

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 919**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2012 PCT/US2012/049097**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO2013019828**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2012 E 12746215 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2739623**

54 Título: **Inhibidores de la replicación de los virus de la gripe**

30 Prioridad:

01.08.2011 US 201161513793 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2017

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)**

**50 Northern Avenue, 15th Floor
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

CHARIFSON, PAUL, S.;
CLARK, MICHAEL, P.;
BANDARAGE, UPUL, K.;
BETHIEL, RANDY, S.;
BOYD, MICHAEL, J.;
DAVIES, IOANA;
DENG, HONGBO;
DUFFY, JOHN, P.;
FARMER, LUC, J.;
GAO, HUAI;
GU, WENXIN;
KENNEDY, JOSEPH, M.;
LEDFORD, BRIAN;
LEDEBOER, MARK, W.;
MALTAIS, FRANCOIS;
PEROLA, EMANUELE y
WANG, TIANSHENG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 618 919 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la replicación de los virus de la gripe

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos n.º 61/513.793, presentada el 01 de agosto de 2011.

10 Antecedentes de la invención

15 La gripe se disemina por todo el mundo en una epidemia estacional, ocasionando la muerte de cientos de miles de personas anualmente y de millones en los años de pandemia. Por ejemplo, en el siglo XX se han producido tres pandemias de gripe que mataron a decenas de millones de personas, estando causada cada una de estas pandemias por la aparición de una nueva cepa del virus en seres humanos. A menudo, estas nuevas cepas son el resultado de la diseminación de un virus de la gripe existente a seres humanos procedente de otras especies animales.

20 La gripe se transmite principalmente de persona a persona mediante grandes gotas cargadas de virus que se generan cuando las personas infectadas tosen o estornudan; estas grandes gotas pueden posteriormente asentarse sobre las superficies mucosas de las vías respiratorias superiores de los individuos susceptibles que se encuentran próximos (por ejemplo, aproximadamente a 1,8 metros) de las personas infectadas. La transmisión también puede producirse mediante contacto directo o indirecto con secreciones respiratorias, por ejemplo, tocando superficies contaminadas con virus de la gripe y después tocándose los ojos, la nariz o la boca. Los adultos pueden transmitir la gripe a otros desde el día 1 antes de percibir síntomas hasta aproximadamente 5 días después de que se inicien los síntomas. Los niños pequeños y las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden ser infecciosos durante 10 o más días después de la aparición de los síntomas.

25 Los virus de la gripe son virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros: virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus de la gripe C, Isavirus y virus Thogoto.

30 El género de virus de la gripe A tiene una especie, el virus de la gripe A. Las aves acuáticas salvajes son los hospedadores naturales de una gran variedad de gripe A. En ocasiones, los virus se transmiten a otras especies y después pueden causar brotes devastadores en aves domésticas o dar lugar a pandemias de gripe en humanos. Los virus de la gripe A son los patógenos humanos más virulentos entre los tres tipos de gripe y causan la enfermedad más grave. El virus de la gripe A puede subdividirse en diferentes serotipos basándose en la respuesta de anticuerpos a estos virus. Los serotipos que se han confirmado en seres humanos, ordenados por el número de muertes humanas a causa de pandemias, son: H1N1 (que causó la gripe española en 1918), H2N2 (que causó la gripe asiática en 1957), H3N2 (que causó la gripe de Hong Kong en 1968), H5N1 (una amenaza pandémica en la estación de gripe 2007-08), H7N7 (que tiene un potencial zoonótico inusual), H1N2 (endémica en seres humanos y cerdos), H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7.

45 El género de virus de la gripe B tiene una especie, el virus de la gripe B. La gripe B infecta de manera prácticamente exclusiva a seres humanos y es menos común que la gripe A. El único mamífero distinto que se sabe que es susceptible a la infección por gripe B es la ballena. Este tipo de gripe muta a una velocidad 2-3 veces más lenta que la gripe A y por consiguiente, tiene una menor diversidad genética, con únicamente un serotipo de gripe B. A causa de esta falta de diversidad antigénica, normalmente se adquiere un grado de inmunidad frente a la gripe B a una edad temprana. Sin embargo, la gripe B muta lo suficiente como para que no sea posible una inmunidad duradera. Esta tasa reducida de cambio antigénico, combinada con su intervalo de hospedadores limitado (inhibiendo el cambio antigénico de especies cruzadas), garantiza que no se produzcan pandemias de gripe B.

50 El género de virus de la gripe C tiene una especie, el virus de la gripe C, que infecta a seres humanos y cerdos y que puede causar una enfermedad grave y epidemias locales. Sin embargo, la gripe C es menos común que los otros tipos y parece ser que normalmente causa una enfermedad leve en niños.

55 Los virus de la gripe A, B y C son muy similares en cuanto a su estructura. La partícula vírica tiene un diámetro de 80-120 nanómetros y normalmente es ligeramente esférica, aunque pueden producirse formas filamentosas. Aunque es infrecuente para un virus, su genoma no es una sola pieza de ácido nucleico; en cambio, contiene siete u ocho piezas de ARN de sentido negativo segmentado. El genoma de la gripe A codifica 11 proteínas: hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), M1, M2, NS1, NS2(NEP), PA, PB1, PB1-F2 y PB2.

60 HA y NA son grandes glucoproteínas en la parte externa de las partículas víricas. HA es una lectina que media la unión del virus a las células diana y la entrada del genoma vírico en la célula diana, mientras que NA está implicada en la liberación de la descendencia vírica de las células infectadas, escindiendo azúcares que se unen a las partículas víricas maduras. Por lo tanto, estas proteínas han sido dianas para fármacos antivíricos. Además, son antígenos contra los que pueden generarse anticuerpos. Los virus de la gripe A se clasifican en subtipos basándose en las respuestas de anticuerpo a HA y NA, lo que forma la base de las distinciones de H y N (véase lo anterior) en, por

ejemplo, H5N1.

La gripe causa costes directos debido a la pérdida de productividad y el tratamiento médico asociado, así como costes indirectos en medidas preventivas. En los Estados Unidos, la gripe es responsable de un coste total de más de 10.000 millones de dólares al año, aunque se ha estimado que una pandemia futura podría causar unos costes directos e indirectos de cientos de miles de millones de dólares. Los costes preventivos también son elevados. Los gobiernos de todo el mundo han gastado miles de millones de dólares estadounidenses preparándose y elaborando planes para una potencial pandemia de gripe aviar H5N1, con costes asociados con la compra de fármacos y vacunas, así como con el desarrollo de simulacros de catástrofe y estrategias para mejorar los controles fronterizos.

Las opciones de tratamiento actuales para la gripe incluyen vacunación, y quimioprofilaxis con medicaciones antivíricas. La vacunación contra la gripe con una vacuna para la gripe normalmente está recomendada para los grupos de alto riesgo, tales como niños y ancianos, o en personas que tienen asma, diabetes, o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, es posible recibir la vacuna y aun así contraer la gripe. La vacuna se reformula cada estación para unas cuantas cepas de gripe específicas, pero es imposible que incluya todas las cepas que infectan de manera activa a las personas en todo el mundo en esa estación. Los fabricantes tardan aproximadamente seis meses en formular y producir los millones de dosis necesarias para lidiar con las epidemias estacionales; en ocasiones, adquiere relevancia una cepa nueva o no prevista durante ese tiempo e infecta a las personas, aunque se hayan vacunado (que es lo que sucedió con la gripe de Fuji H3N2 en la estación de gripe de 2003-2004). También es posible infectarse justo antes de la vacunación y caer enfermo a causa de la misma cepa que se supone que previene la vacuna, ya que las vacunas tardan aproximadamente dos semanas en ser eficaces.

Además, la eficacia de las vacunas para la gripe es variable. Debido a la elevada tasa de mutación del virus, una vacuna particular para la gripe normalmente confiere protección durante no más de unos pocos años. Una vacuna formulada para un año puede ser ineficaz al año siguiente, ya que el virus de la gripe cambia rápidamente con el paso del tiempo, y diferentes cepas se vuelven dominantes.

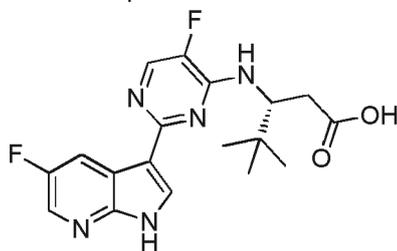
Asimismo, debido a la ausencia de enzimas comprobadoras del ARN, la ARN polimerasa dependiente de ARN del ARNV produce un error de inserción de un solo nucleótido aproximadamente cada 10 mil nucleótidos, que es la longitud aproximadamente del ARNV de la gripe. Por lo tanto, prácticamente cada nuevo virus de la gripe producido es un mutante por deriva antigénica. La separación del genoma en ocho segmentos separados del ARNV permite la mezcla o reorganización de los ARNV en caso de que más de una línea vírica haya infectado a una sola célula. El rápido cambio en la genética vírica produce cambios antigénicos y le permite al virus infectar nuevas especies hospedadoras y superar rápidamente a la inmunidad protectora.

