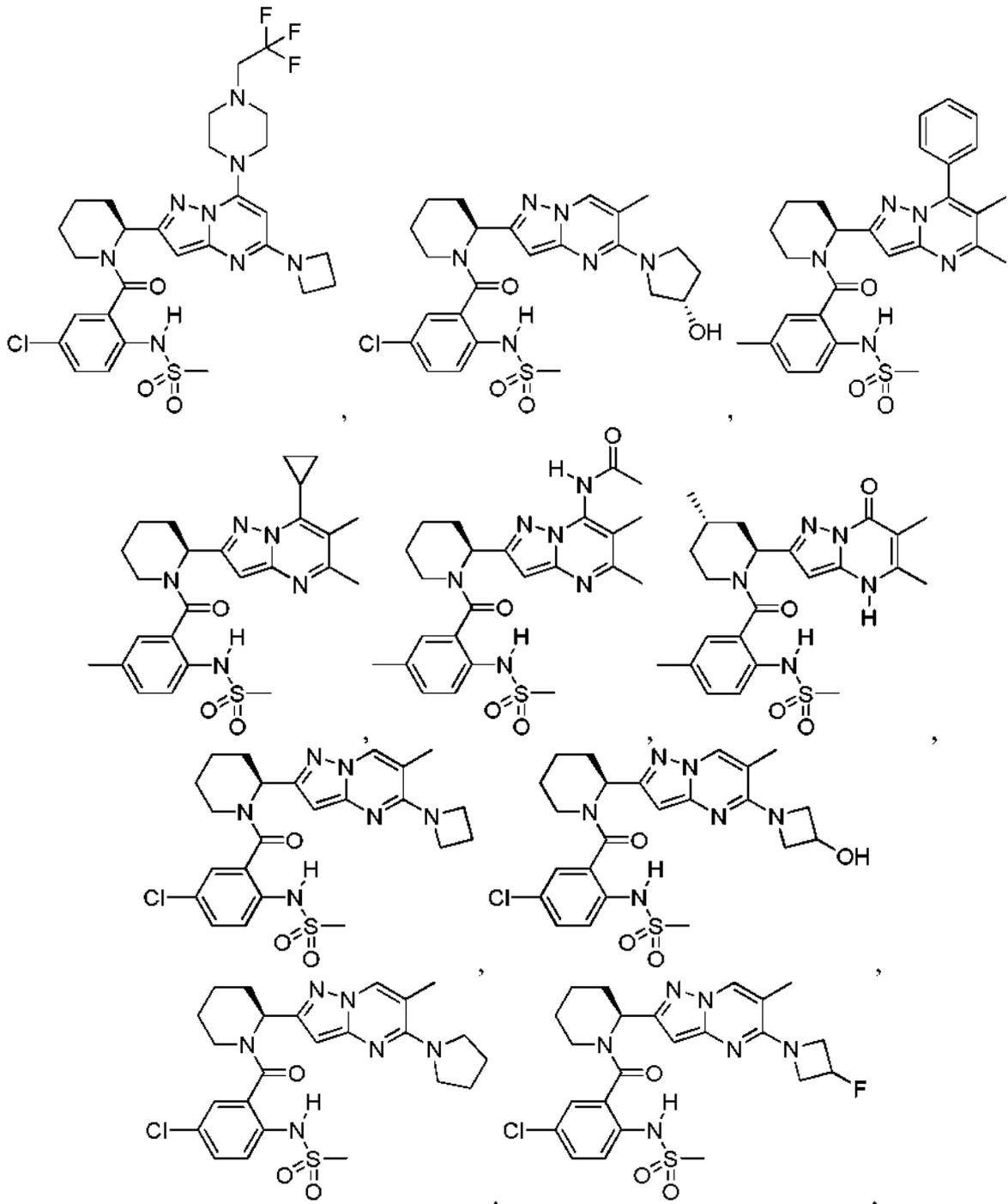


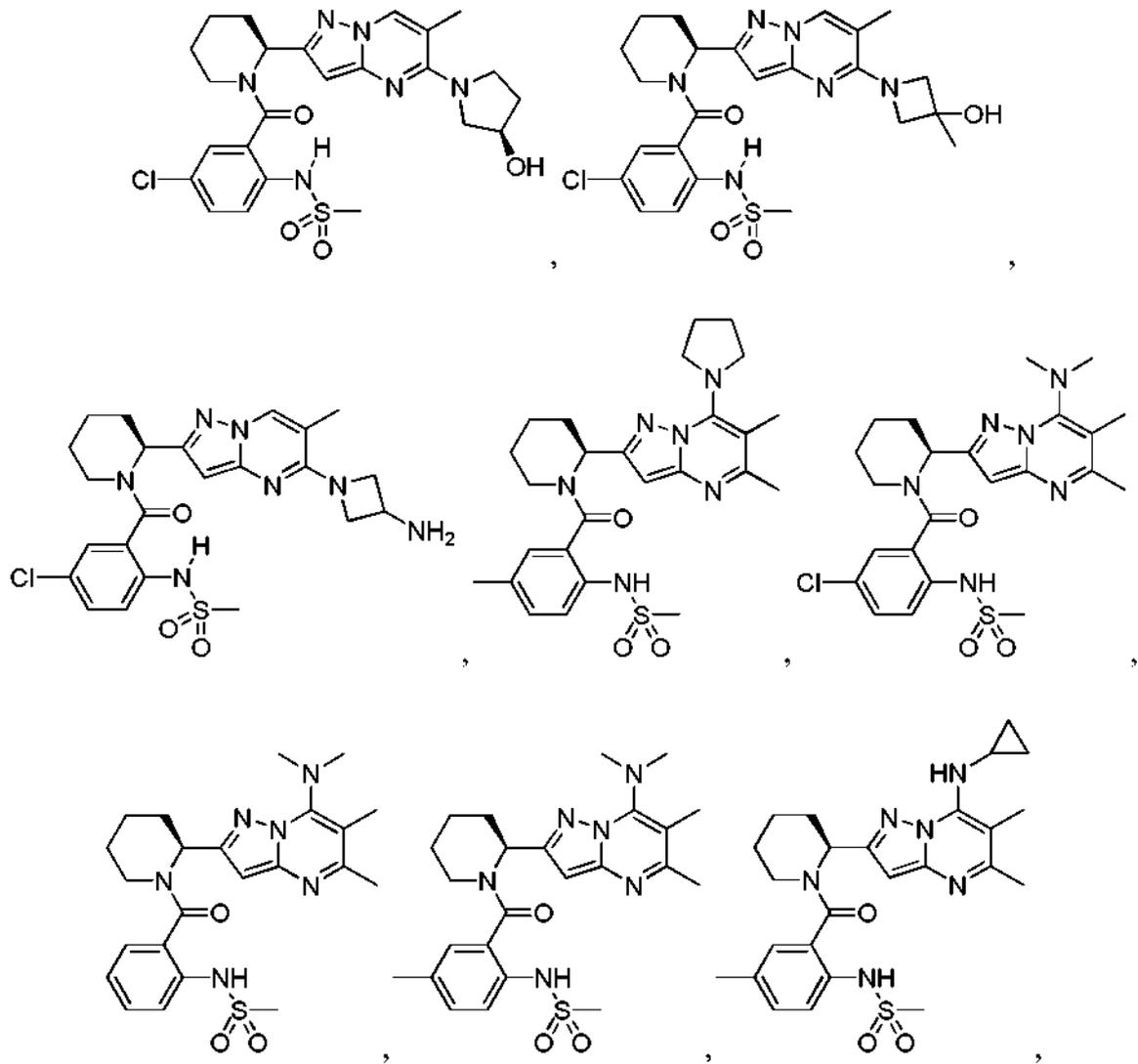


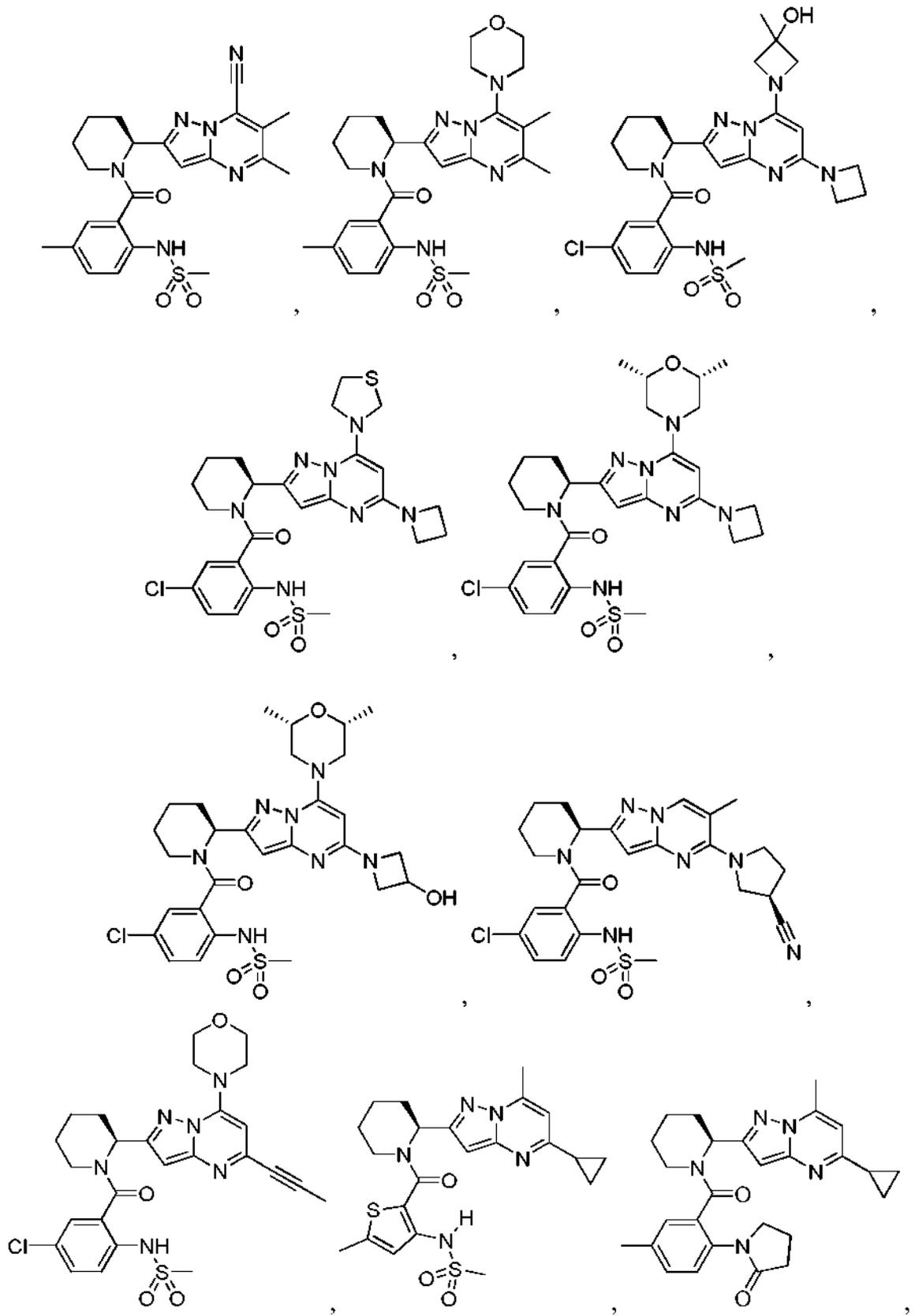


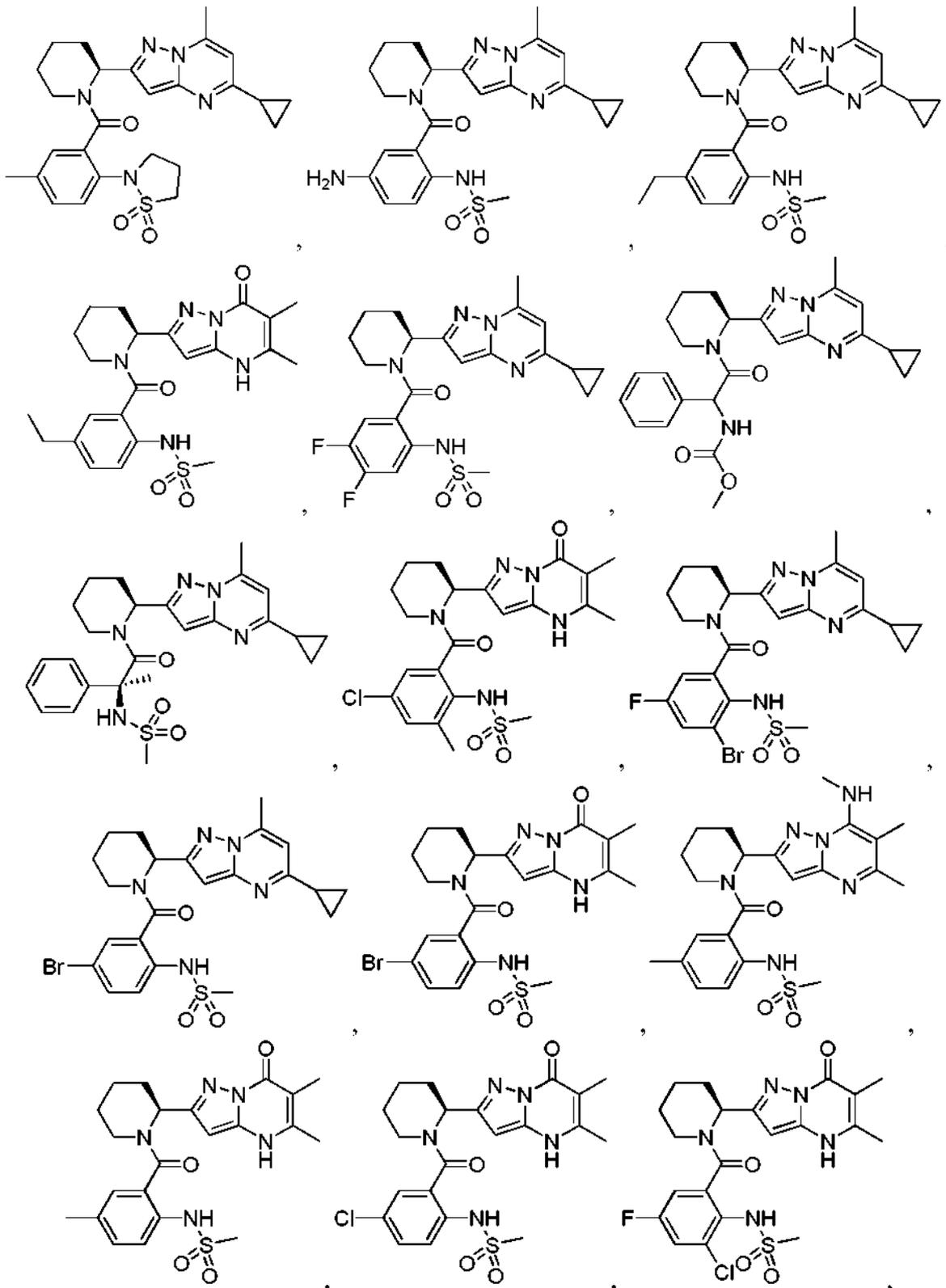


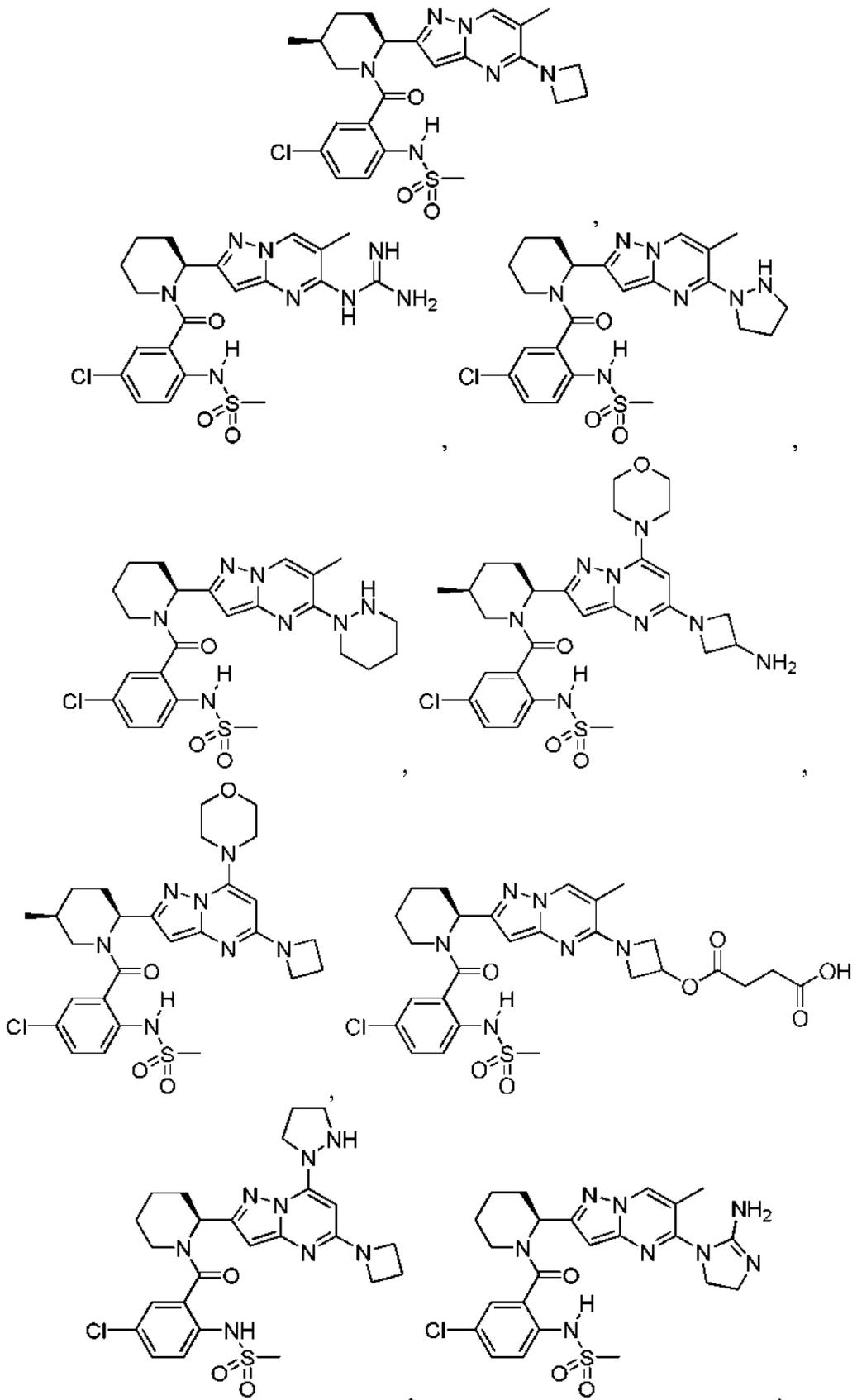


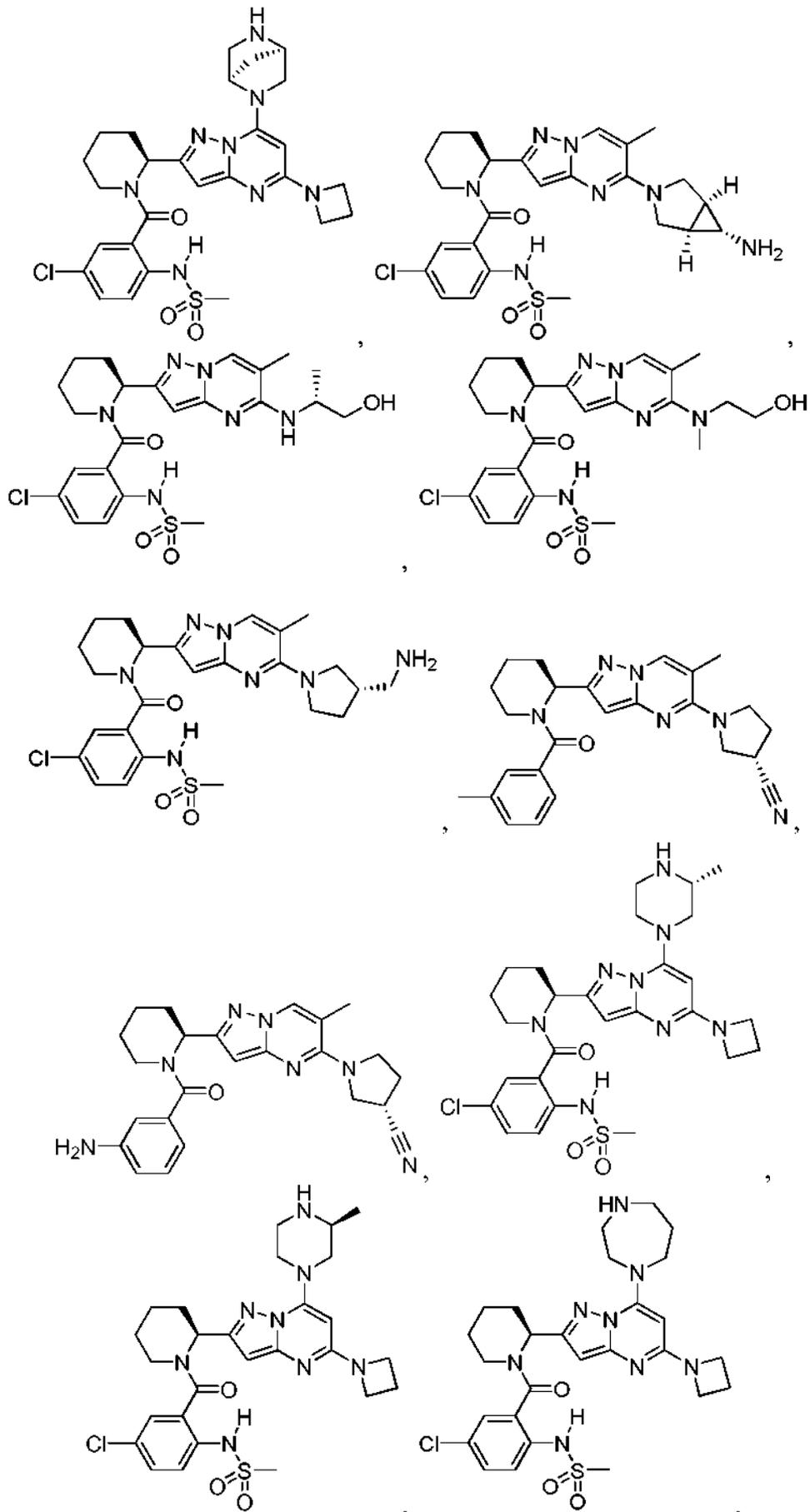


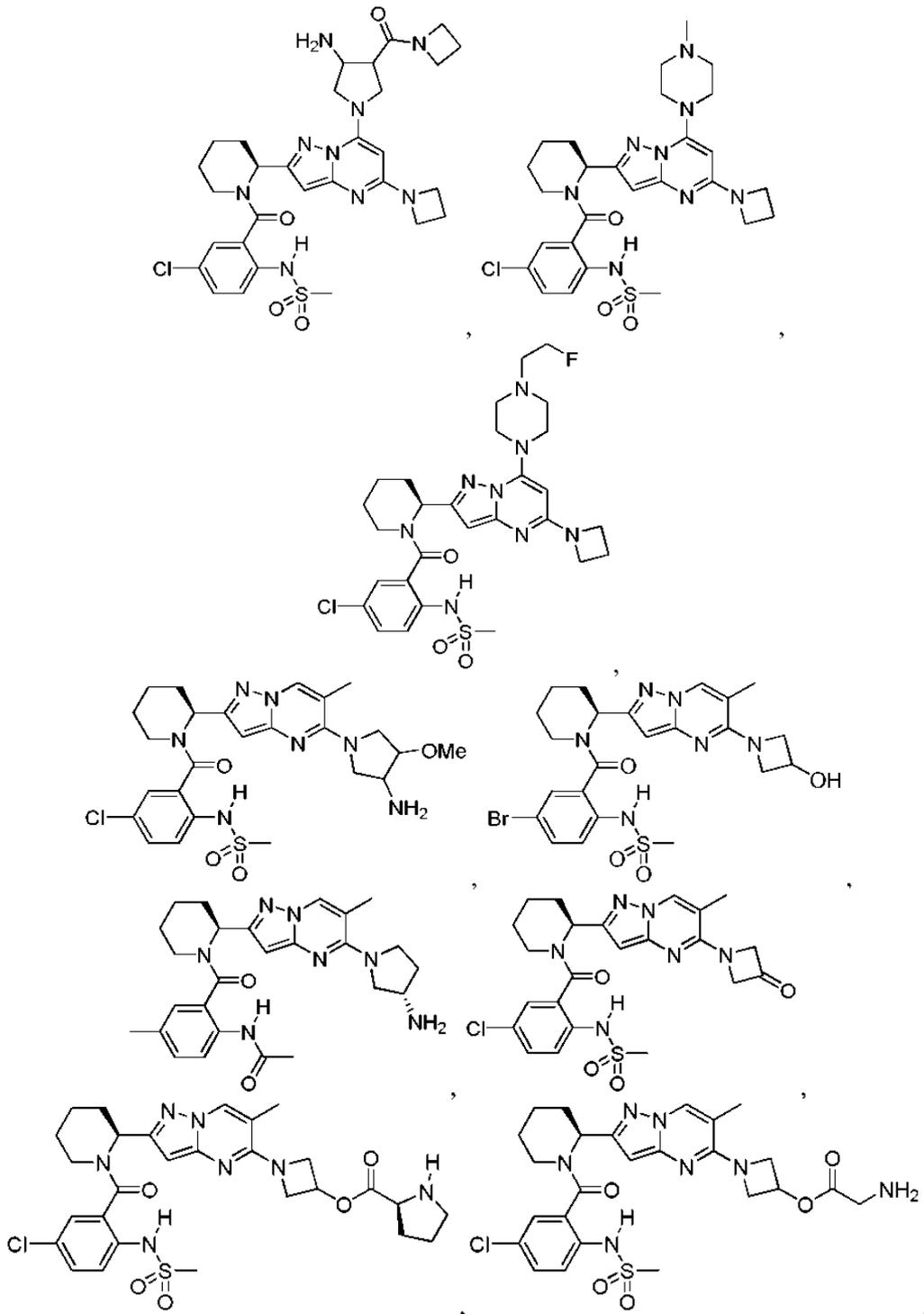


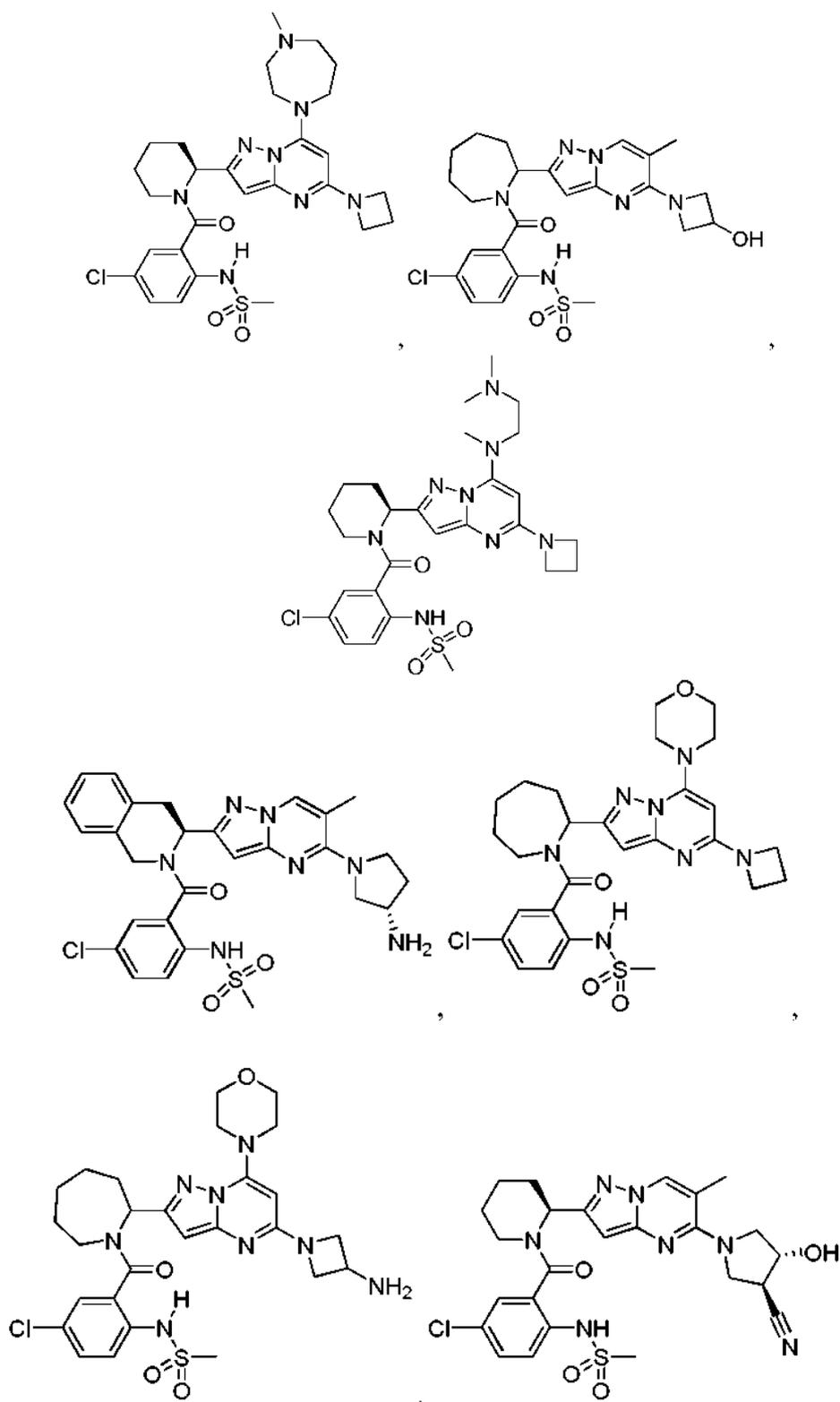


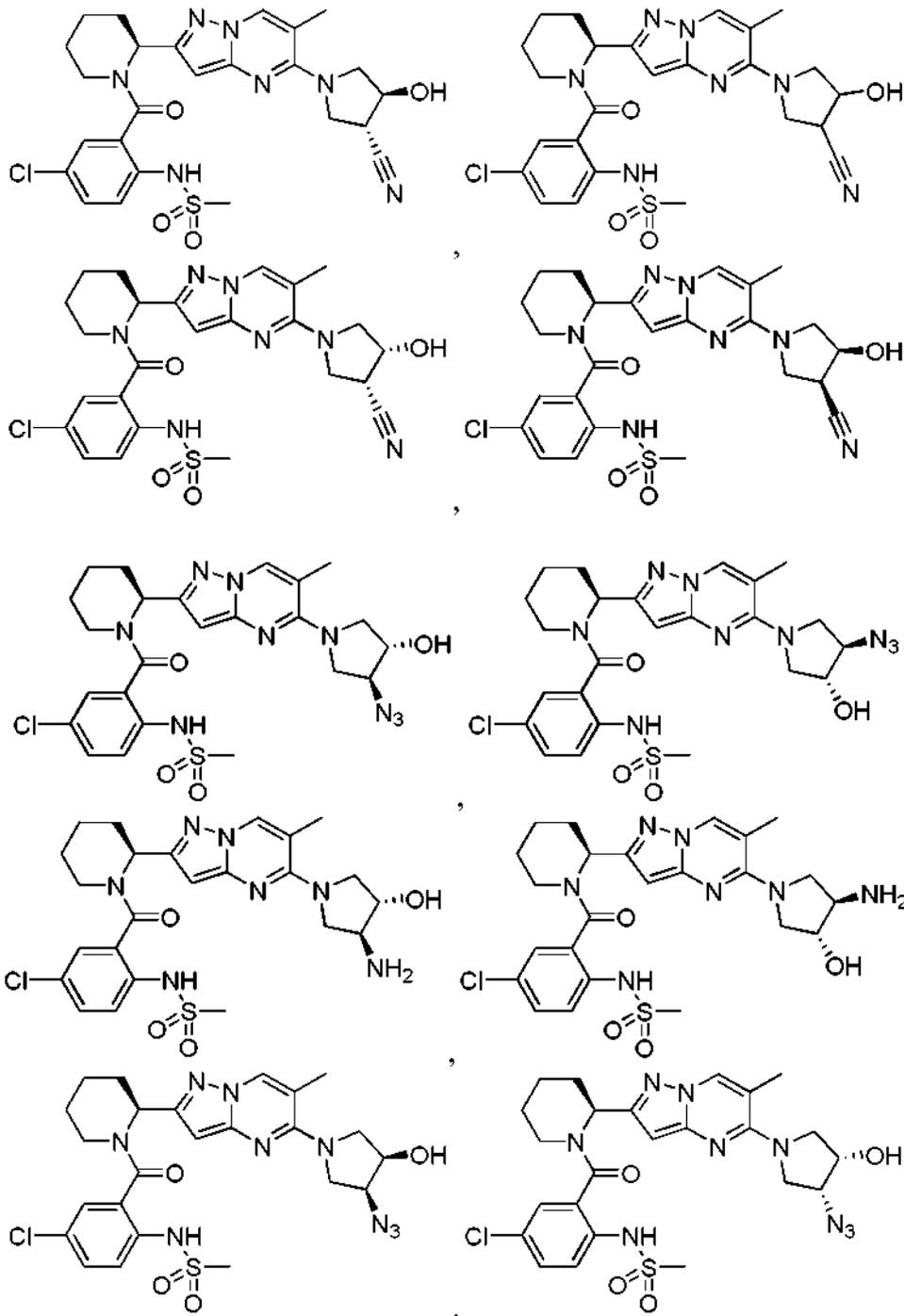