También pueden usarse fármacos antivíricos para tratar la gripe, siendo particularmente eficaces los inhibidores de neuraminidasa, pero los virus pueden desarrollar resistencia a los fármacos antivíricos convencionales.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de fármacos para tratar las infecciones por gripe, tal como por fármacos con una ventana terapéutica extendida, y/o una sensibilidad reducida al título vírico. El documento WO2010/148197 se refiere a compuestos de pirrolopiridina y a composiciones que comprenden dichos compuestos, útiles para tratar la gripe.

Sumario de la invención

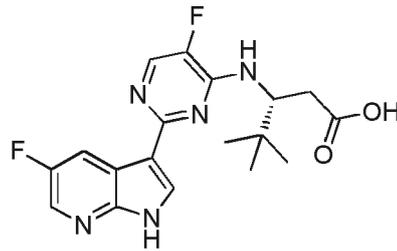
La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula:



(Compuesto 2)

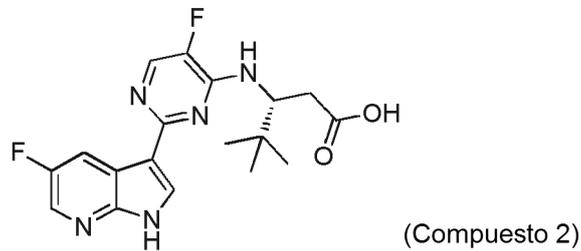
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula:



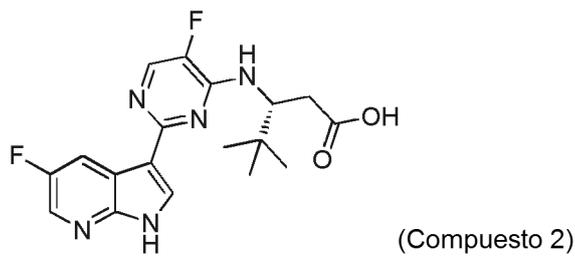
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante, o vehículo.

5 La presente invención se refiere además a un método para inhibir la replicación de los virus de la gripe en una muestra biológica *in vitro* que comprende la etapa de administrar a dicha muestra biológica una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula:



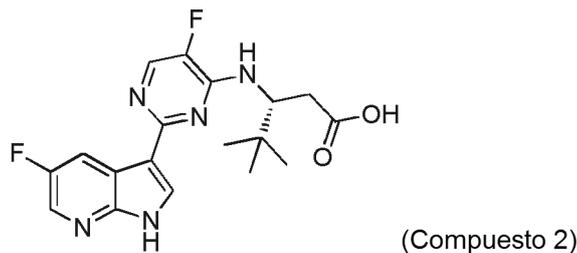
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
El método puede comprender además la coadministración de un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico adicional puede seleccionarse entre un agente antivírico o una vacuna para la gripe.

La presente invención se refiere además a un compuesto de la fórmula:



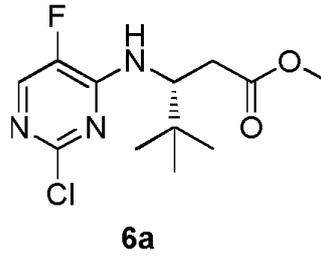
20 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la gripe.

La presente invención se refiere además a un método para preparar un compuesto de la fórmula:

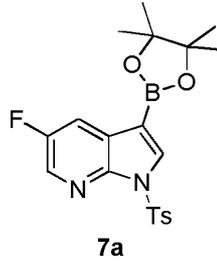


25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar el compuesto 6a:

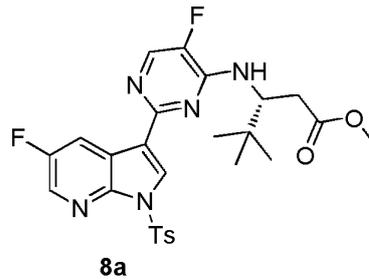


con el compuesto 7a:



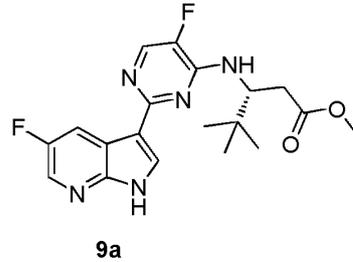
5

para formar un compuesto 8a:



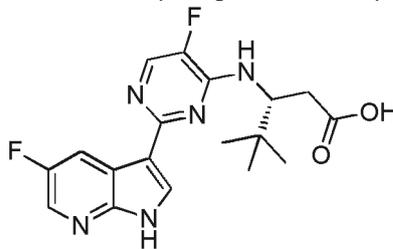
10

ii) desproteger el grupo Ts del compuesto 8a en condiciones adecuadas para formar el compuesto 9a



y

iii) tratar el compuesto 9a con un reactivo adecuado para generar el compuesto

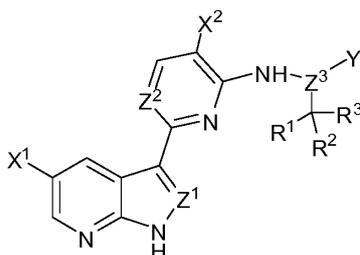


15

En el presente documento se describen compuestos y composiciones que pueden usarse para tratar la gripe, inhibir la replicación de los virus de la gripe, y reducir la cantidad de virus de la gripe.

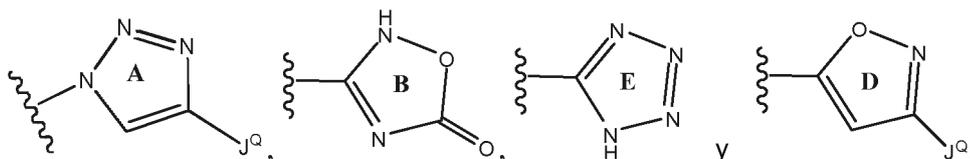
20

La descripción describe un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), definido más estrechamente en las reivindicaciones



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 X¹ es -F, -Cl, -CF₃, -CN, o CH₃;
 X² es -H, -F, o -Cl;
 Z¹ es N o CH;
 Z² es N o CR⁰;
 Z³ es CH o N;
 10 Y es -C(R⁴R⁵)-[C(R⁶R⁷)]_n-Q o -C(R⁴)=C(R⁶)-Q;
 R⁰ es -H, -F, o CN;
 R¹, R², y R³ son cada uno e independientemente -CH₃, -CH₂F, -CF₃, -C₂H₅, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃; u opcionalmente
 R² y R³, o R¹, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-10
 miembros; R⁴ y R⁵ son cada uno e independientemente -H;
 15 R⁶ y R⁷ son cada uno e independientemente -H, -OH, -CH₃, o -CF₃; u
 opcionalmente, R⁵ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropano; y
 cada Q es independientemente -C(O)OR, -OH, -CH₂OH, -S(O)R', -P(O)(OH)₂, -S(O)₂R', -S(O)₂-NR''R''', o un
 heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 20 J^Q es -H, -OH o -CH₂OH;
 R es -H o alquilo C₁₋₄;
 R' es -OH, alquilo C₁₋₄, o -CH₂C(O)OH;
 25 R'' es -H o -CH₃;
 R''' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR^a y -C(O)OR^a;
 R^a es -H o alquilo C₁₋₄; y
 30 n es 0 o 1.

La descripción describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas estructurales (I) - (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas) y un portador, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 35 La descripción describe además un método para inhibir la replicación de los virus de la gripe en una muestra biológica, que comprende la etapa de administrar a dicha muestra biológica una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas estructurales (I) - (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). La descripción describe además un compuesto divulgado en el presente documento para su uso en la inhibición de la replicación de los virus de la gripe en un paciente.

- 40 La descripción se refiere a un método para reducir la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, que comprende administrar a dicha muestra biológica o paciente una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas estructurales (I) - (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

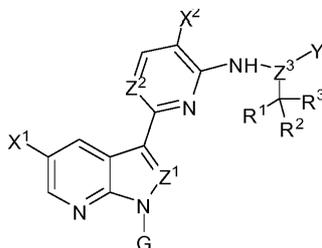
- 45 Además, se describe un compuesto divulgado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas estructurales (I) - (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), para su uso en el tratamiento de la gripe en un paciente.

- 50 También se describe en el presente documento el uso de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la replicación de los virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, o para tratar la gripe en un paciente.

También se describe en el presente documento el uso de los compuestos descritos en el presente documento para la fabricación de un medicamento para tratar la gripe en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, o para inhibir la replicación de los virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente.

5

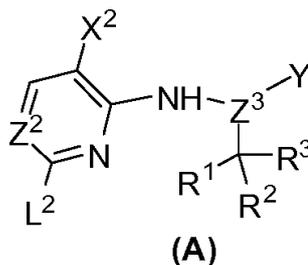
También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula Estructural (XX):



10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, los compuestos de la Fórmula Estructural (XX) pueden usarse para sintetizar los compuestos de Fórmula (I). Las variables de la Fórmula Estructural (XX) son cada una e independientemente como se definen en el presente documento; y cuando Z1 es N, G es tritilo (es decir, C(Ph)3 donde Ph es fenilo), y cuando Z1 es CH, G es tosilo (Ts: CH₃C₆H₄SO₂) o tritilo.