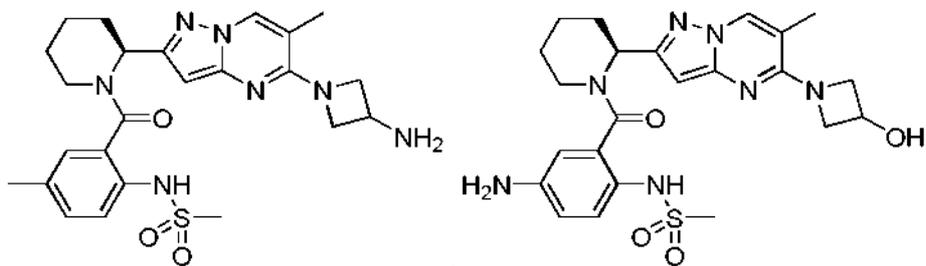
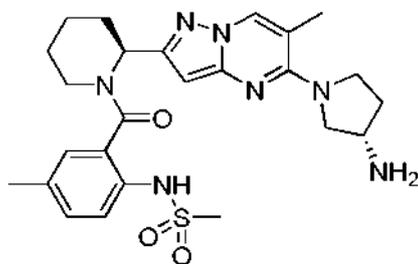
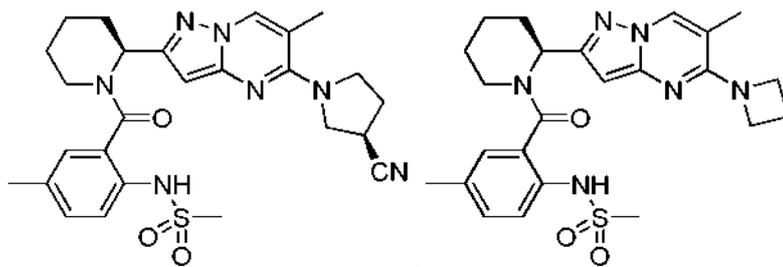
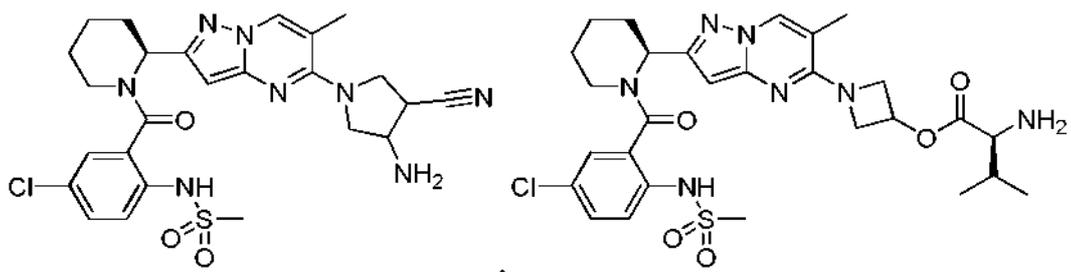
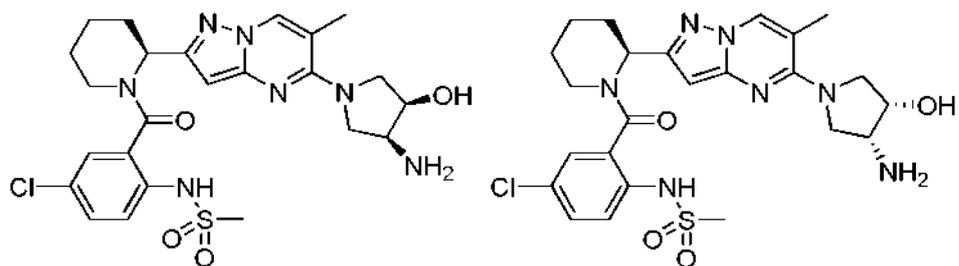


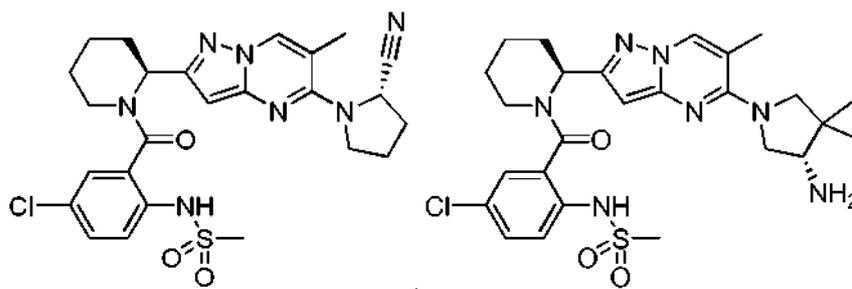
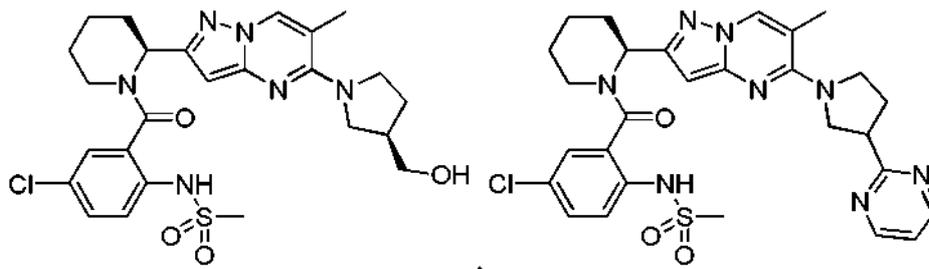
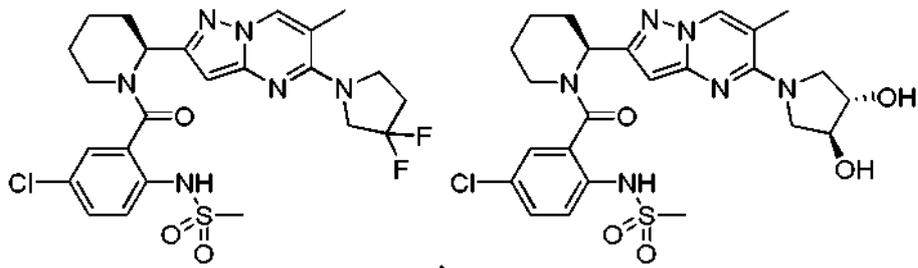
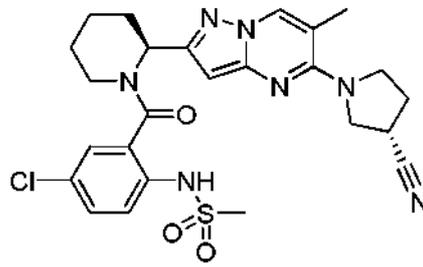
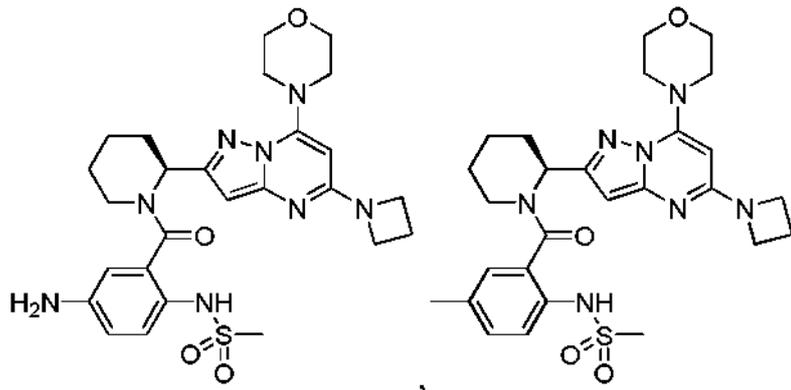