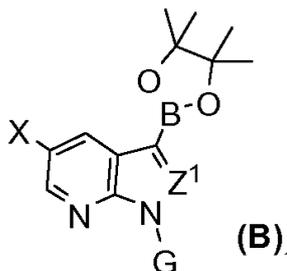
15 En el presente documento también se describen métodos para preparar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, los métodos emplean las etapas de:

i) hacer reaccionar el compuesto A:

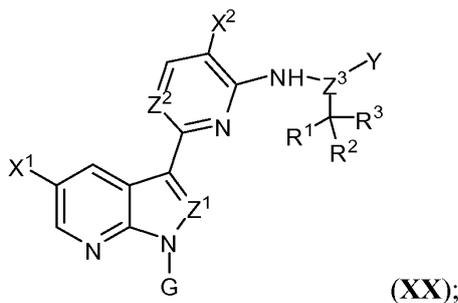


20

con el compuesto B:



25 para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (XX):



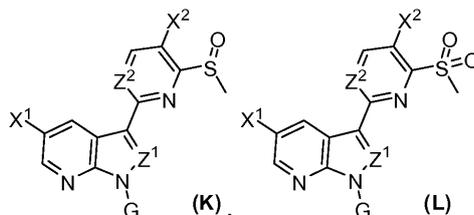
30 y
ii) desproteger el grupo G del compuesto de la Fórmula Estructural (XX) en condiciones adecuadas para formar el compuesto de la Fórmula Estructural (I), en la que:

las variables de las Fórmulas Estructurales (I) y (XX), y los compuestos (A) y (B) son independientemente como se definen en el presente documento; y L^2 es un halógeno; y

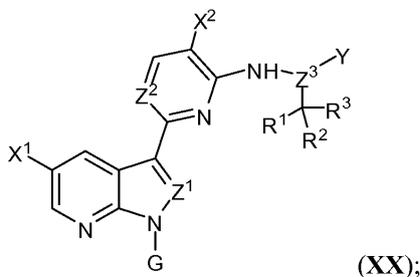
5 cuando Z^1 es N, G es tritilo; cuando Z^1 es CH, G es tosilo o tritilo.

En otra realización más, los métodos emplean las etapas de:

10 i) hacer reaccionar el compuesto K o L:



con el compuesto D: $NH_2-Z^3(C(R^1R^2R^3))-Y$ para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (XX):

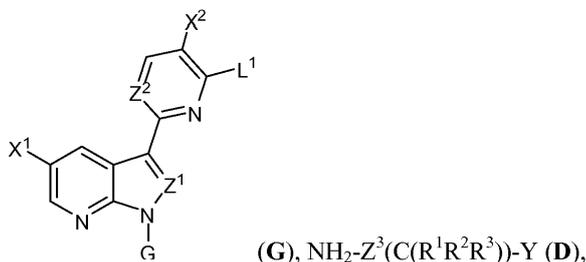


15 y
ii) desproteger el grupo G del compuesto de la Fórmula Estructural (XX) en condiciones adecuadas para formar el compuesto de la Fórmula Estructural (I), en la que:

20 las variables de las Fórmulas Estructurales (I) y (XX), y los compuestos (L), (K), y (D) son cada uno e independientemente como se definen en el presente documento; y cuando Z^1 es N, G es tritilo; cuando Z^1 es CH, G es tosilo o tritilo.

En otra realización más, los métodos emplean las etapas de:

25 i) hacer reaccionar el Compuesto (G) con el Compuesto (D):



30 en condiciones adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (XX):

35 y
ii) desproteger el grupo G del compuesto de la Fórmula Estructural (XX) en condiciones adecuadas para formar el compuesto de la Fórmula Estructural (I), en la que:

las variables de las Fórmulas Estructurales (I) y (XX), y los Compuestos (G) y (D) son cada uno e independientemente como se definen en el presente documento; L^1 es un halógeno; y cuando Z^1 es N, G es tritilo; cuando Z^1 es CH, G es tosilo o tritilo.

40

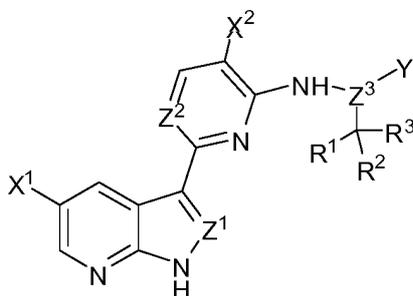
Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra determinados compuestos de la invención.

5 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención se describen en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se representan mediante una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (I) - (X), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que las variables son cada una e independientemente como se describen en una cualquiera de las reivindicaciones. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se representan mediante cualquiera de las fórmulas químicas representadas en la Tabla 1 y la FIG. 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se presentan mediante las Fórmulas Estructurales (I) - (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que las variables son cada una e independientemente como se representan en las fórmulas químicas en la Tabla 1 y la FIG. 1.

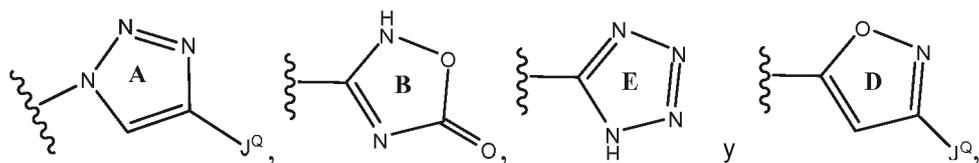
La descripción describe compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables:



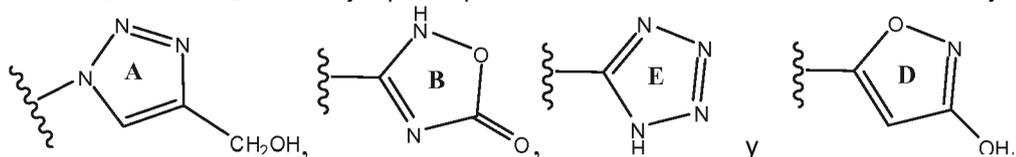
20 en la que los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) son como se describen más adelante.

El primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

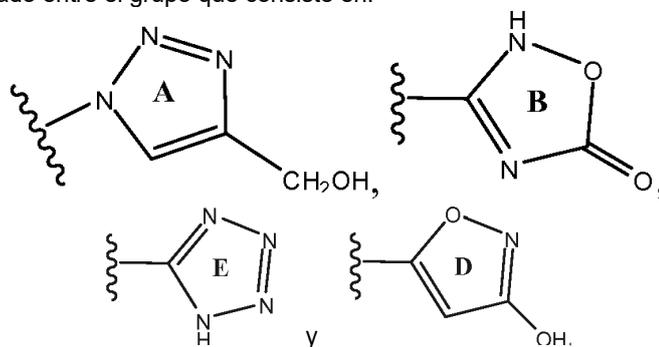
25 X^1 es -F, -Cl, -CF₃, -CN, o CH₃. En un aspecto, X^1 es -F, -Cl, o -CF₃. En otro aspecto, X^1 es -F o -Cl.
 X^2 es -H, -F, -Cl, o -CF₃. En un aspecto, X^2 es -F, -Cl, o -CF₃. En otro aspecto, X^2 es -F o -Cl.
 Z^1 es N o CH. En un aspecto, Z^1 es CH. En otro aspecto, Z^1 es N.
 Z^2 es N o CR⁰. En un aspecto, Z^2 es N, C-F, o C-CN. En otro aspecto, Z^2 es N.
 Z^3 es CH o N. En un aspecto, Z^3 es CH.
 30 Y es -C(R⁴R⁵)-[C(R⁶R⁷)]_n-Q o -C(R⁴)=C(R⁶)-Q.
 R⁰ es -H, -F, o CN.
 R¹, R², y R³ son cada uno e independientemente -CH₃, -CH₂F, -CF₃, -C₂H₅, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃; u opcionalmente R² y R³, o R¹, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-10 miembros (incluyendo anillo carbocíclico puenteado, tal como anillo adamantilo). En un aspecto, R¹, R², y R³ son cada uno e independientemente -CH₃, o -C₂H₅, u opcionalmente R² y R³, o R¹, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-10 miembros. En otro aspecto, cada uno de R¹, R², y R³ es independientemente -CH₃, -CH₂F, -CF₃, o -C₂H₅; o R¹ es -CH₃, y R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros. En otro aspecto, R¹, R², y R³ son cada uno e independientemente -CH₃, -CH₂F, -CF₃, o -C₂H₅. En otro aspecto más, R¹, R², y R³ son cada uno e independientemente -CH₃, u opcionalmente R² y R³, o R¹, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros. Los ejemplos específicos de anillo carbocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y anillos puenteados, tales como un grupo adamantilo. En otro aspecto más, R¹, R², y R³ son cada uno e independientemente -CH₃.
 35 R⁴ y R⁵ son cada uno e independientemente -H.
 40 R⁶ y R⁷ son cada uno e independientemente -H, -OH, -CH₃, o -CF₃; u opcionalmente, R⁵ y R⁷, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano. En un aspecto, R⁶ y R⁷ son cada uno e independientemente -H, -OH, -CH₃, o -CF₃. En otro aspecto, R⁶ y R⁷ son cada uno e independientemente -H.
 Cada Q es independientemente -C(O)OR, -OH, -CH₂OH, -S(O)R', -P(O)(OH)₂, -S(O)₂R', -S(O)₂-NR''R''', o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:
 50



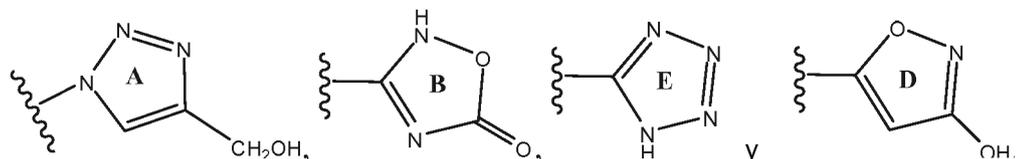
en el que J^Q es -H, -OH o $-\text{CH}_2\text{OH}$. Los ejemplos específicos de los heterociclos de 5 miembros incluyen:



- 5 En un aspecto, cada Q es independientemente $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}''\text{R}'''$, o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 10 En otro aspecto, cada Q es independientemente $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}''\text{R}'''$, o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 15 En otro aspecto, cada Q es independientemente $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, o $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}''\text{R}'''$. En otro aspecto más, cada Q es independientemente $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, o $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}''\text{R}'''$.

R es -H o alquilo C_{1-4} . En un aspecto, R es -H.

R' es -OH, alquilo C_{1-4} , o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$. En un aspecto, R' es -OH o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

R'' es -H o $-\text{CH}_3$. En un aspecto, R'' es -H.

- 20 R''' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{OR}^a$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$. En un aspecto, R''' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En otro aspecto, R''' es -H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.

R^a es -H o alquilo C_{1-4} . En un aspecto, R^a es -H.

- 25 n es 0 o 1.

El segundo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

- 30 X^1 es -F o -Cl.
 X^2 es -F o -Cl.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

- 35 El tercer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

X^1 es -F o -Cl.
 Z^1 es CH.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

5 El cuarto conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

X^2 es -F o -Cl.
 Z^1 es CH.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

10 El quinto conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

X^1 es -F o -Cl.
 Z^1 es N.

15 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

20 El sexto conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

X^2 es -F o -Cl.
 Z^1 es N.

25 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

El séptimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

30 X^1 es -F o -Cl.
 X^2 es -F o -Cl.
 Z^1 es CH.

35 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

El octavo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

40 X^1 es -F o -Cl.
 X^2 es -F o -Cl.
 Z^1 es N.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

45 El noveno conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

X^1 es -F o -Cl.
 Z^2 es N, C-F, o C-CN.

50 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

El décimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

55 X^2 es -F o -Cl.
 Z^2 es N, C-F, o C-CN.

60 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

El undécimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

65 Z^1 es CH.
 Z^2 es N, C-F, o C-CN.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer

conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

El undécimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

- 5 Z^1 es N.
 Z^2 es N, C-F, o C-CN.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

10 El duodécimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

- 15 X^1 es -F o -Cl.
 X^2 es -F o -Cl.
 Z^1 es N.
 Z^2 es N, C-F, o C-CN.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

20 El decimotercer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

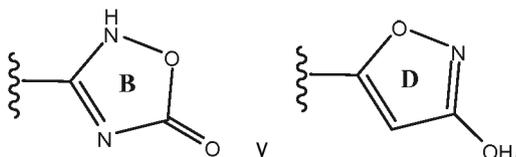
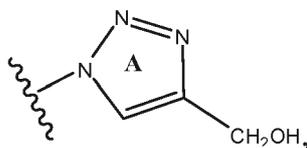
- 25 X^1 , X^2 , Z^1 , y Z^2 son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a duodécimo de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).
 Cada uno de R^1 , R^2 , y R^3 es independientemente -CH₃, -CH₂F, -CF₃, o -C₂H₅; o R^1 es -CH₃, y R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros.
 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

30 El decimocuarto conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

- 35 X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a decimotercero de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).
 R^6 y R^7 son cada uno e independientemente -H, -OH, -CH₃, o -CF₃.
 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

El decimoquinto conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

- 40 X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , y R^7 son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a decimocuarto de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).
 Cada Q es independientemente -C(O)OR, -OH, -CH₂OH, -S(O)₂R', -S(O)₂-NR''R''', o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:



45 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

50 El decimosexto conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

- X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , y R^7 son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a decimocuarto de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

Cada Q independientemente es -C(O)OR, -OH, -S(O)₂R', o -S(O)₂-NR''R'''.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

5 El decimoséptimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

X¹, X², Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁶, y R⁷ son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a decimocuarto de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

Cada Q independientemente es -C(O)OH, -OH, -S(O)₂R', o -S(O)₂-NR''R'''.

10 Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

El decimoctavo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

15 X¹, X², Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁶, y R⁷ son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a decimocuarto de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

Cada Q independientemente es -C(O)OH, -S(O)₂R', o -S(O)₂-NR''R'''.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

20 El decimonoveno conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

25 X¹, X², Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁶, R⁷, y Q son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a decimosexto de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

R' es -OH o -CH₂C(O)OH.

R'' es -H.

R''' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

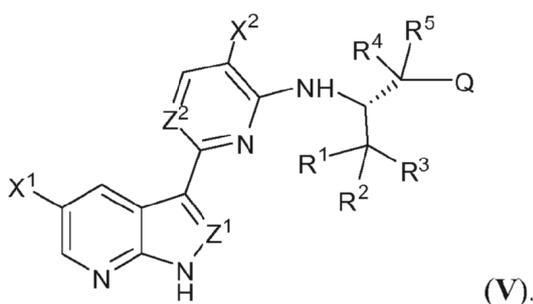
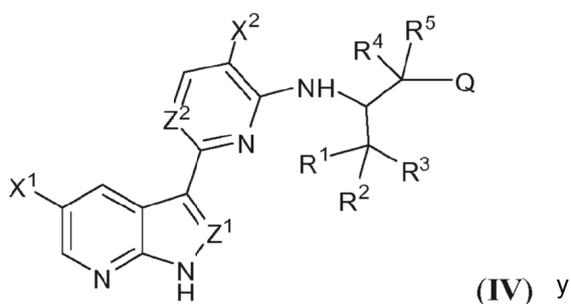
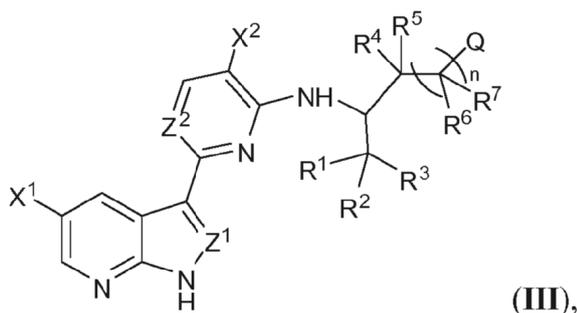
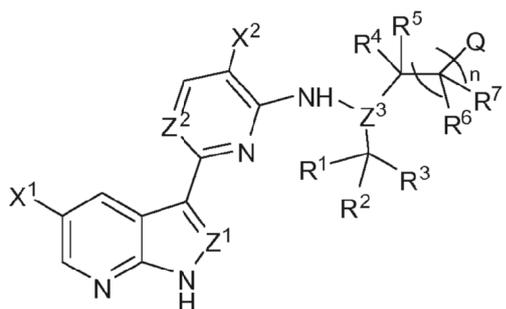
30 El vigésimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I) es de la siguiente manera:

35 X¹, X², Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁶, y R⁷ son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a decimosexto de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

Cada Q independientemente es -C(O)OH, -S(O)₂OH, -S(O)₂CH₂C(O)OH, -S(O)₂-NH(alquilo C₁₋₄).