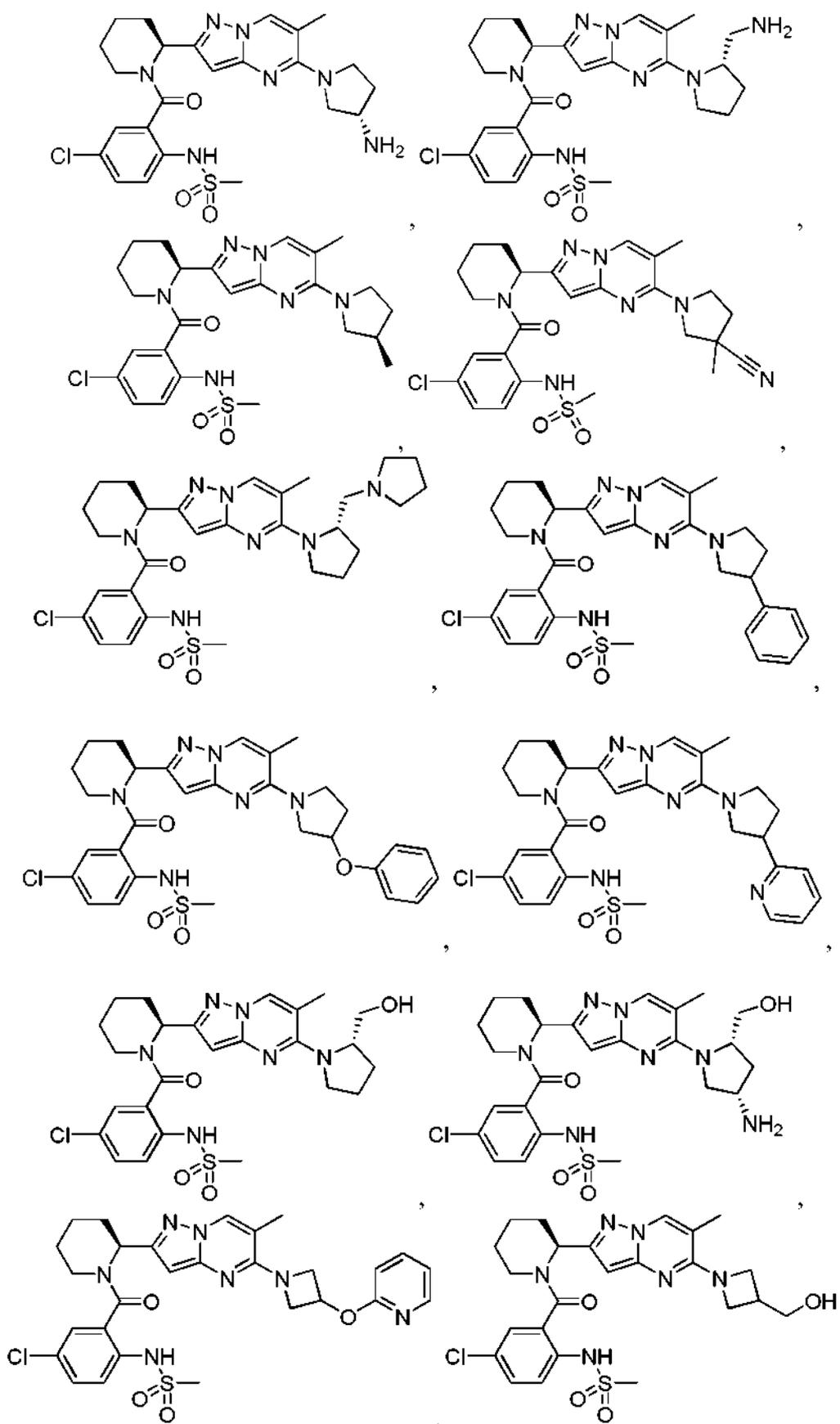


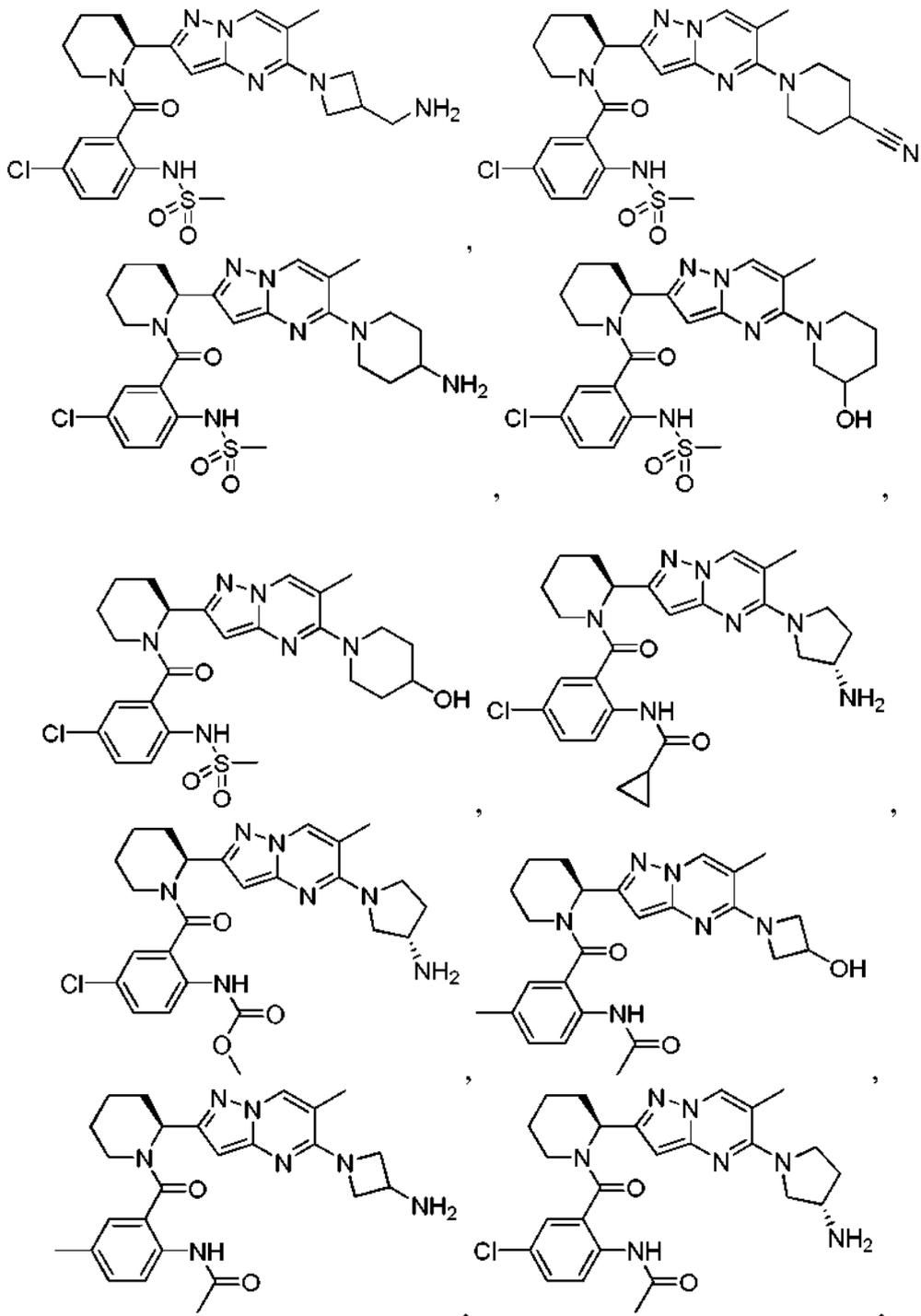


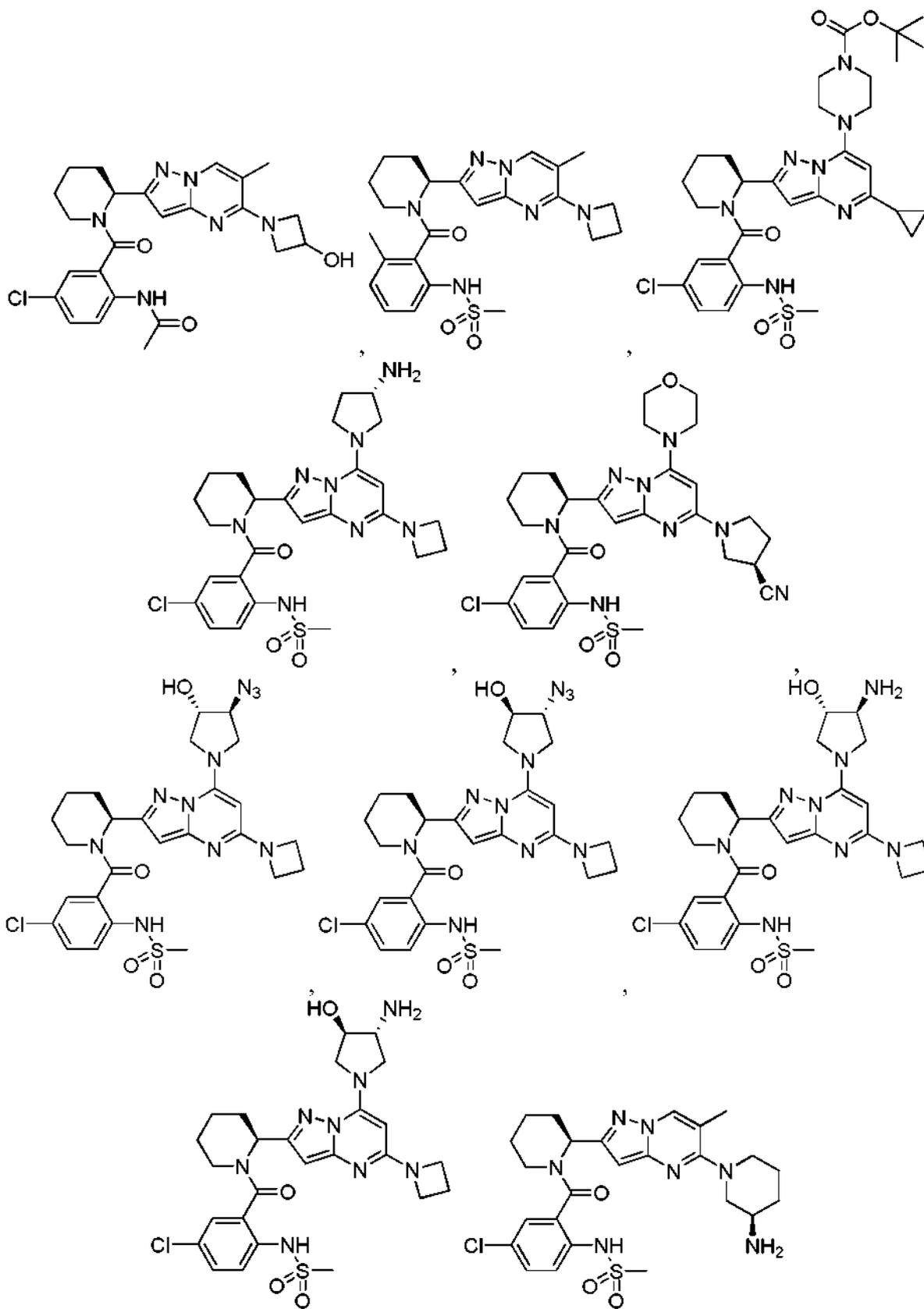


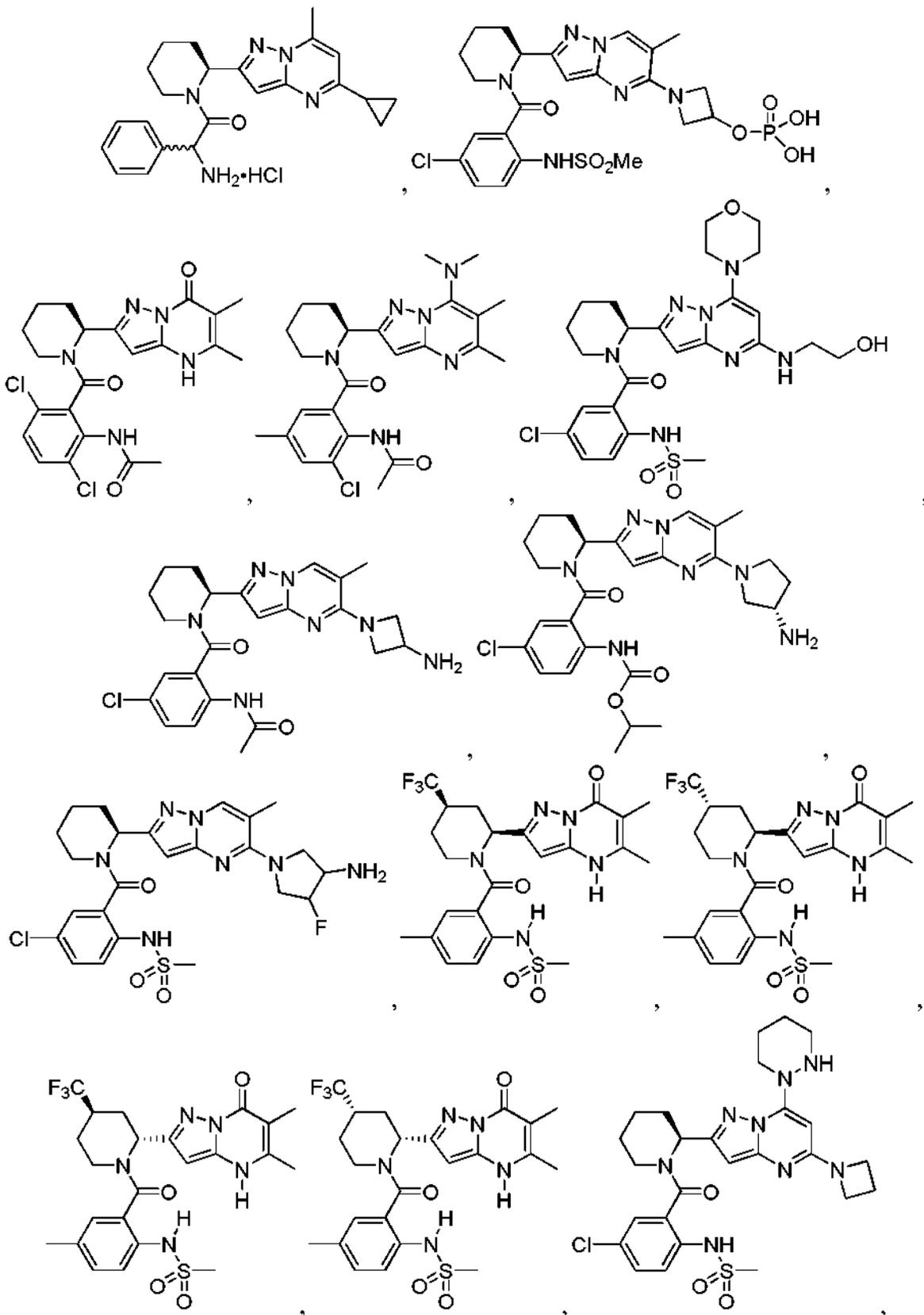


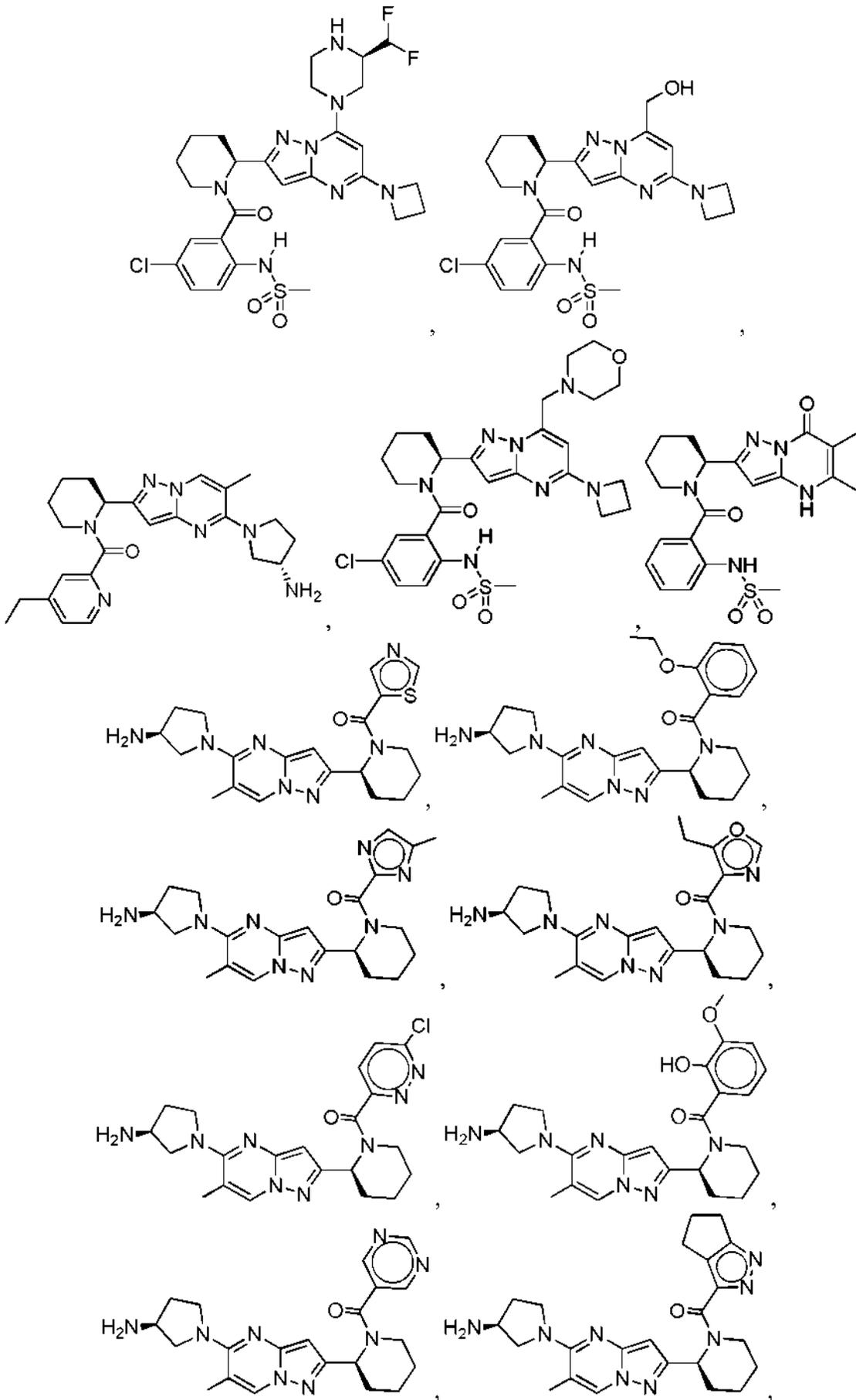


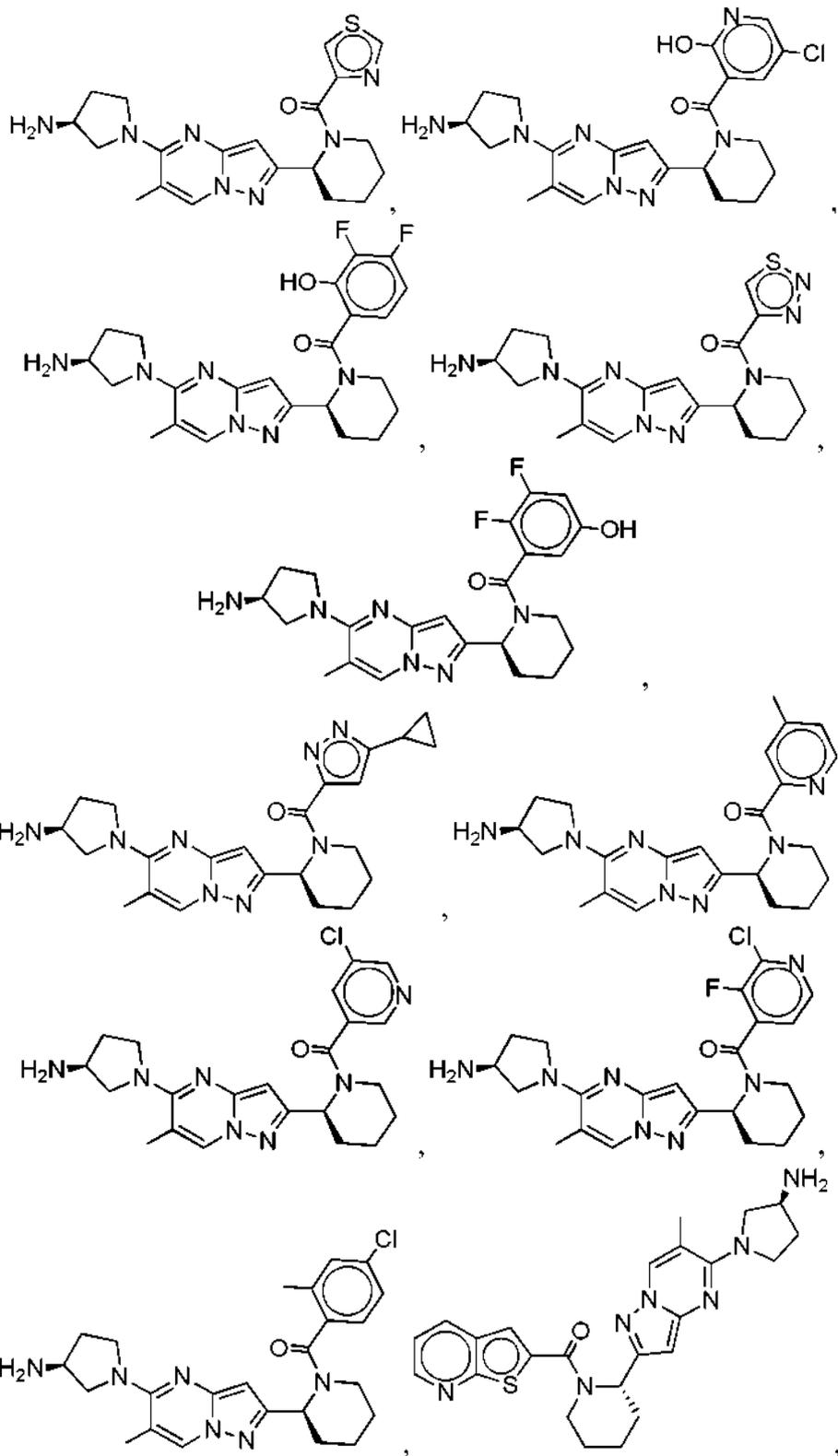




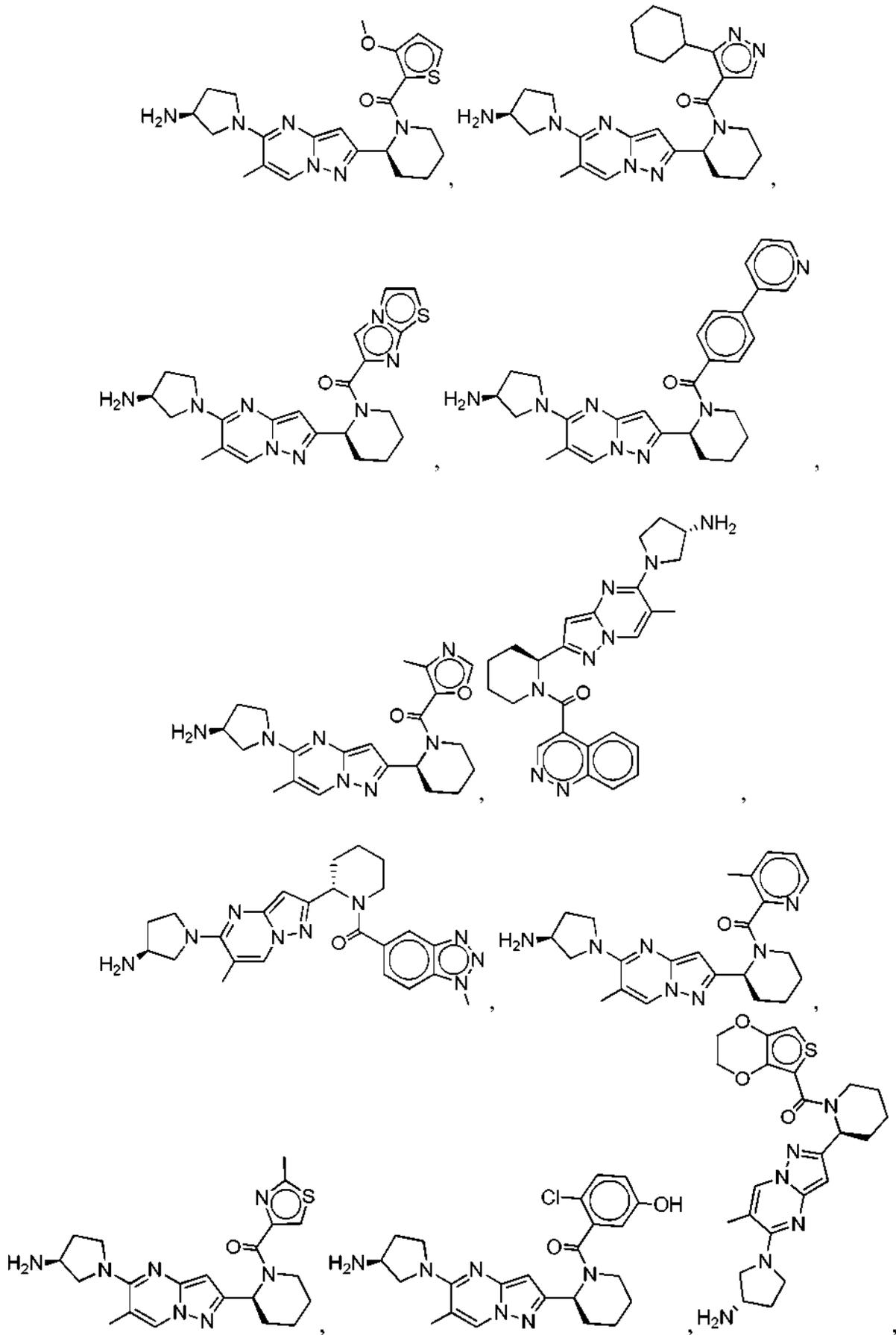