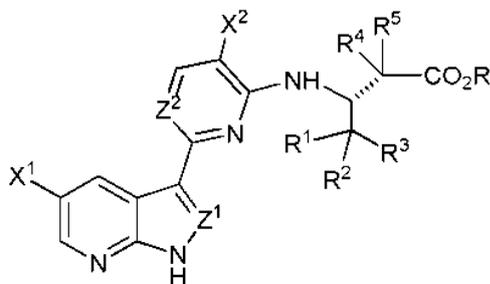
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente el primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

40 La descripción describe compuestos representados por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (II) - (V), o sus sales farmacéuticamente aceptables:

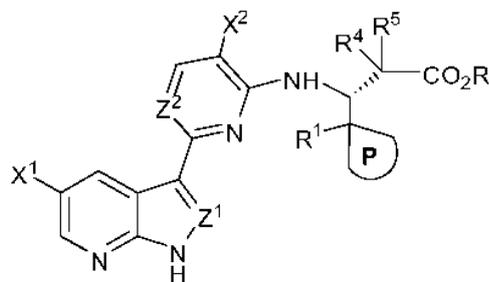


en las que los valores de las variables de las Fórmulas Estructurales (II) - (V) son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a vigésimo de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

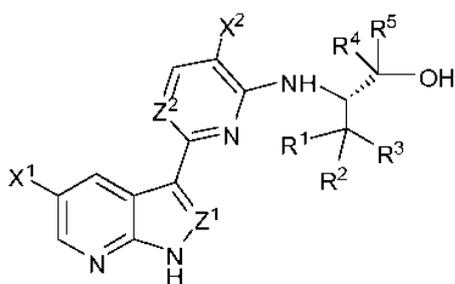
- 5 La descripción describe adicionalmente compuestos representados por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (VI) - (X), o sus sales farmacéuticamente aceptables:



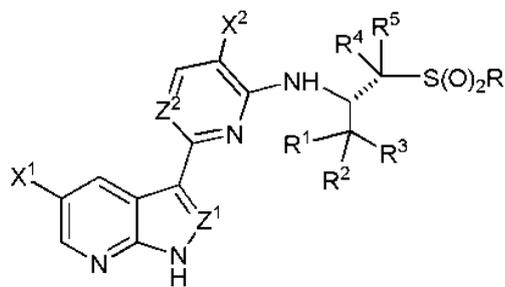
(VI),



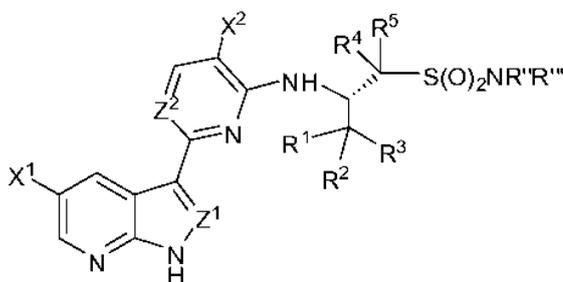
(VII),



(VIII),



(IX),



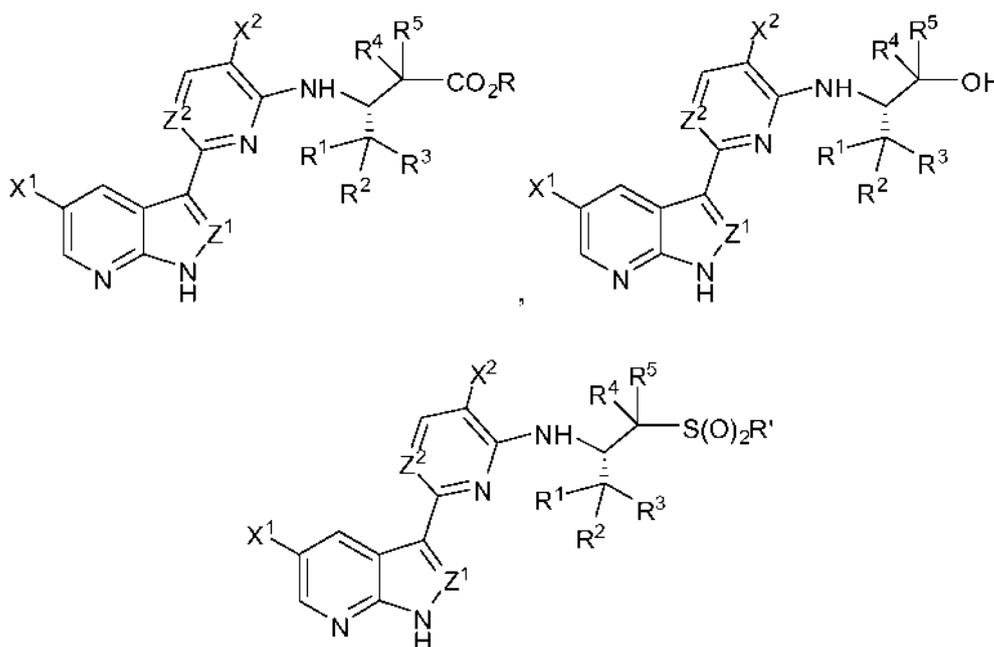
(X),

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R¹, R², y R³ son cada uno e independientemente -CH₃, -CH₂F, -CF₃, -C₂H₅, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃; y el anillo P es un anillo carbocíclico de 3-6 miembros; y en donde los valores de las otras variables de las Fórmulas Estructurales (VI) y (X) son cada uno e independientemente como se han descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos primero a vigésimo de los valores de las variables de la Fórmula Estructural (I).

- 15 El vigésimo primer conjunto de valores de las variables de las Fórmulas Estructurales (II) - (X) es de la siguiente manera:

- 18 R es H;
 19 R' es -OH o -CH₂C(O)OH.
 20 R'' es -H.
 21 R''' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente.

- 25 Se indica que, por ejemplo, las Fórmulas Estructurales (VI), (VIII), y (IX) también pueden mostrarse de la siguiente manera, respectivamente:



5 La descripción describe además compuestos representados por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (I) - (X) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que las variables son cada una e independientemente como se muestra en los compuestos de la Tabla 1 o la FIG. 1.

Los compuestos se presentan mediante una cualquiera de las fórmulas estructurales representadas en la Tabla 1 y la FIG. 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Como se usa en el presente documento, una referencia a uno o más compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, el compuesto o compuestos de la Fórmula Estructural (I), o el compuesto de la reivindicación 1) incluirá sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, estos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WO 2010/011772, WO 2009/073300, y PCT/US2010/038988 presentados el 17 junio de 2010. Por ejemplo, los compuestos mostrados en la Tabla 1 y la FIG. 1 y los compuestos específicos representados anteriormente pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WP 2010/011772, WO 2009/073300, PCT/US2010/038988, y mediante las síntesis ejemplares descritas más adelante en la sección de Ejemplos.

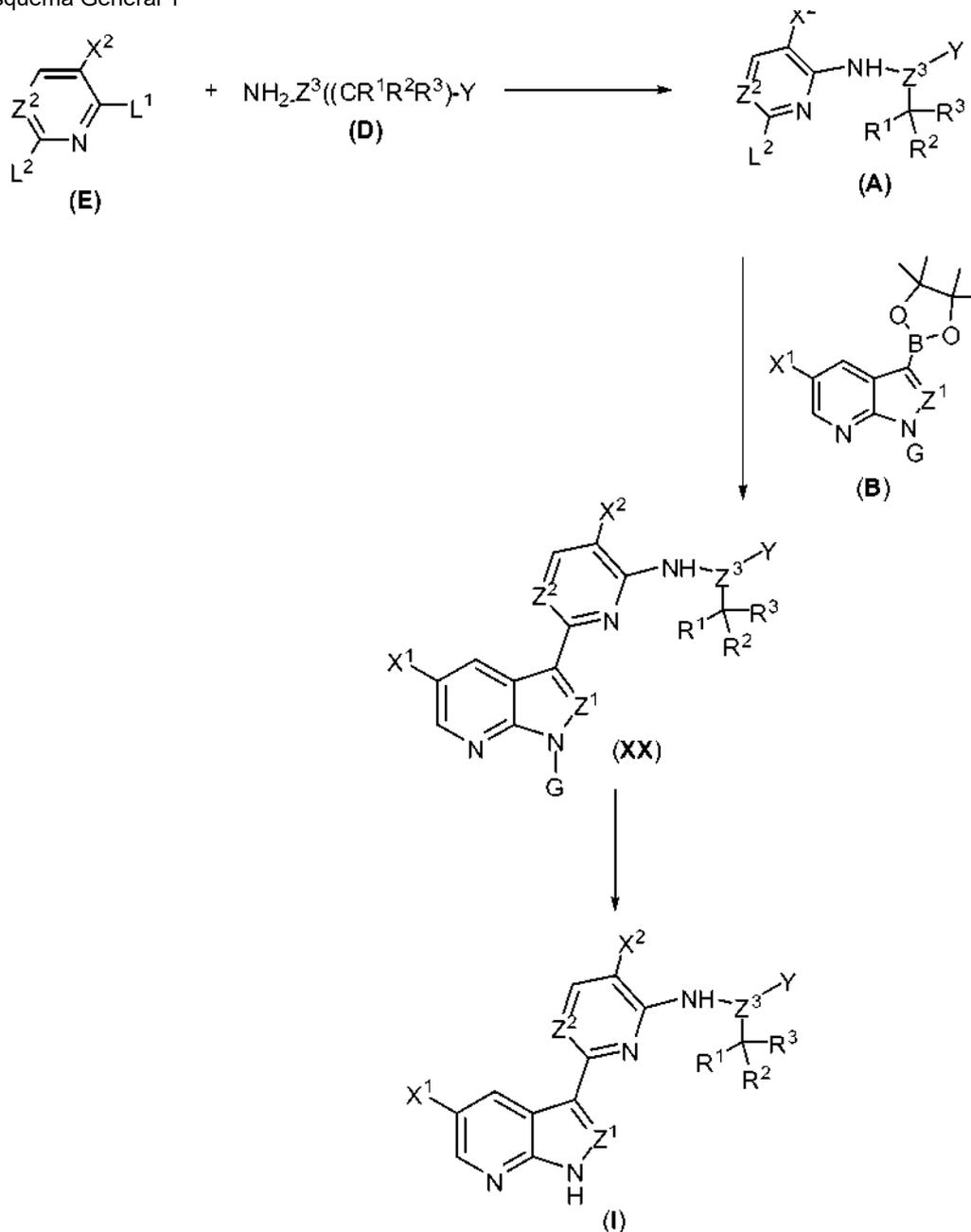
25 En el presente documento se describen método de preparación de un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (I) - (X). En una realización, el compuesto puede prepararse como se representa en los Esquemas Generales 1-4. Cualquier condición o condiciones adecuadas conocidas en la técnica pueden emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas.