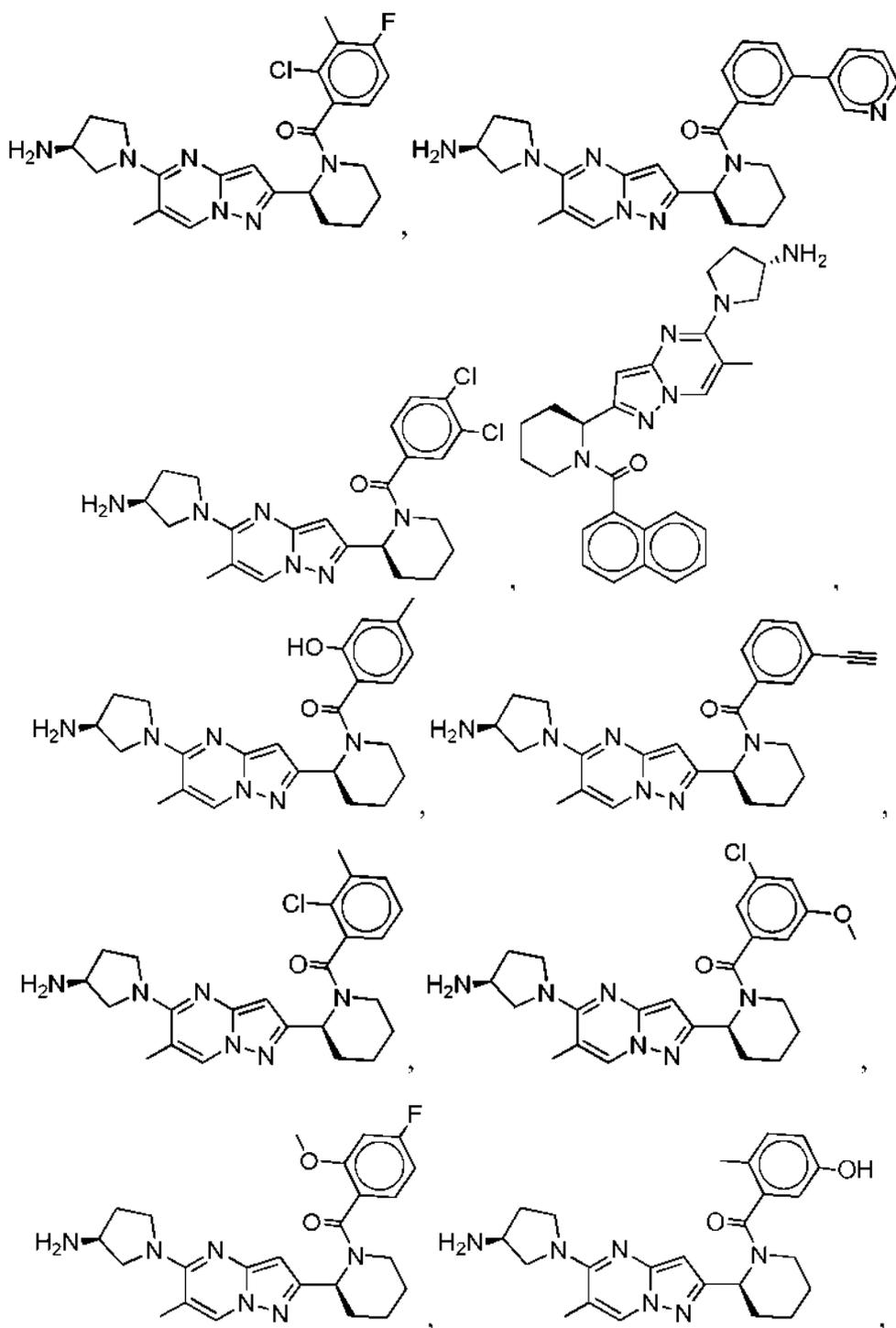


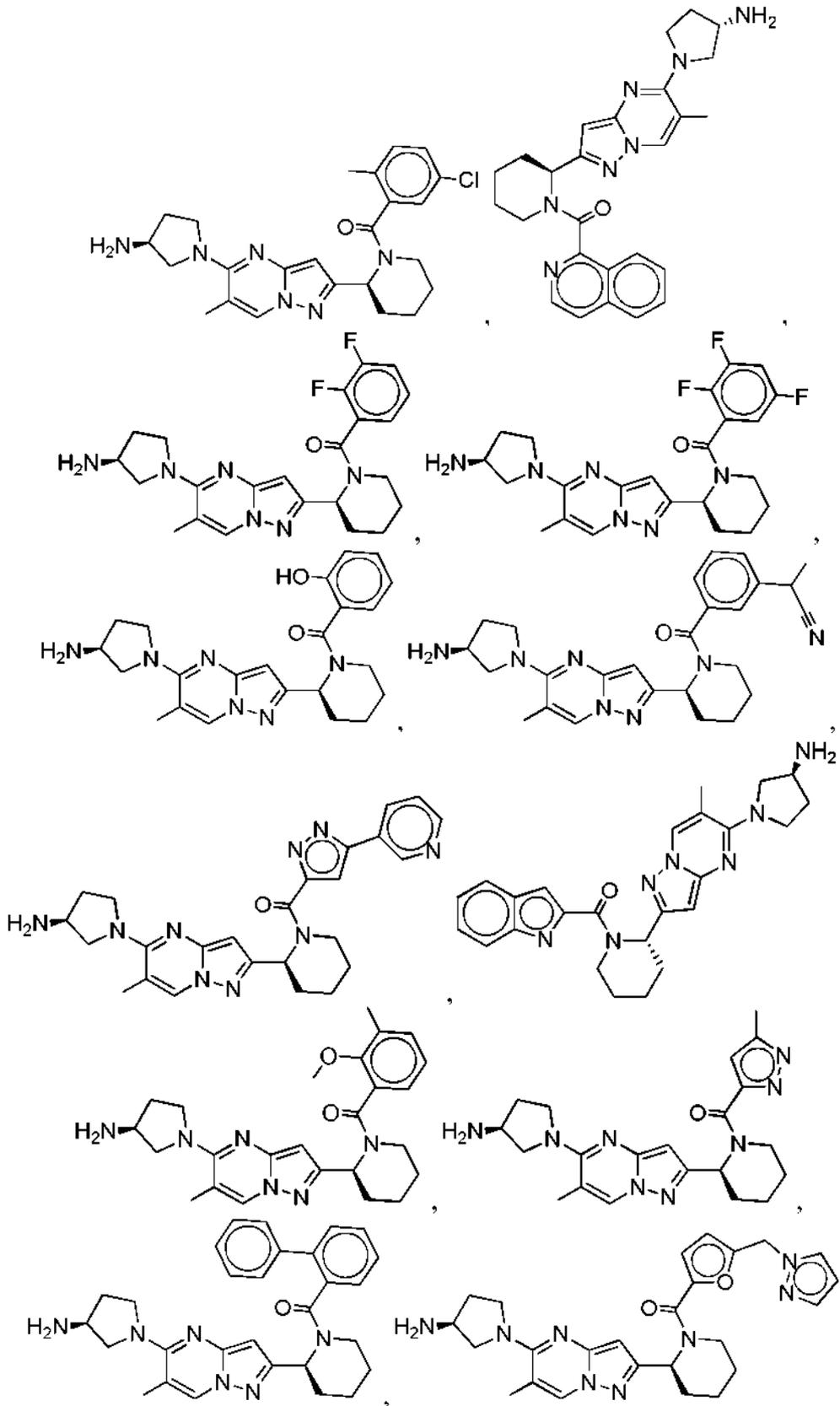




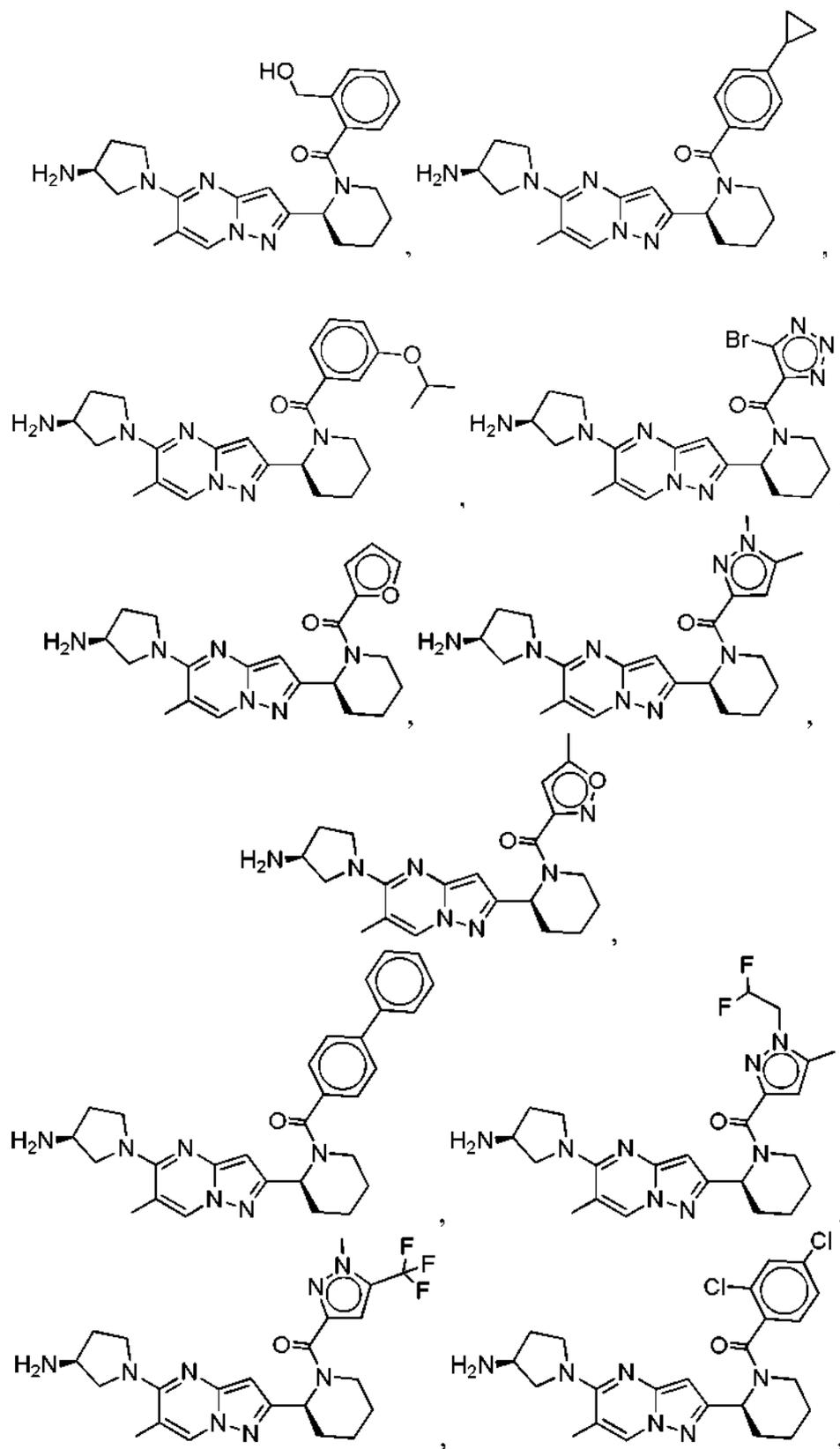
5

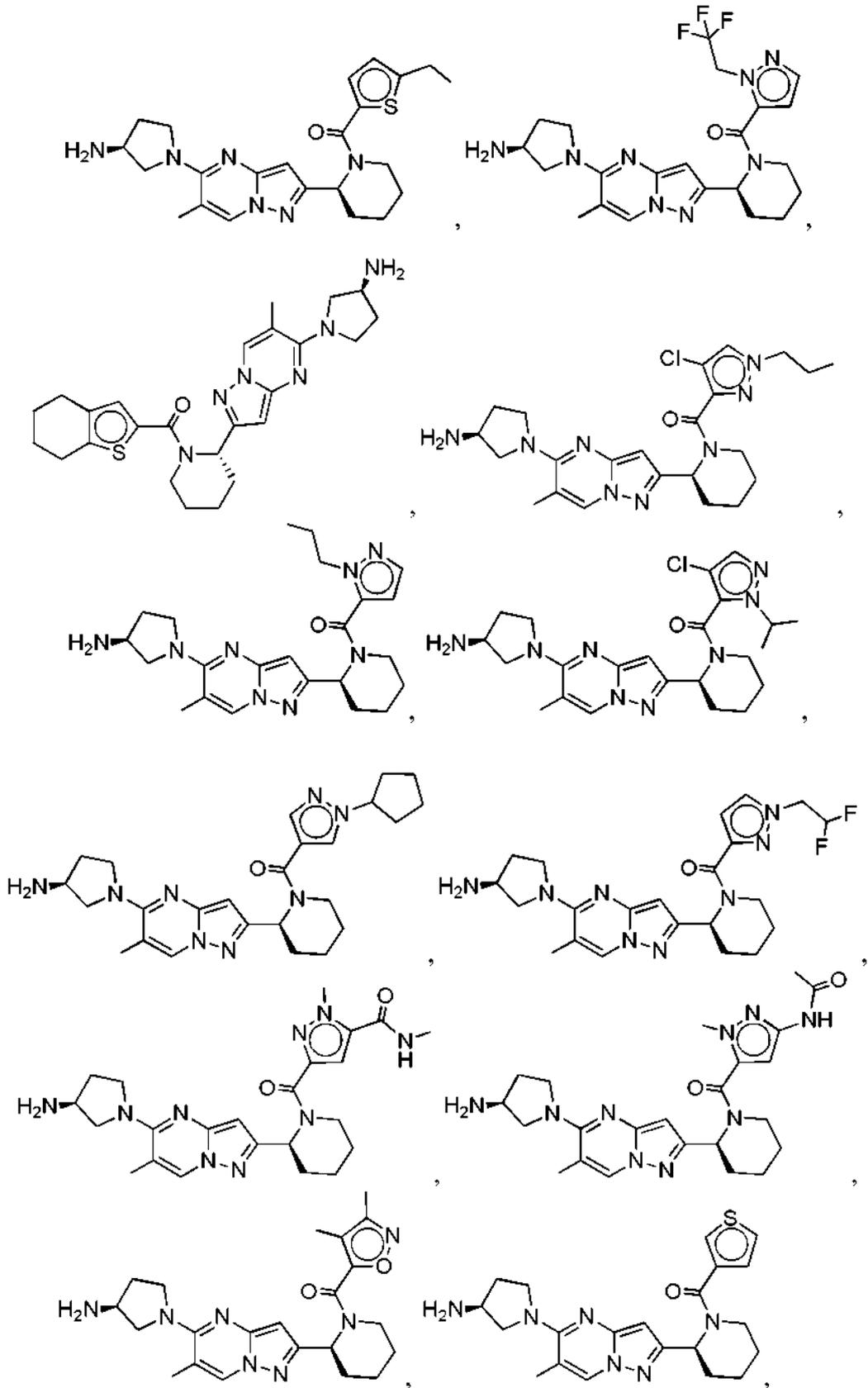


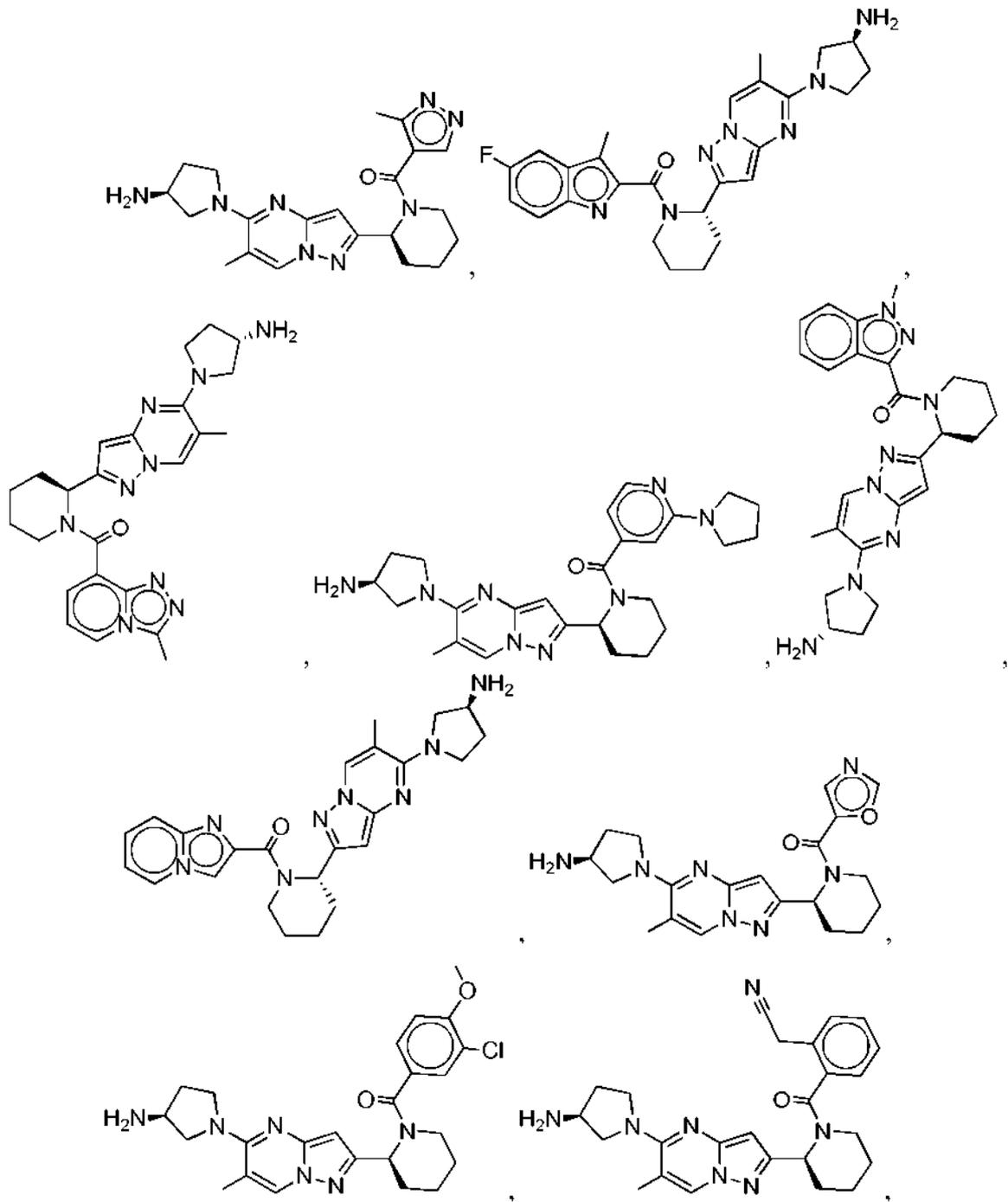


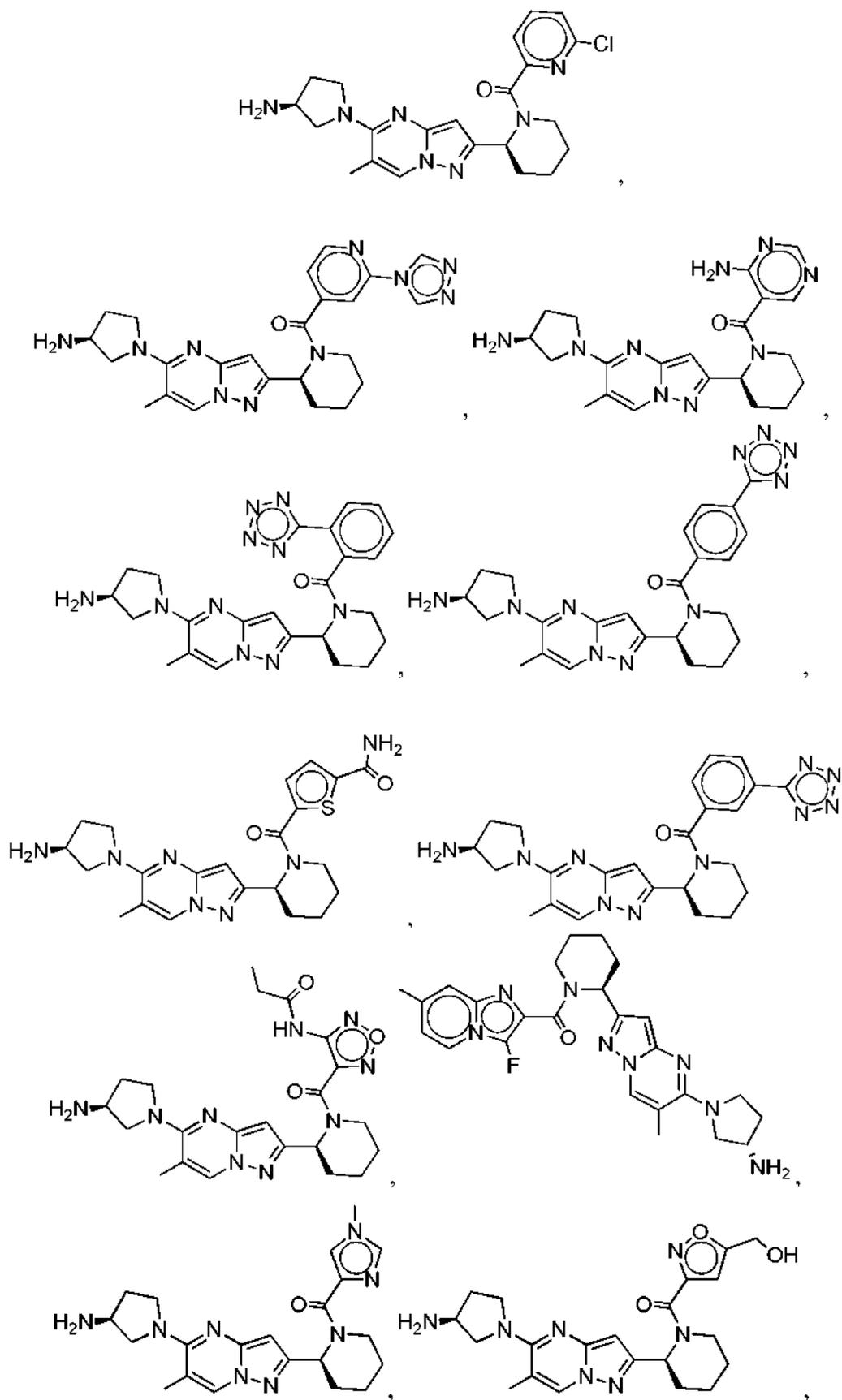


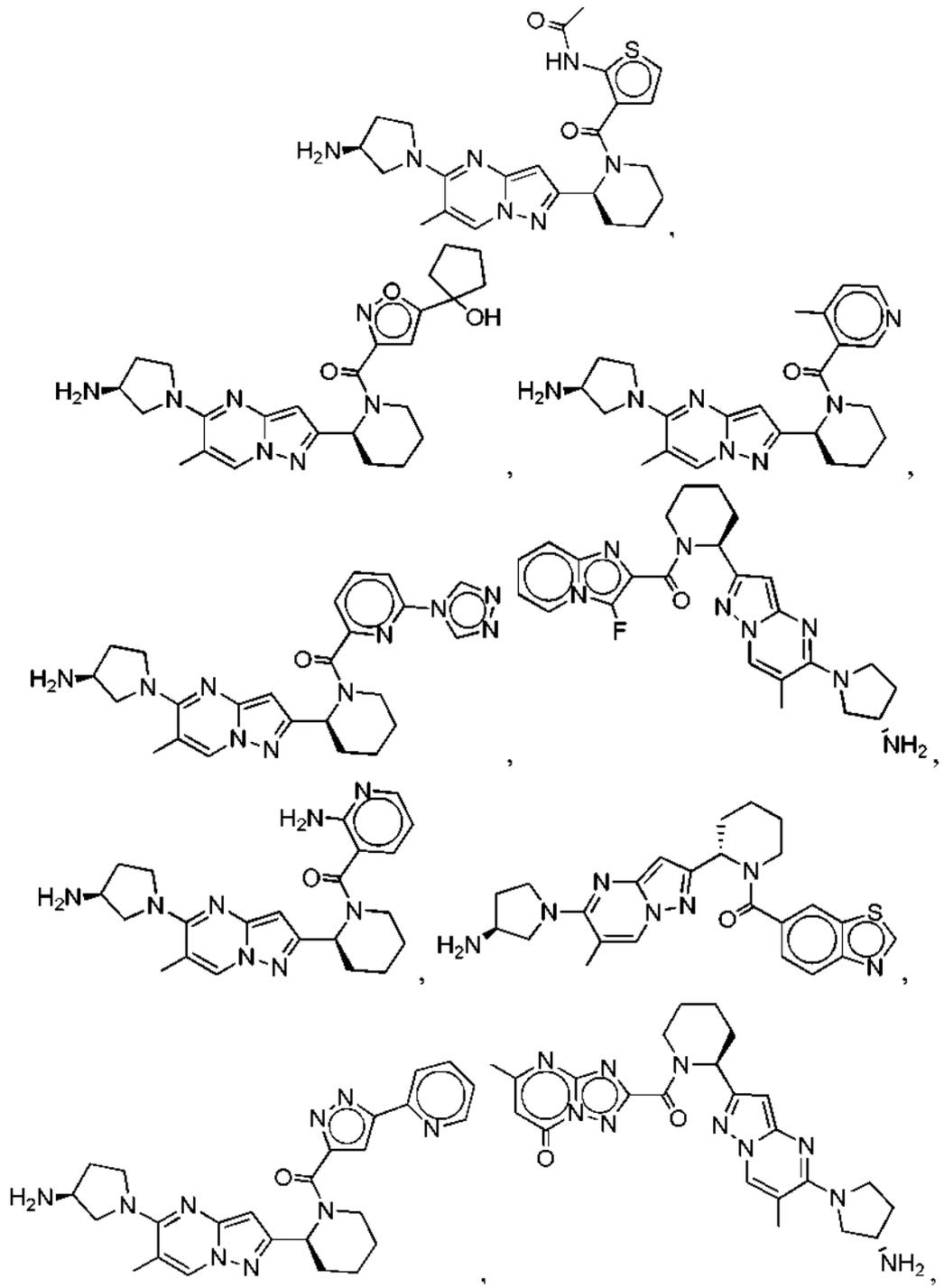
5

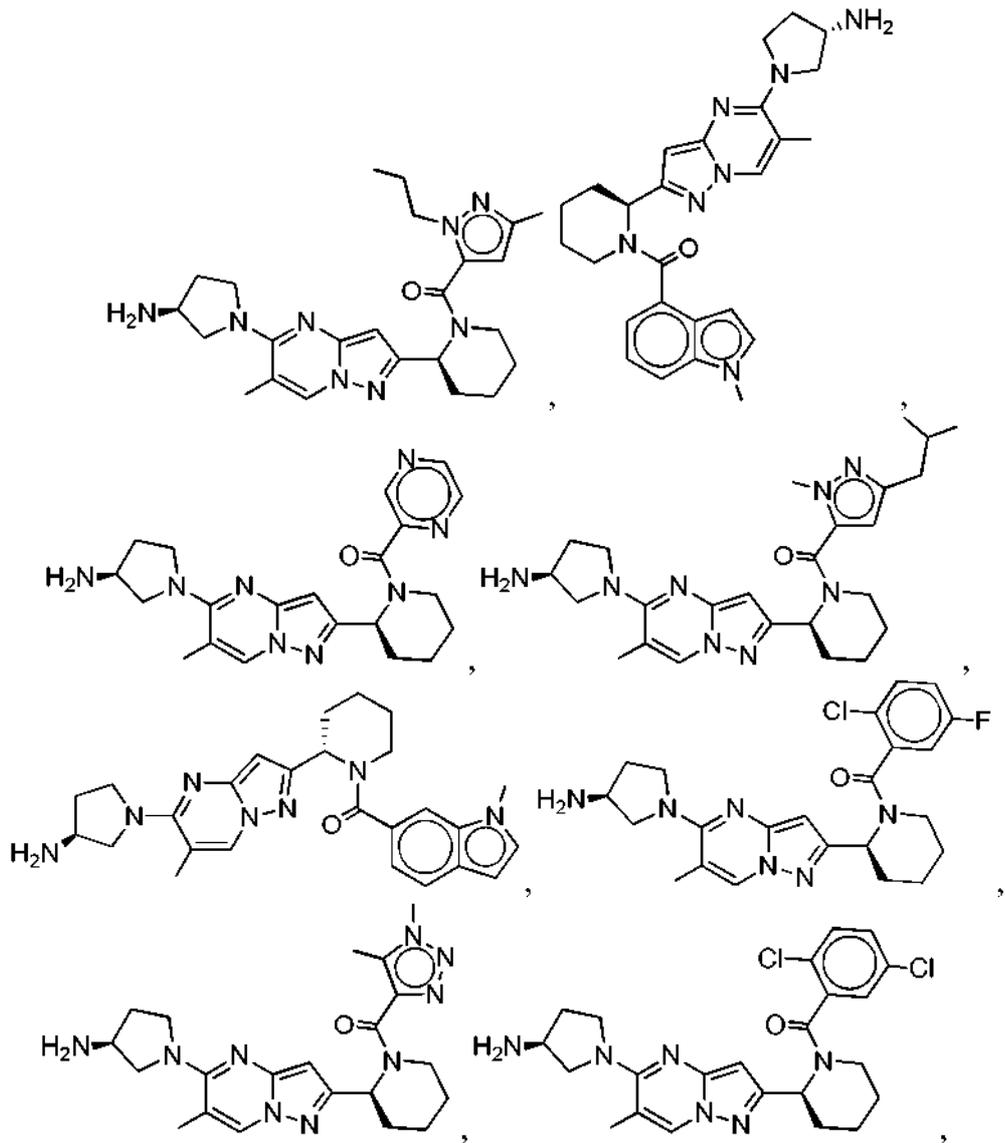


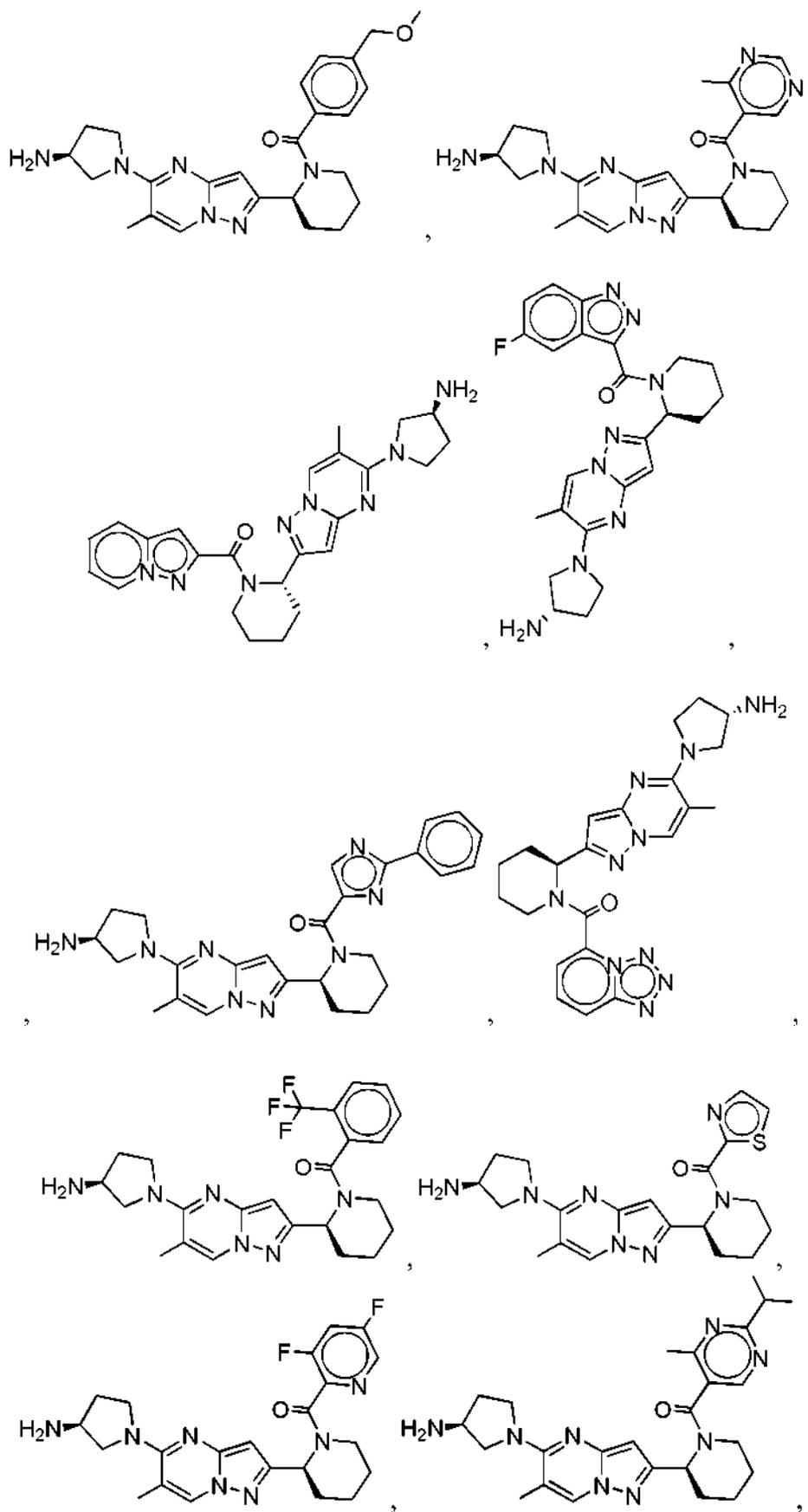


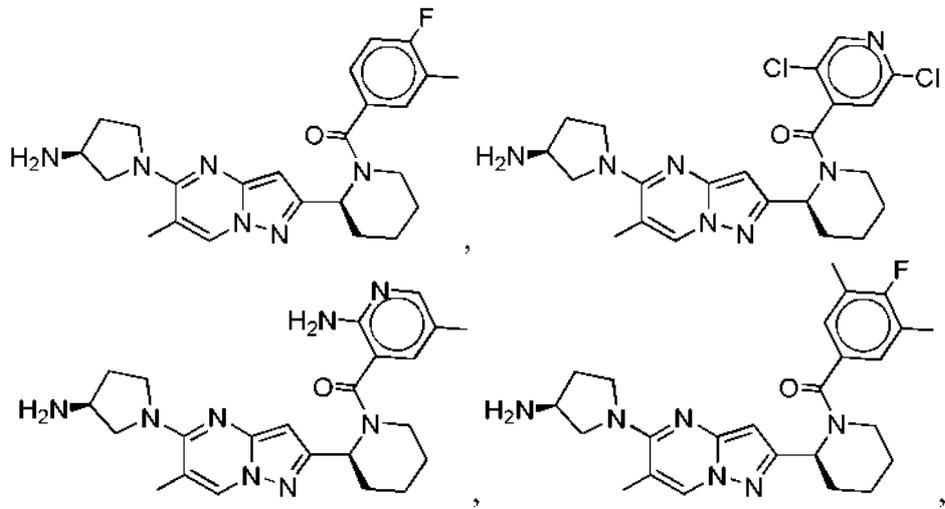




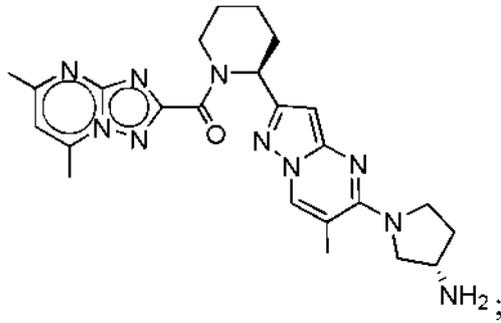






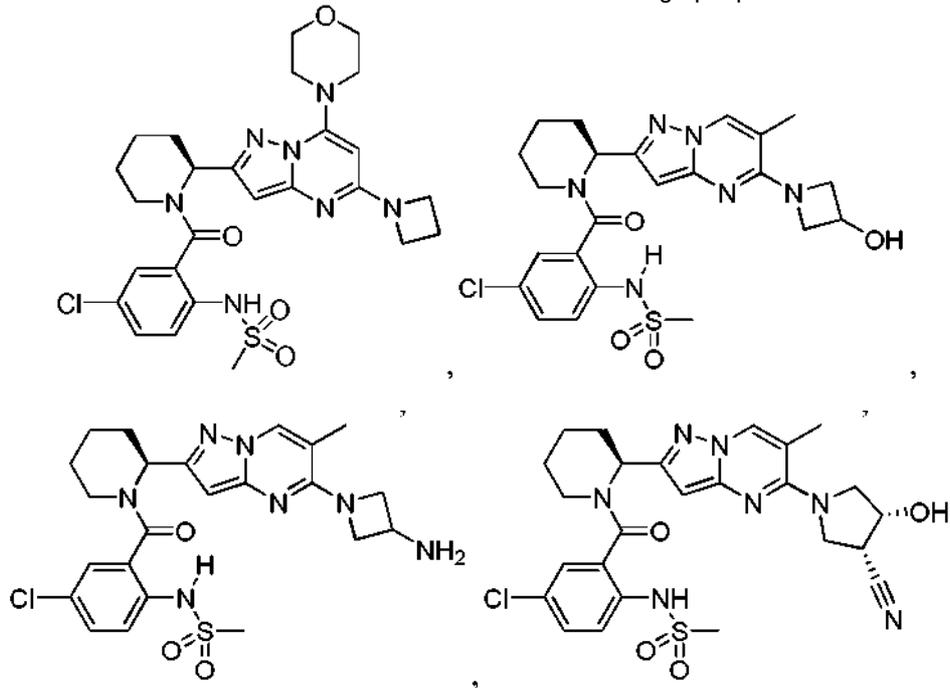


y

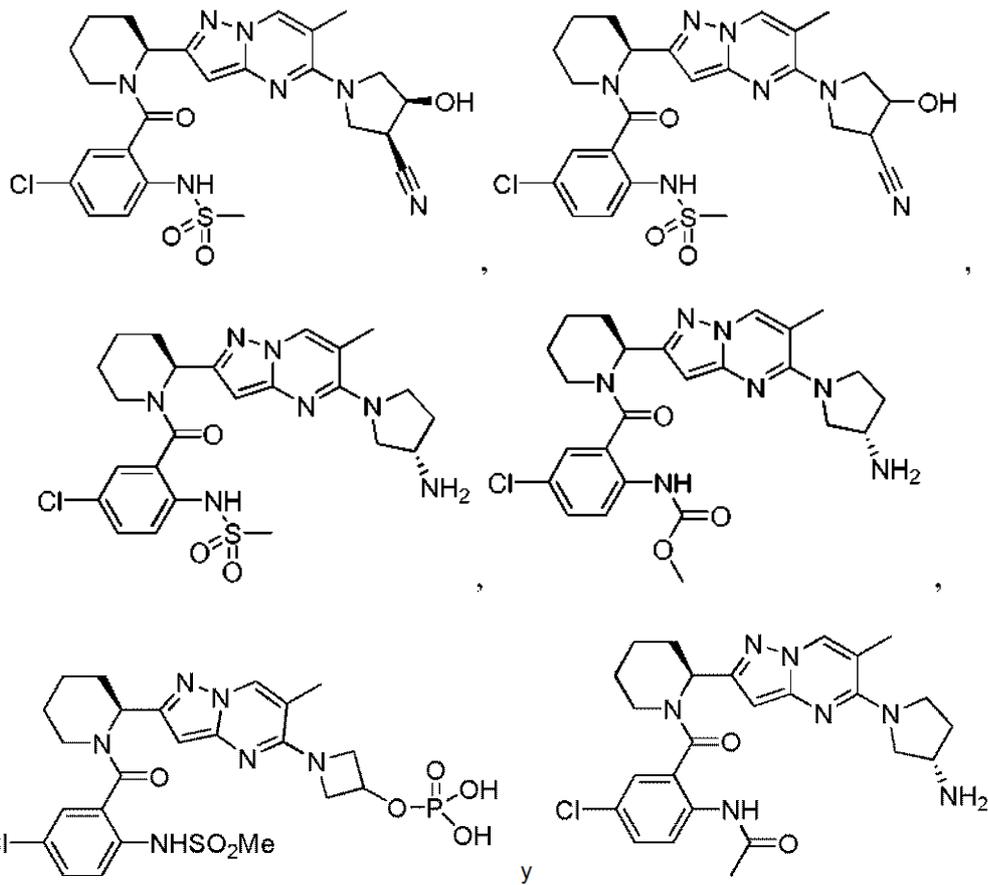


5 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