30 En una realización específica, como se muestra en el Esquema General 1, los métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar el Compuesto (A) con el Compuesto (B) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de la Fórmula Estructural (XX), en la que cada uno de L^1 y L^2 es independientemente un halógeno (F, Cl, Br, o I), G es tritilo y las variables restantes de los Compuestos (A), (B) y la Fórmula Estructural (XX) son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para las Fórmulas Estructurales (I) - (X). Los ejemplos típicos para L^1 y L^2 son cada uno e independientemente Cl o Br. Los métodos comprenden adicionalmente la etapa de desproteger el grupo G en condiciones adecuadas para formar los compuestos de la Fórmula Estructural (I). Cualquier condición o condiciones adecuadas conocidas en la técnica pueden emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas. Por ejemplo, puede emplearse cualquier condición adecuada descrita en el documento WO 2005/095400 y el documento WO 2007/084557 para el acoplamiento de un dioxaborolano con una cloro-pirimidina para la reacción entre los Compuestos (A) y (B). Específicamente, la reacción entre los compuestos (A) y (B) puede realizarse en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd_2(dba)_3$ (dba es dibencilideno acetona). Por ejemplo, la etapa de des-tritilación puede realizarse en una condición ácida (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) en presencia de, por ejemplo, Et_3SiH (Et es etilo). En la sección de Ejemplos más adelante se describen condiciones ejemplares específicas.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (A) haciendo reaccionar el Compuesto (E) con el Compuesto (D). Pueden emplearse en esta etapa cualquiera de las condiciones adecuadas conocidas en la técnica, y los Compuestos (E) y (D) pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. En la sección de Ejemplos más adelante se describen condiciones ejemplares específicas.

5

Esquema General 1



En otra realización específica, como se muestra en el Esquema General 2, los métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar el Compuesto (G) con el Compuesto (D) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de la Fórmula Estructural (XX), en la que cada uno de L^1 y L^2 es independientemente un halógeno (F, Cl, Br, o I), G es tritilo, y las variables restantes de los Compuestos (G), (D) y la Fórmula Estructural (XX) son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para las Fórmulas Estructurales (I) - (X). Los ejemplos típicos para L^1 y L^2 son cada uno e independientemente Cl o Br. Los métodos comprenden adicionalmente la etapa de desproteger el grupo G en condiciones adecuadas para formar los compuestos de la Fórmula Estructural (I). Cualquier condición o condiciones adecuadas conocidas en la técnica pueden emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas. Por ejemplo, puede emplearse cualquier condición de aminación adecuada conocida en la técnica en la invención para la reacción de los Compuestos (G) y (D), puede emplearse cualquier condición adecuada para desproteger un grupo Tr en la invención para la etapa de desprotección. Por ejemplo, la etapa de aminación puede realizarse en presencia

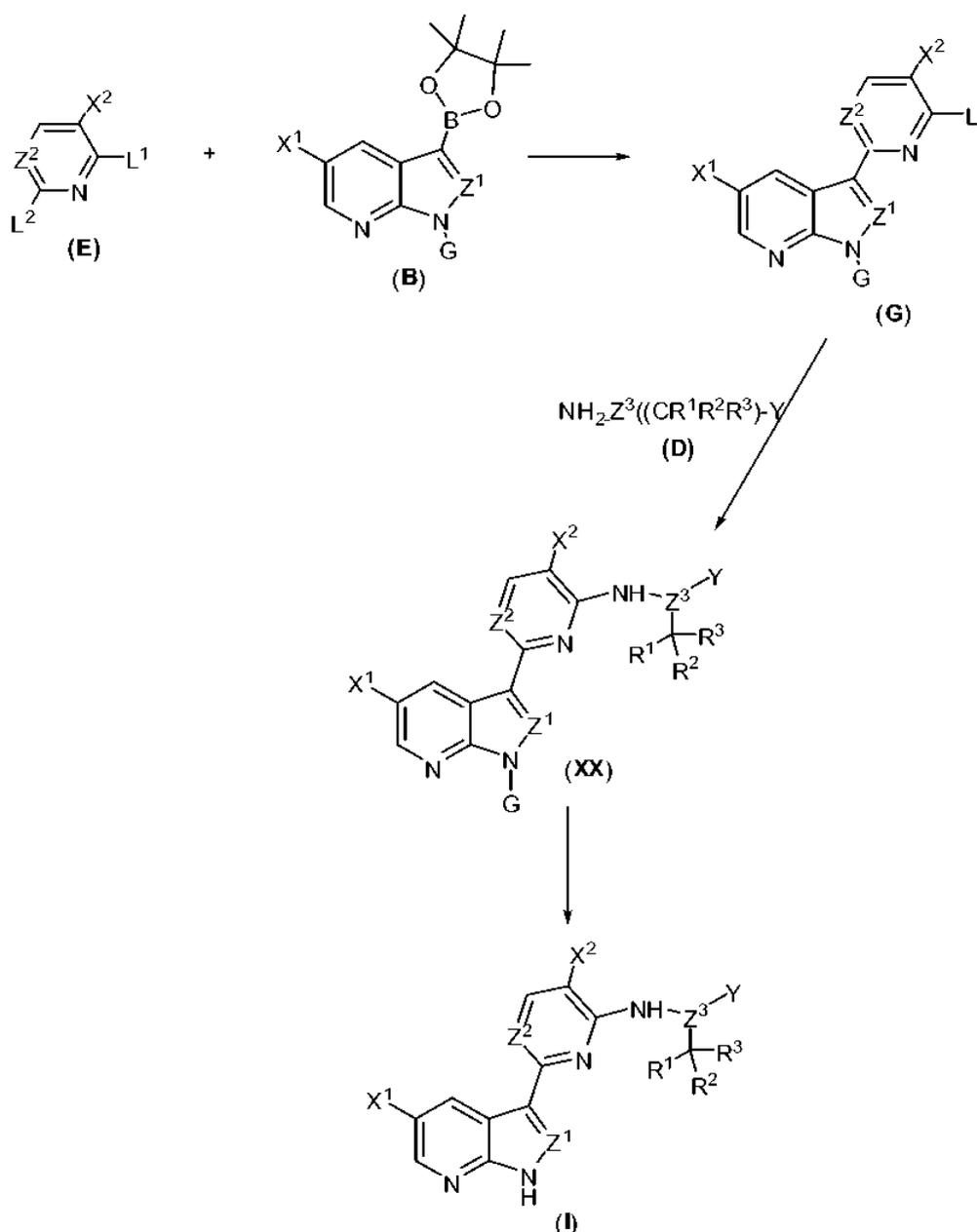
10

15

de una base, tal como NEt_3 o $\text{N}(\text{Pr})_2\text{Et}$. Por ejemplo, la etapa de des-trilitación puede realizarse en una condición ácida (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) en presencia de, por ejemplo, Et_3SiH (Et es etilo). En la ejemplificación posterior se describen condiciones específicas adicionales.

- 5 Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (G) haciendo reaccionar el Compuesto (E) con el Compuesto (B). Pueden emplearse en esta etapa cualquiera de las condiciones adecuadas conocidas en la técnica. Por ejemplo, puede emplearse cualquier condición adecuada descrita en el documento WO 2005/095400 y el documento WO 2007/084557 para el acoplamiento de un dioxaborolano con una cloro-pirimidina para la reacción entre los Compuestos (A) y (B). Específicamente, la reacción entre los compuestos (E) y (B) puede realizarse en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba es dibencilideno acetona). En la sección de Ejemplos más adelante se describen condiciones ejemplares específicas.