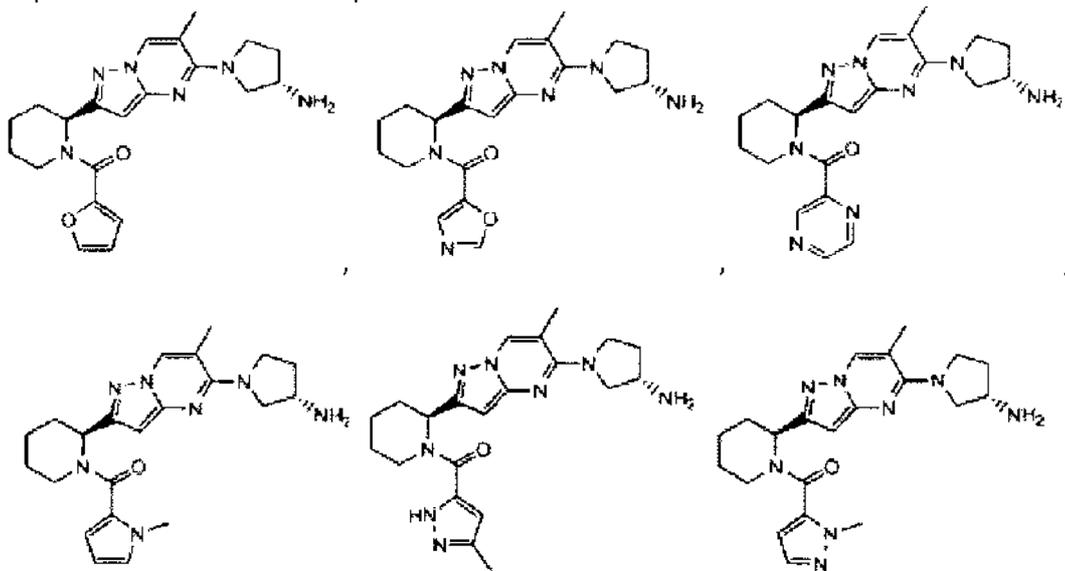


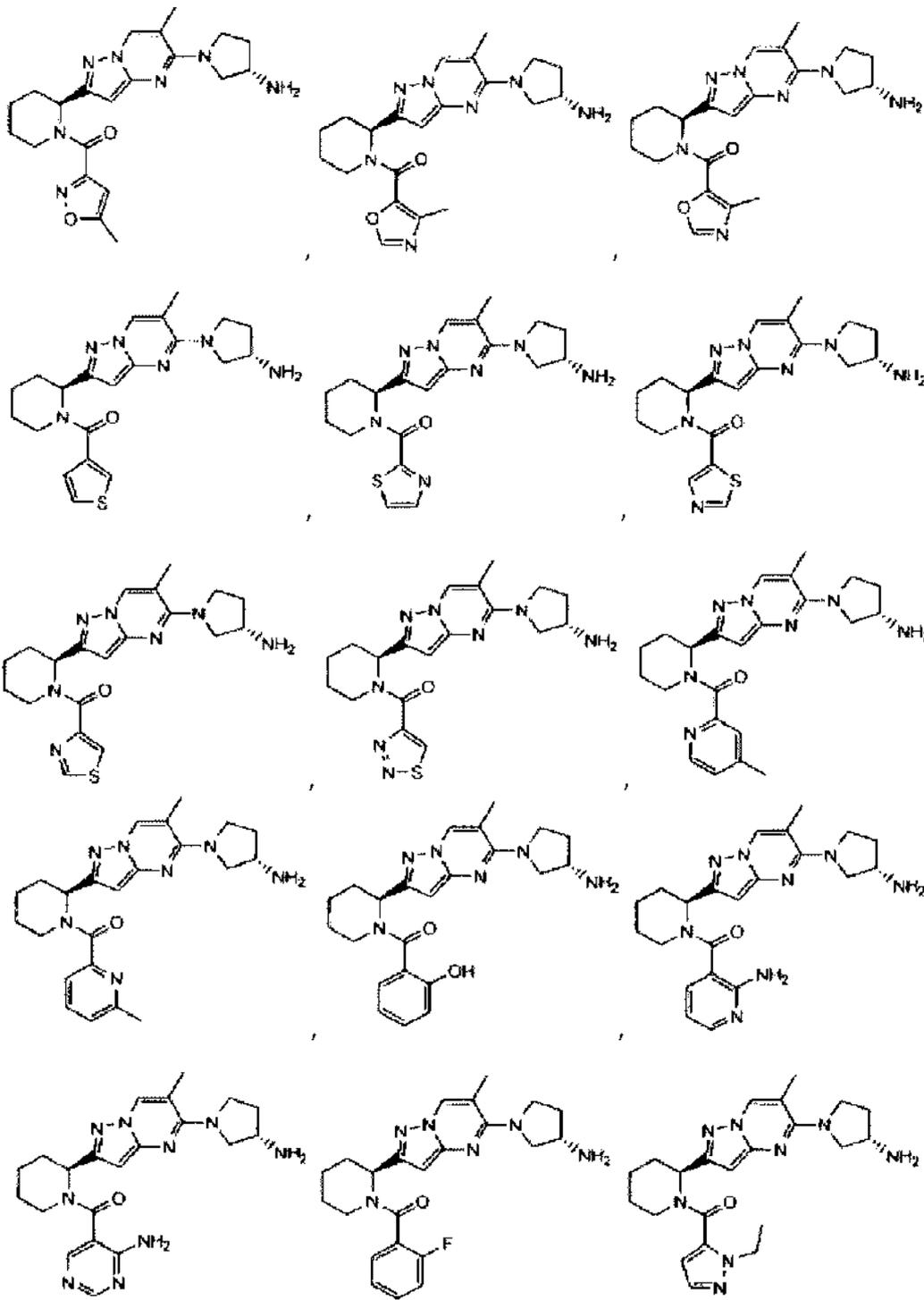
10

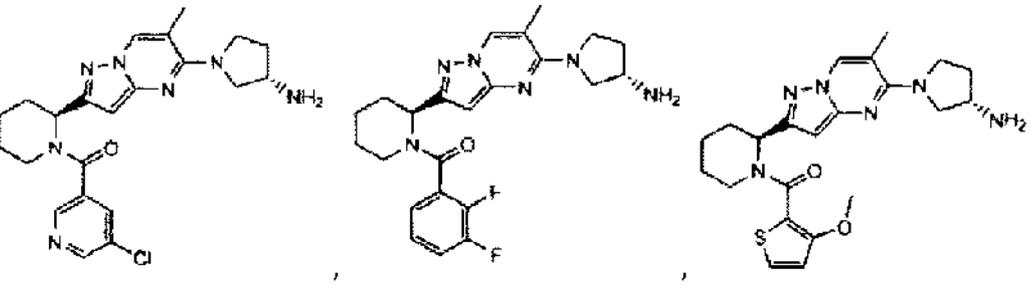
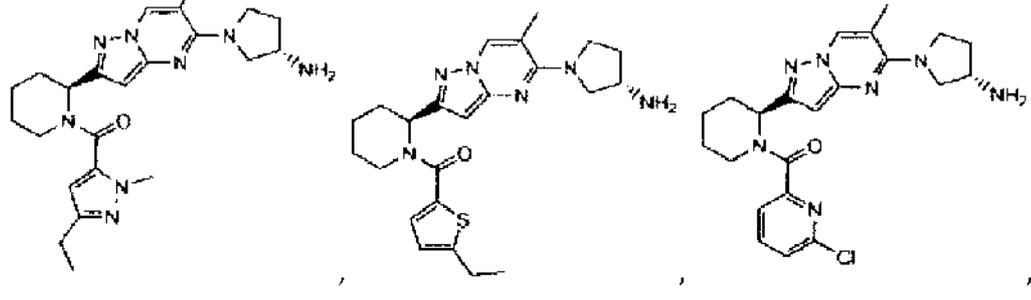
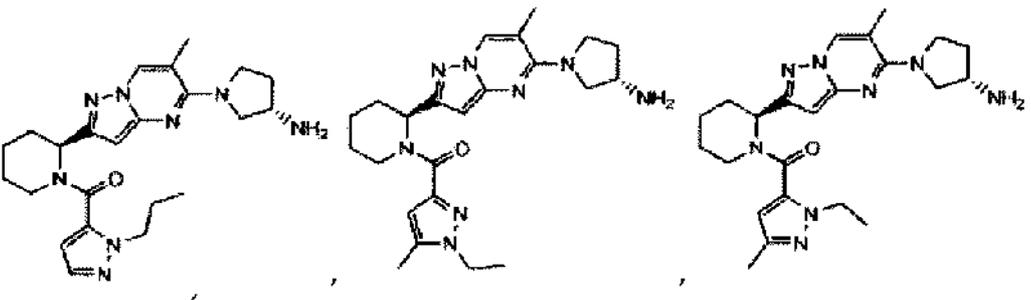
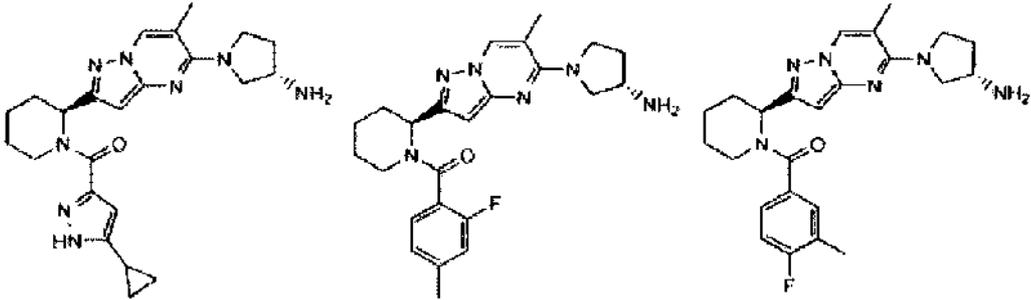
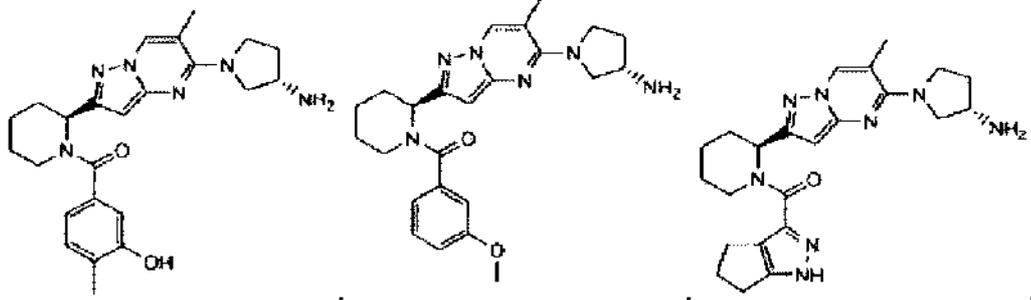


y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

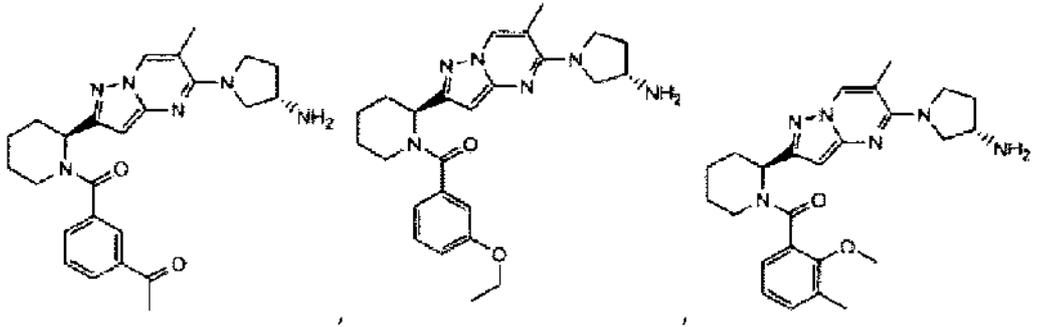
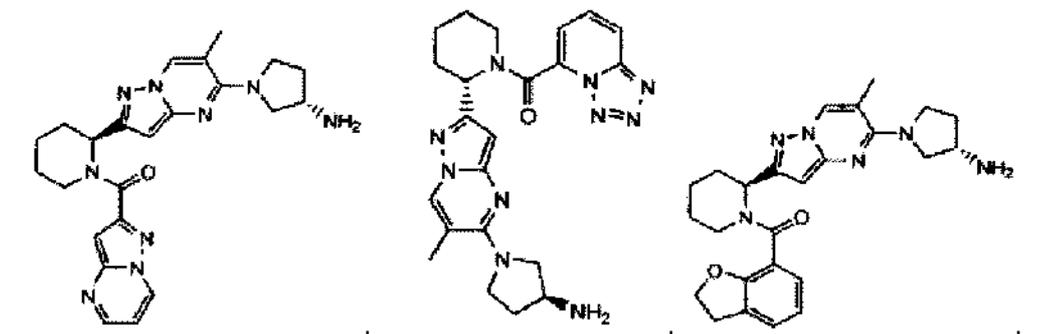
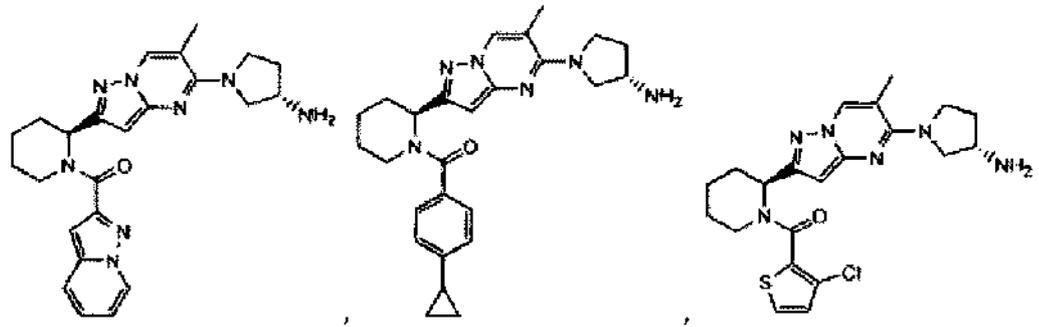
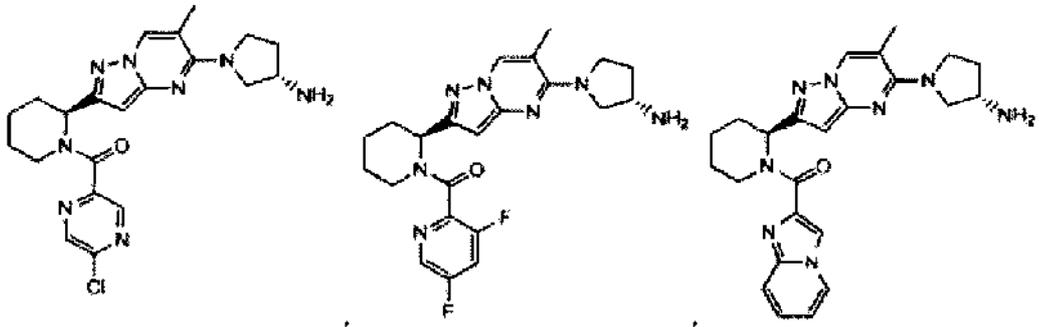
31. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre



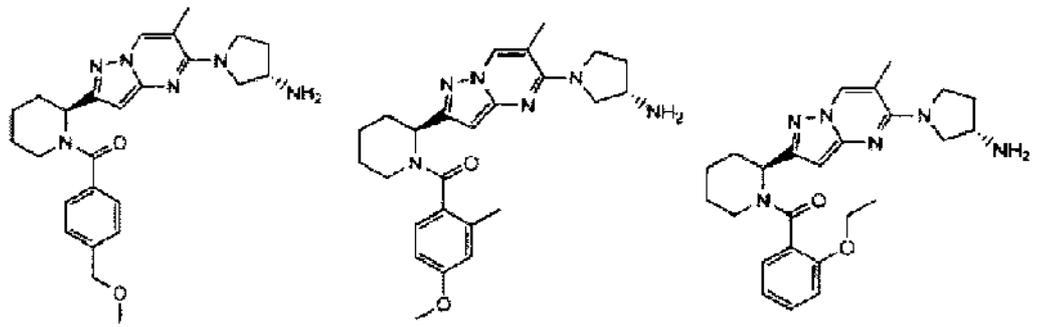


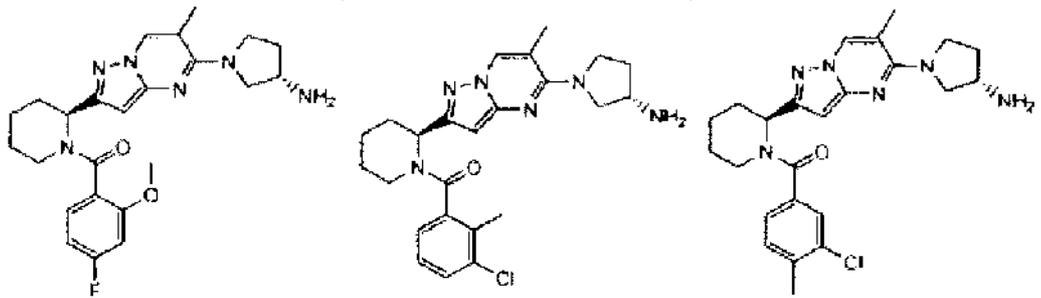
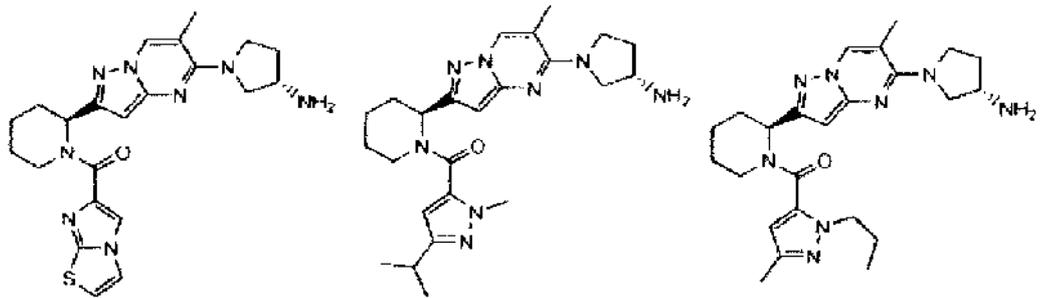
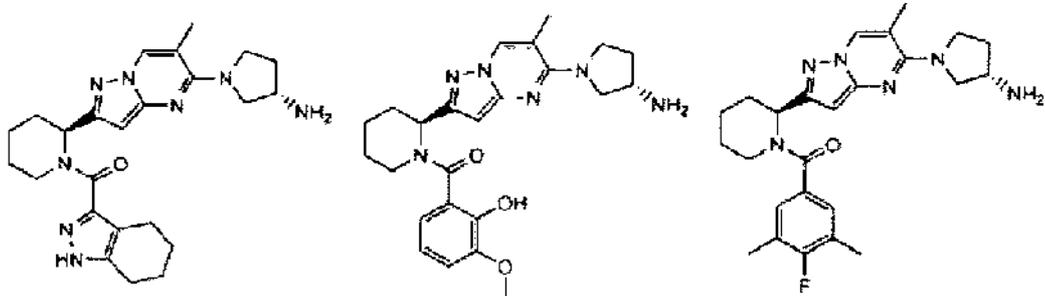


5

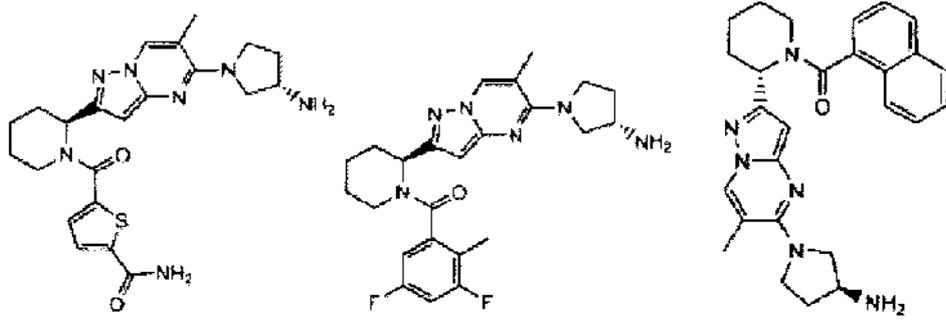
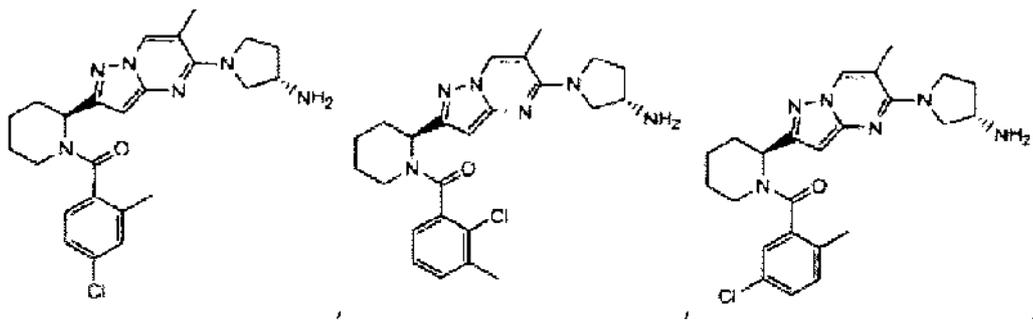