Esquema General 2



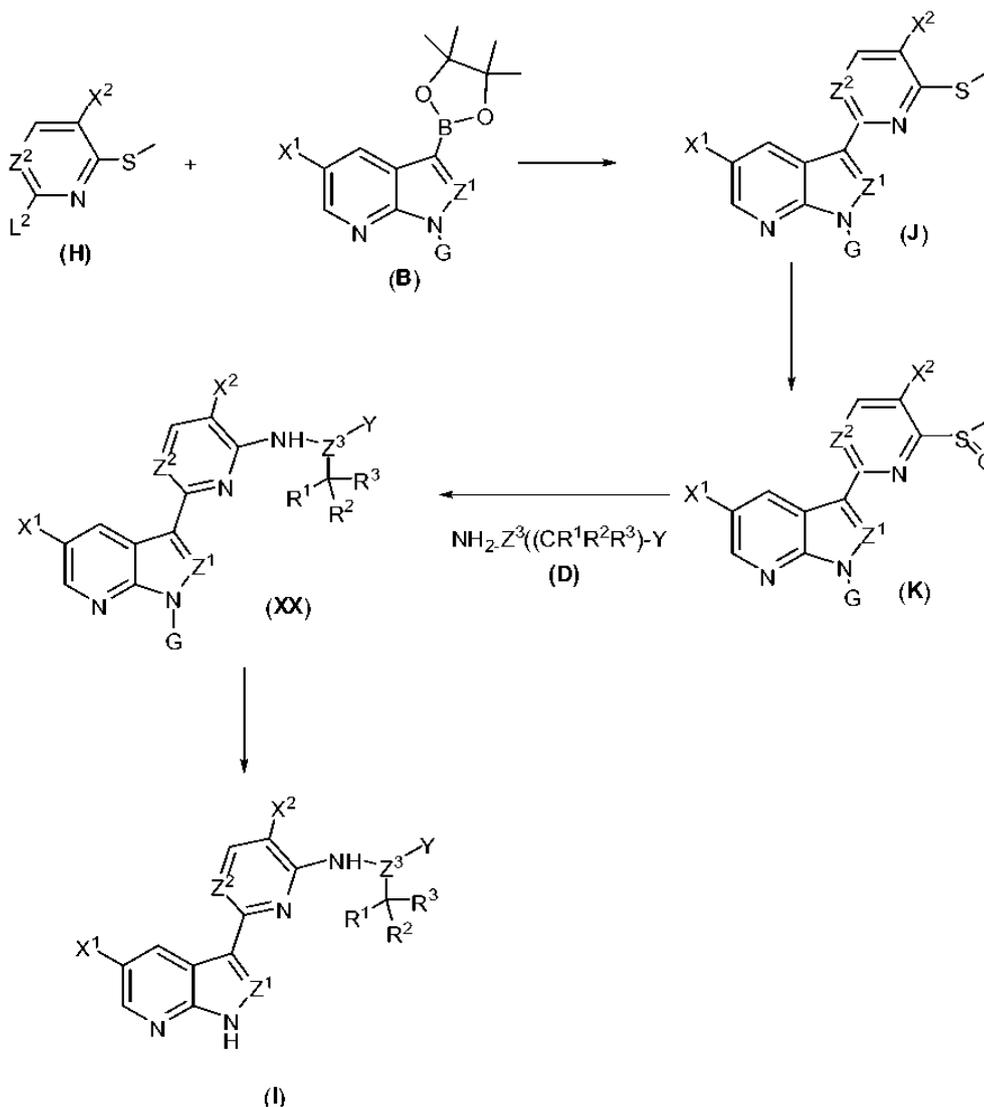
- 15 En otra realización específica más, como se muestra en el Esquema General 3, los métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar el Compuesto (K) con el Compuesto (D) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de la Fórmula Estructural (XX), en la que G es trilito y las variables restantes de los Compuestos (K), (D) y la Fórmula Estructural (XX) son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para las Fórmulas

Estructurales (I) - (X). Los métodos comprenden además la etapa de desproteger el grupo G en condiciones adecuadas para formar los compuestos de la Fórmula Estructural (I). Cualquier condición o condiciones adecuadas conocidas en la técnica pueden emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas. Por ejemplo, cualquier condición de reacción conocida en la técnica, por ejemplo, en el documento WO 2005/095400 y WO 2007/084557 para el acoplamiento de una amina con un grupo sulfinilo, pueden emplearse para la reacción de los Compuestos (K) con el Compuesto (D). Por ejemplo, los Compuestos (D) y (K) pueden hacerse reaccionar en presencia de una base, tal como NEt_3 o $\text{N}^i\text{Pr}_2(\text{Et})$. Por ejemplo, la etapa de des-trilación puede realizarse en una condición ácida (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) en presencia de, por ejemplo, Et_3SiH (Et es etilo). En la ejemplificación posterior se describen condiciones específicas adicionales.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (K) oxidando el Compuesto (J), por ejemplo, mediante tratamiento con ácido meta-cloroperbenzoico.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (J) haciendo reaccionar el Compuesto (H) con el Compuesto (B). Pueden emplearse en esta etapa cualquiera de las condiciones adecuadas conocidas en la técnica. Por ejemplo, puede emplearse cualquier condición adecuada descrita en el documento WO 2005/095400 y el documento WO 2007/084557 para el acoplamiento de un dioxaborolano con una cloro-pirimidina para la reacción entre los Compuestos (H) y (B). Específicamente, la reacción entre los compuestos (H) y (B) puede realizarse en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba es dibencilideno acetona). En la sección de Ejemplos más adelante se describen condiciones ejemplares específicas.

Esquema General 3



En otra realización específica más, como se muestra en el Esquema General 4, los métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar el Compuesto (L) con el Compuesto (D) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de la

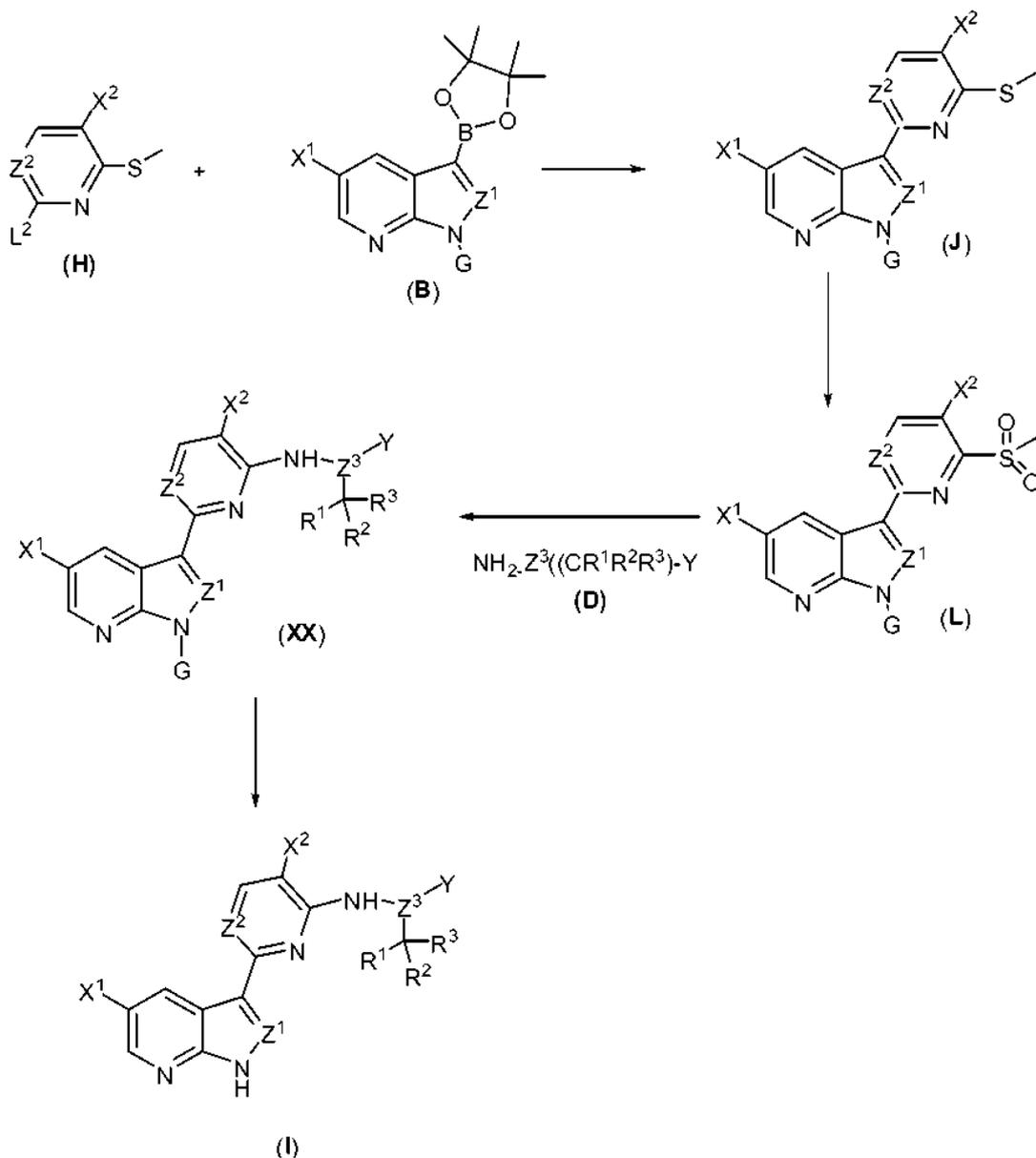
Fórmula Estructural (XX), en la que G es tritilo y las variables restantes de los Compuestos (L), (D) y la Fórmula Estructural (XX) son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para las Fórmulas Estructurales (I) - (X). Los métodos comprenden además la etapa de desproteger el grupo G en condiciones adecuadas para formar los compuestos de la Fórmula Estructural (I). Cualquier condición o condiciones adecuadas conocidas en la técnica pueden emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas. Por ejemplo, cualquier condición de reacción conocida en la técnica, por ejemplo, en el documento WO 2005/095400 y WO 2007/084557 para el acoplamiento de una amina con un grupo sulfonilo, pueden emplearse para la reacción de los Compuestos (L) con el Compuesto (D). Por ejemplo, los Compuestos (D) y (L) pueden hacerse reaccionar en presencia de una base, tal como NEt_3 o $\text{N}^i\text{Pr}_2(\text{Et})$. Por ejemplo, la etapa de des-tritilación puede realizarse en una condición ácida (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) en presencia de, por ejemplo, Et_3SiH (Et es etilo). En la ejemplificación posterior se describen condiciones específicas adicionales.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (L) oxidando el Compuesto (J), por ejemplo, mediante tratamiento con ácido meta-cloroperbenzoico.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (J) haciendo reaccionar el Compuesto (H) con el Compuesto (B). Las condiciones de reacción son como se han descrito anteriormente en el Esquema General 3.