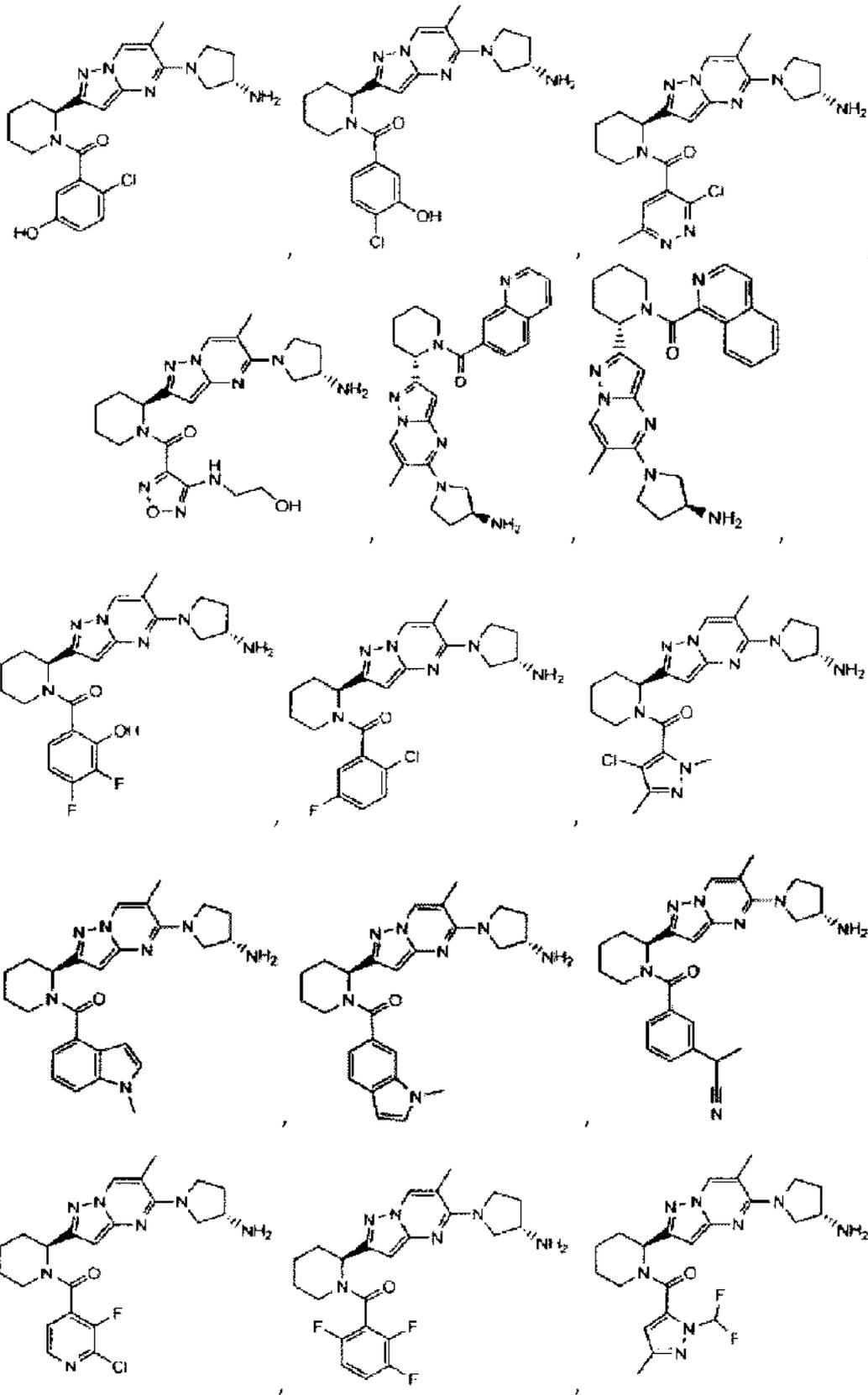
5



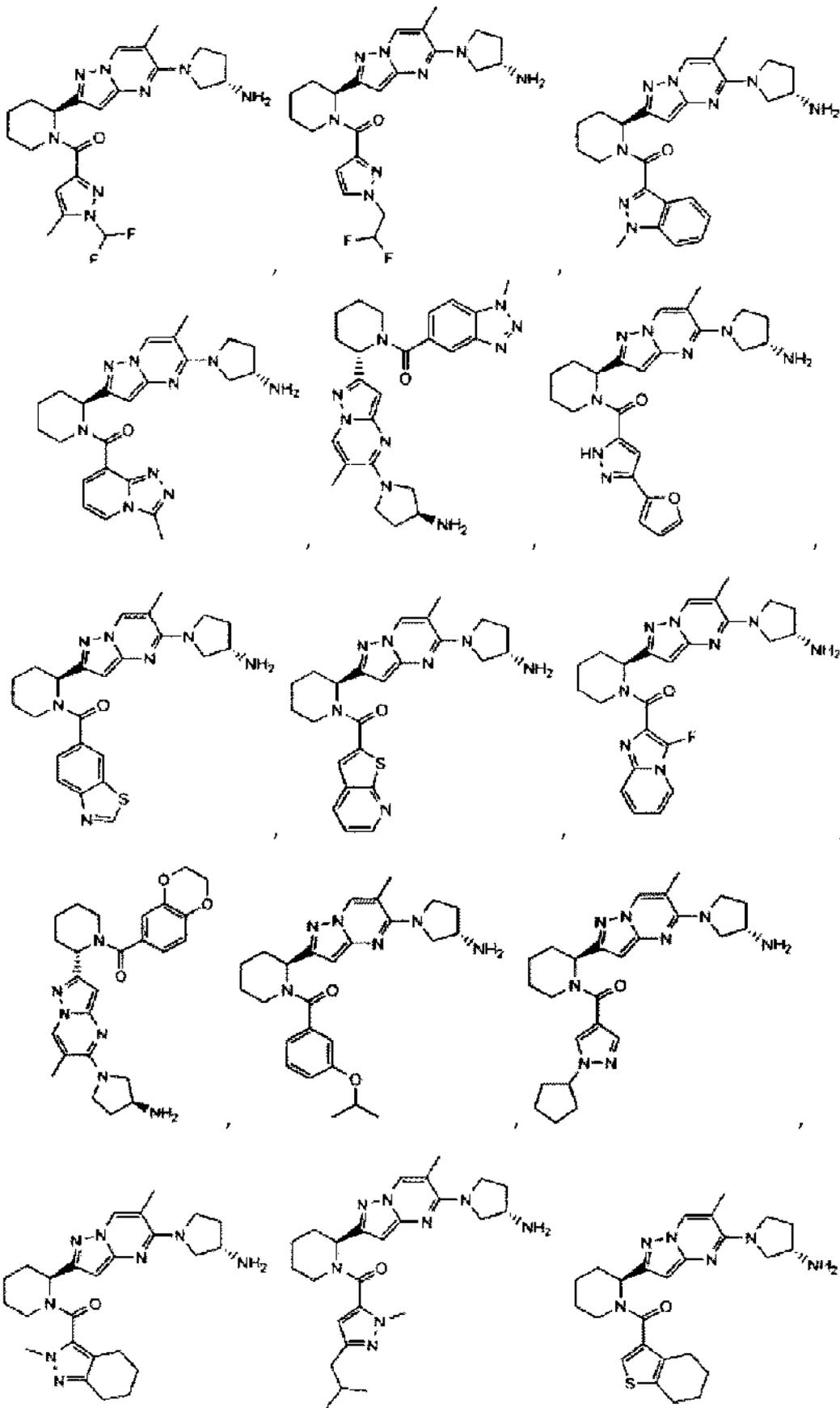


5

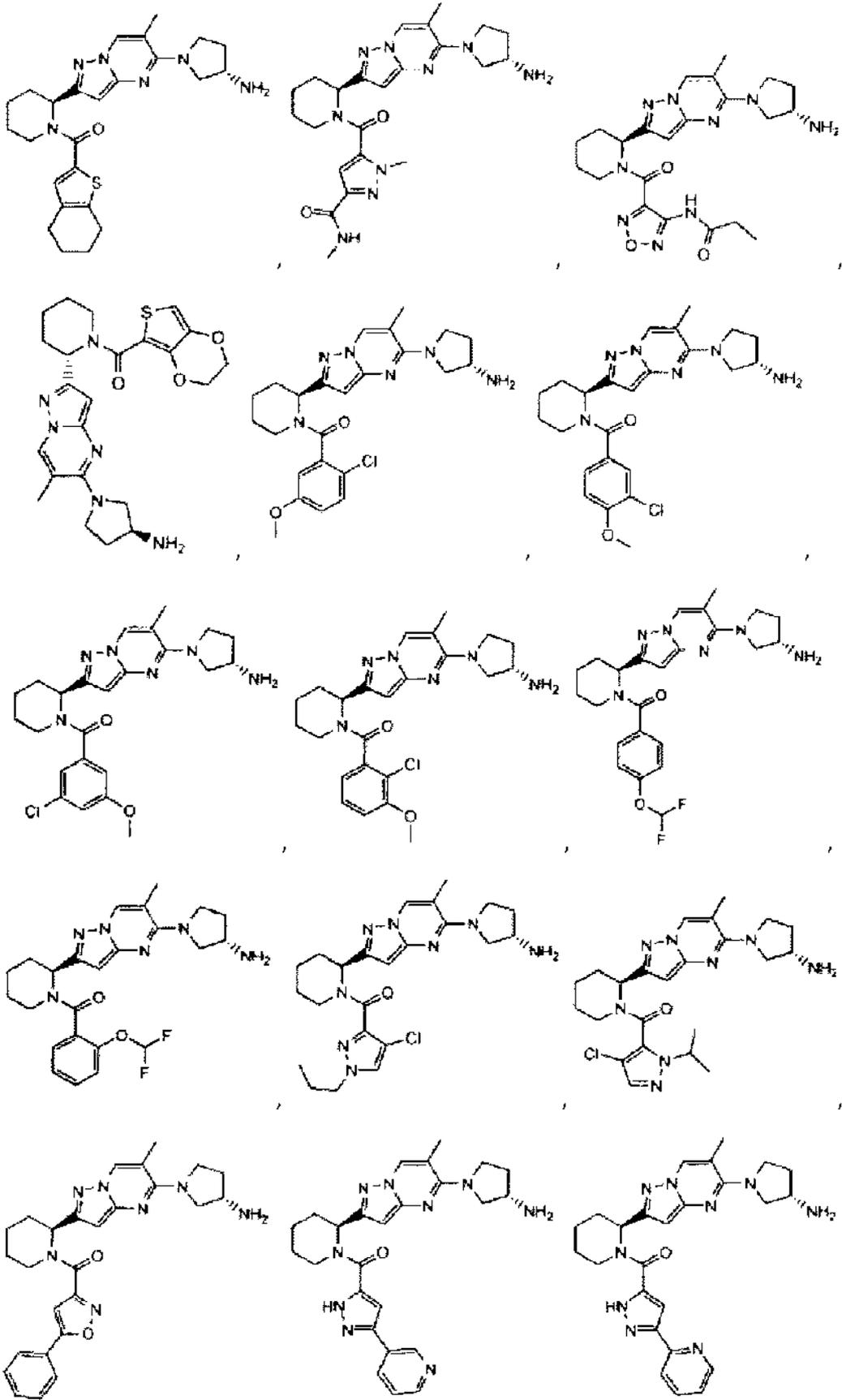




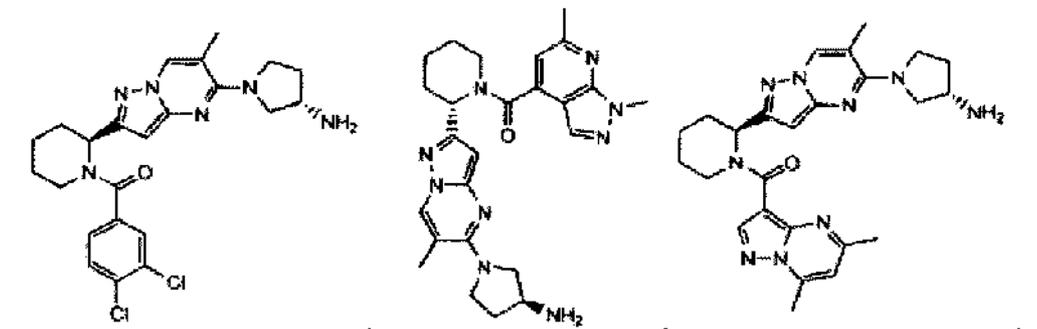
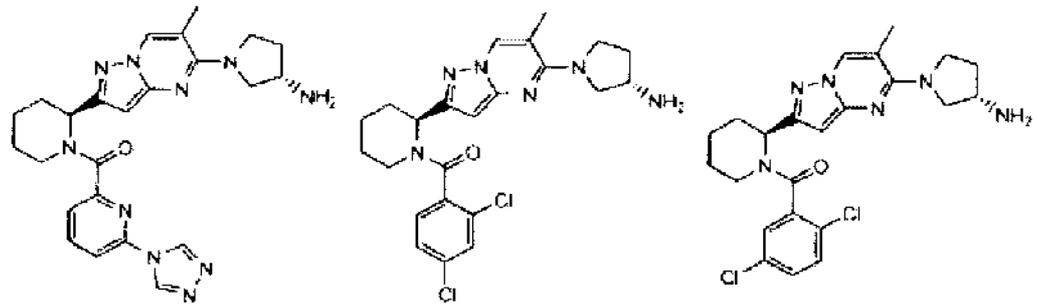
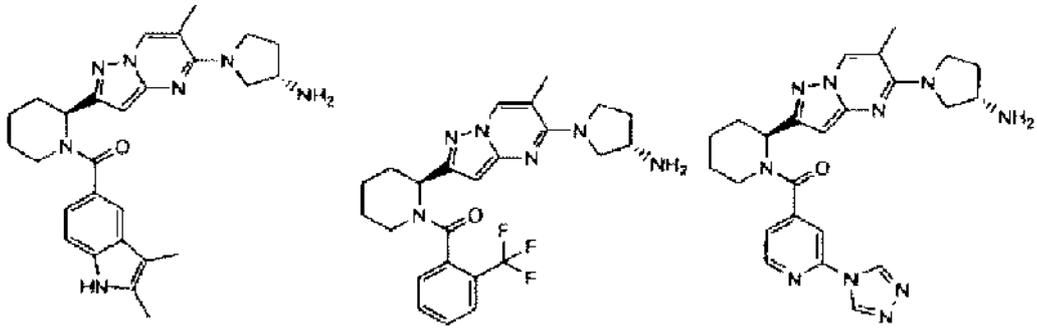
5



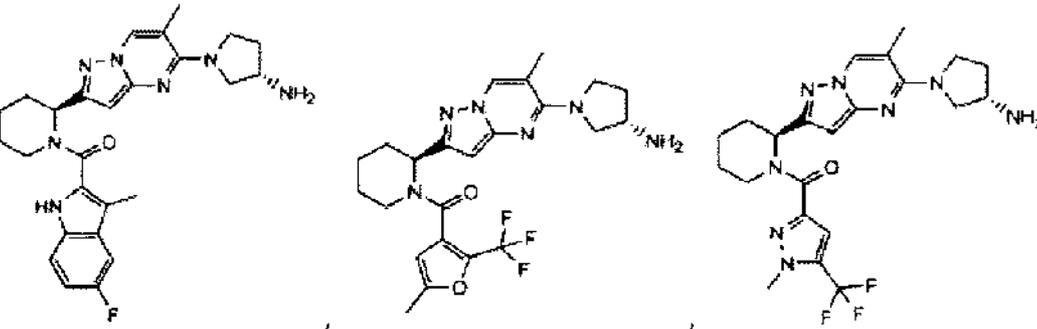
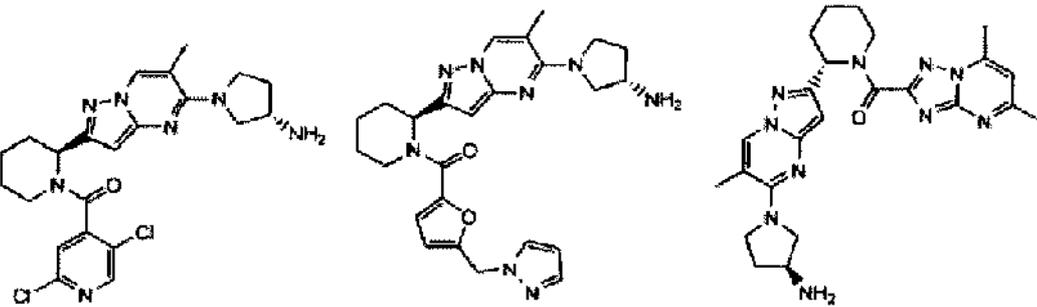
5

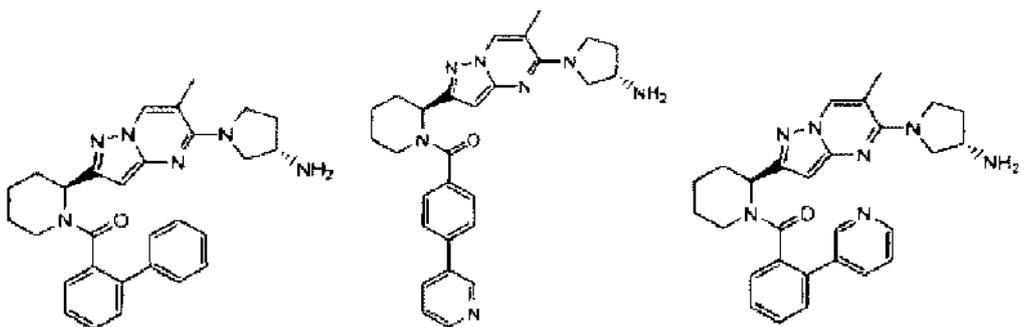
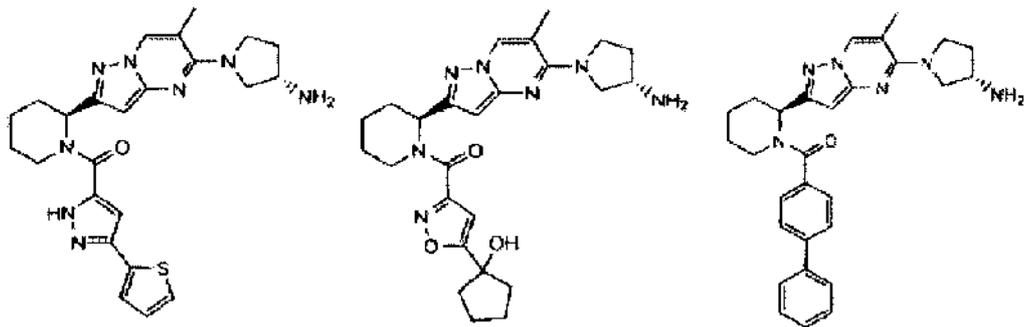
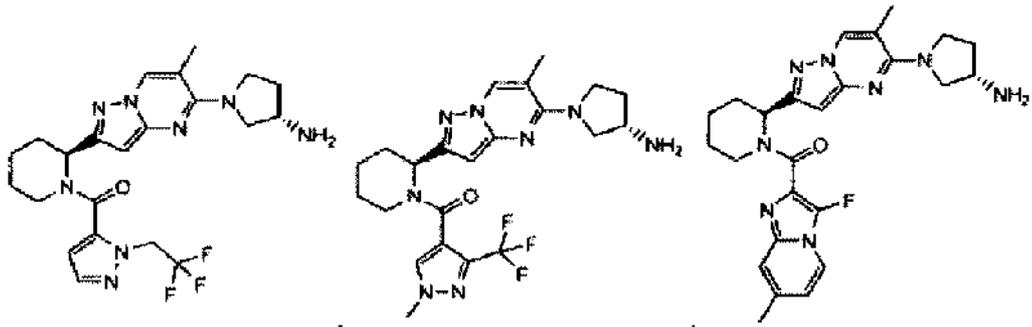


5

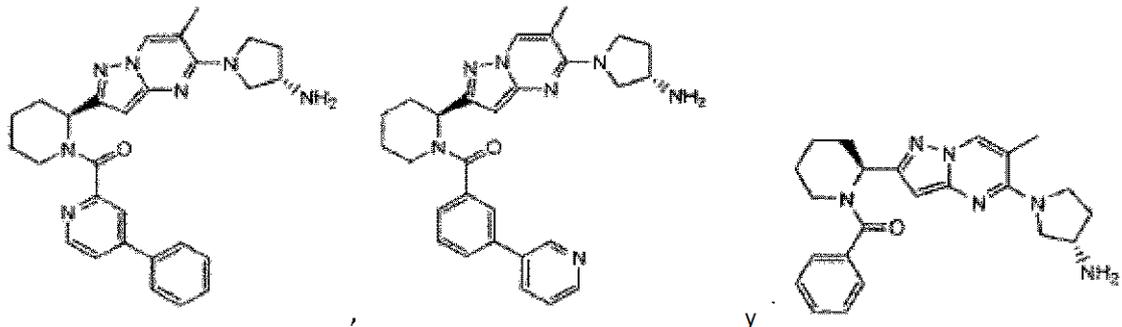


5





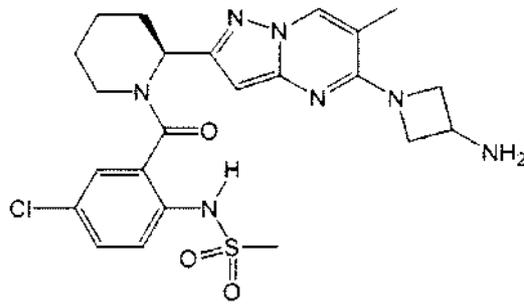
5



y

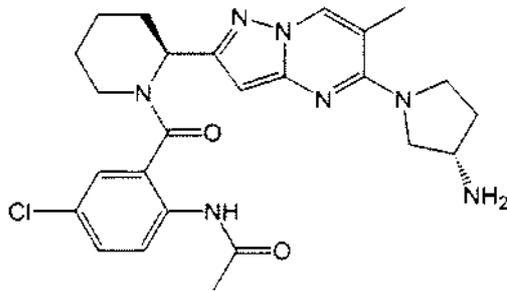
o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 32. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto tiene la formula:

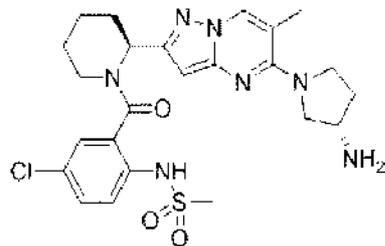


33. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto tiene la formula:

5

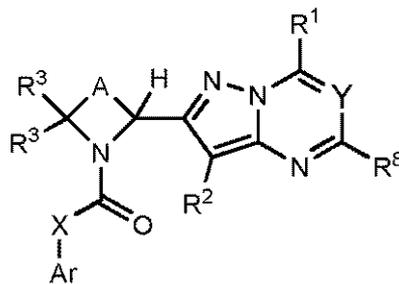


34. Un compuesto de la reivindicación 1 o una o un éster sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto tiene la formula:



10

35. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IX:



Fórmula IX

15

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que:

A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en donde uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $S(O)_p-$, NH o NR^a ;

20

n es 3, 4, 5 o 6;

cada p es 1 o 2;

Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en donde el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo C_6-C_{20} están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R⁶;

X es $-(CR^{13}R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ o X está ausente;

Y es N o CR^7 ;

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliilalquilo (C₄-C₈);

dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -S-, $-S(O)_p-$, -NH- o $-NR^a-$;

cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C₆ opcionalmente sustituido;

dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, $-S(O)_p-$, -NH- o $-NR^a-$;

dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C₃-C₇) en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C₃-C₇) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, $-S(O)_p-$, -NH- o $-NR^a-$;

cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^3 , puede formar un enlace o un grupo $-(C(R^5)_2)_m-$ en el que m es 1 o 2;

cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toma junto con R^2 , pueden formar un enlace;

cada R^a es independientemente alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliilalquilo (C₄-C₈) en donde cualquier alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀, y en donde cualquier arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliilalquilo (C₄-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀ o alquilo (C₁-C₈);

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbocicliilalquilo (C₄-C₈), $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, o arilalquilo (C₁-C₈); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse con -O-, -S-, $-S(O)_p-$, -NH-, $-NR^a-$ o $-C(O)-$;

R^{13} es H o alquilo (C₁-C₈);

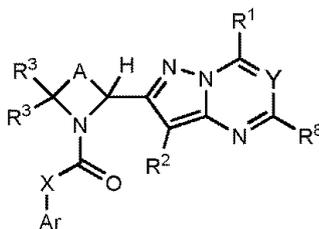
R^{14} es H, alquilo (C₁-C₈), $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ o $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; y

en donde cada alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliilalquilo (C₄-C₈) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, $N(R^a)_2$, NHR^a , SH, SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, =NH, =NOH, =NOR^a, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ o R^a .

36. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 35 o de la reivindicación 36 que comprende además al menos uno de otros agentes terapéuticos seleccionados de ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN- RSV0 o ALX-0171 o mezclas de los mismos.

38. Un compuesto de Fórmula IX:



Fórmula IX

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por un virus *Pneumovirinae* o una infección por un virus sincitial respiratorio;

5 en la que:

A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en donde uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $S(O)_p-$, NH o NR^a ;

n es 3, 4, 5 o 6;

10 cada p es 1 o 2;

Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en donde el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo C_6-C_{20} están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^6 ;

X es $-(CR^{13}R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ o X está ausente;

Y es N o CR^7 ;

15 cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8);

20 dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$;

cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C_6 opcionalmente sustituido;

25 dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$;

30 dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$;

cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^3 , puede formar un enlace o un grupo $-(C(R^5)_2)_m-$ en donde m es 1 o 2;

35 cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^2 , puede formar un enlace; cada R^a es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8) en donde cualquier alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} , y en donde cualquier arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} o alquilo (C_1-C_8);

40 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterociclo de 3 a 7 miembros en donde un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a$ o $-C(O)-$;

45 R^{13} es H o alquilo (C_1-C_8);

R^{14} es H, alquilo (C_1-C_8), $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ o $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; y

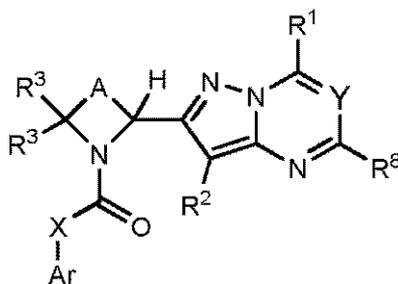
en donde cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} o R^{12}

50 está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ o R^a .

39. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección vírica por *Pneumovirinae* o una infección por un virus respiratorio sincitial.

60 40. El compuesto o la composición para el uso de las reivindicaciones 38 o 39, que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de otros agentes o composiciones terapéuticas del mismo seleccionado del grupo que consiste en ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-63, BMS-433771, ALN-RSV0 y ALX-0171 o mezclas de los mismos.

65 41. Un compuesto de Fórmula IX:



Fórmula IX

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo para su uso en terapia
 5 médica,
 en la que:

A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en donde uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$,
 $-S-$, $S(O)_p-$, NH o NR^a ;

n es 3, 4, 5 o 6;

cada p es 1 o 2;

Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en donde el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo
 arilo C_6-C_{20} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^6 ;

X es $-(CR^{13}R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ o X está ausente;

Y es N o CR^7 ;

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$,
 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,
 $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno,
 alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} ,
 cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8);

dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un doble enlace entre los dos
 carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de
 dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$;

cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo arilo C_6
 opcionalmente sustituido;

dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en
 donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$,
 $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$;

dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) en
 donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$,
 $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a$;

cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^3 , pueden formar un
 enlace o un grupo $-(C(R^5)_2)_m-$ en el que m es 1 o 2;

cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se toman junto con R^2 , pueden formar un
 enlace;

cada R^a es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8),
 arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8) en donde
 cualquier alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) de R^a está opcionalmente
 sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} , y en donde cualquier arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} ,
 heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o
 más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} o alquilo (C_1-C_8);

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8),
 arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7), carbocicilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$ o
 arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo
 heterociclo de 3 a 7 miembros en donde un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede
 reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a-$ o $-C(O)-$;

R^{13} es H o alquilo (C_1-C_8);

R^{14} es H, alquilo (C_1-C_8), $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$,
 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ o $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; y

en donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} ,
 heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8) de cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} o R^{12}
 está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$,
 NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$,

-C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pN-HR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

- 5
42. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición del mismo para su uso en terapia médica.
- 10
43. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 41 o de la reivindicación 42 que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de otros agentes o composiciones terapéuticas del mismo, seleccionados del grupo que consiste en ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-63, BMS-433771, ALN-RSV0 y ALX-0171 o mezclas de los mismos.