20

Esquema General 4



Los Compuestos (A)-(K) pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Los métodos sintéticos ejemplares específicos de estos compuestos se describen más adelante en la Ejemplificación. En una realización, Los Compuestos (A), (G), (J), (K) y (L) pueden prepararse como se describe en los Esquemas Generales 1-4.

5 En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (XX), en la que las variables de la Fórmula Estructural (XX) son cada una e independientemente como se define una cualquiera de las reivindicaciones y G es tritilo. Los ejemplos específicos de los compuestos representados por la Fórmula estructural (XX) se muestran más adelante en la Ejemplificación. Algunos ejemplos específicos incluyen: Los
10 compuestos 3a, 8a, 28a, 34a, 39a, 42a, 51a, 57a, 80a, 84a, 90a, 101a, 119a, 144a, 148a, 154a, 159a, 170a, 176a, 182a, 184a, 191a, 197a, 207a, y 218a, que se muestran en la Ejemplificación más adelante.

Definiciones y terminología general

15 Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, se describen principios de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

20 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran generalmente más adelante, o como se ilustra mediante clases particulares, subclases, y especies de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", vaya precedido o no del término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada
25 con el radical de un sustituyente especificado. Salvo que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Cuando el término "opcionalmente sustituido" va detrás de una lista, dicha expresión se refiere a todos los grupos sustituibles anteriores en dicha lista. Si una estructura o radical de sustituyente no se identifica o define como "opcionalmente sustituida", la estructura o radical de sustituyente está sin sustituir. Por
30 ejemplo, si X es fenilo o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido; X puede ser alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido. Del mismo modo, si la expresión "opcionalmente sustituido" sigue a una lista, dicha expresión también se refiere a todos los grupos sustituibles en la lista anterior a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo: si X es alquilo C₁-C₃ o fenilo, en el que X está opcional e independientemente sustituido con J^X, el alquilo C₁-C₃ y el fenilo pueden estar ambos sustituidos con J^X.
35

La frase "hasta", como se usa en el presente documento, se refiere de cero o cualquier número entero que sea igual o inferior al número que sigue en la frase. Por ejemplo, "hasta 3" significa uno de 0, 1, 2, y 3. Tal como se describe en el presente documento, el intervalo numérico especificado de átomos incluye cualquier número entero dentro del mismo.
40 Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos tendría 1, 2, 3, o 4 átomos.

La selección de sustituyentes y combinaciones de sustituyentes previstos por la presente invención son aquellos que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a
45 condiciones para permitir su producción, detección, y, específicamente, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad y otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Únicamente se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una
50 estructura estable. Tales elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la materia y pueden determinarse sin excesiva experimentación.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada que está completamente saturado o que contiene una o más
55 unidades de sustitución, pero no es aromática. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alquenilo o alquinilo, lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo, y *tert*-butilo y acetileno.
60

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces. El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más triples enlaces. Cada
65

uno del "alquilo", "alquenilo" o "alquinilo", como se usa en el presente documento, puede estar opcionalmente sustituido como se expone más adelante. En algunas realizaciones, el "alquilo" es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, el "alquenilo" es alquenilo C₂-C₆ o alquenilo C₂-C₄. En algunas realizaciones, el "alquinilo" es alquinilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₄.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "carbocíclico") se refiere a un carbono no aromático que contiene únicamente un sistema de anillo que puede ser saturado o contiene una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de carbono en el anillo. En algunas realizaciones, el número de átomos de carbono es de 3 a 10. En otras realizaciones, el número de átomos de carbono es de 4 a 7. En otras realizaciones más, el número de átomos de carbono es 5 o 6. El término incluye sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, condensados, espiro o puenteados. El término también incluye sistemas de anillo policíclicos en los que el anillo carbocíclico puede estar "condensado" a uno o más anillos no aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos o uno o más anillos aromáticos o una combinación de los mismos, en el que el radical o punto de unión está en el anillo carbocíclico. Los sistemas de anillo bicíclico "condensado" comprenden dos anillos que comparten átomos de anillo adyacentes. El grupo bicíclico condensado comprende dos anillos que comparten tres o cuatro átomos de anillo adyacentes. Los sistemas de anillo espiro bicíclicos comparten un átomo de anillo. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero sin limitación, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ciclohexilo, ciclopropenilo, y ciclobutilo.

El término "heterociclo" (o "heterociclilo", o "heterocíclico" o "heterociclo no aromático"), como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo no aromático que puede ser saturado o contiene una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de anillo en el que uno o más carbonos del anillo están reemplazados por un heteroátomo, tal como, N, S, u O y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros. En algunas realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O dentro del anillo. En otras realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados entre N, S y O dentro del sistema de anillo. En otras realizaciones más, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados entre N y O dentro del sistema de anillo. El término incluye sistemas de anillo heterocíclicos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos condensados, espiro o puenteados. El término también incluye sistemas de anillo policíclicos en los que el anillo heterocíclico puede estar condensado a uno o más anillos no aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos o uno o más anillos aromáticos o una combinación de los mismos, en el que el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, tiazocanilo, bencimidazolonoilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, incluyendo, por ejemplo, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolanilo, benzoditilanilo, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-onilo, y 1,3-dihidro-imidazol-2-onilo.

El término "arilo" (o "anillo arilo" o "grupo arilo") usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo carbocíclico aromático. El término "arilo" puede usarse de un modo intercambiable con las expresiones "anillo arilo" o "grupo arilo".

Los grupos de "anillo aromático carbocíclico" tienen únicamente átomos de anillo de carbono (típicamente de seis a catorce) e incluyen anillos aromáticos monocíclicos, tales como fenilo y sistemas de anillo aromático policíclico condensado en los que dos o más anillos aromáticos carbocíclicos están condensados los unos con los otros. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluyen dentro del alcance de la expresión "anillo aromático carbocíclico" o "aromático carbocíclico", según se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está "condensado" a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), tales como en un indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

Los términos o expresiones "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", "heterociclo aromático" o "grupo heteroaromático", usados solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refieren a grupos anillo heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, incluyendo anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos aromáticos policíclicos, en los que un anillo aromático monocíclico está condensado con uno o más de otros anillos aromáticos. Los grupos heteroarilo tienen uno o más heteroátomos de anillo. También se incluyen dentro del alcance del término "heteroarilo", según se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está "condensado" a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Anillo heteroaromático 6,5 bicíclico, como se usa en el presente documento, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado a un segundo anillo de cinco miembros, en el que el radical o punto de unión está en el anillo de seis miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo incluyendo, por ejemplo,

2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, tetrazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 4-isoquinolinilo).

10 Como se usa en el presente documento, "ciclo", "cíclico", "grupo cíclico" o "resto cíclico", incluyen sistemas de anillo mono, bi y tricíclicos, incluyendo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo carbocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

15 Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico" incluye estructuras de 8-12 miembros (por ejemplo, 9, 10 u 11) que forman dos anillos, en el que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillo bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos carbocíclicos bicíclicos, y heteroarilos bicíclicos.

20 Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillo bicíclico heterocicloalifático o sistema de anillo bicíclico cicloalifático en el que los anillos están puenteados. Los ejemplos de sistemas bicíclicos puenteados incluyen, pero sin limitación, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[3,2,3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2,2,2]octilo, 1-aza-biciclo[2,2,2]octilo, 3-aza-biciclo[3,2,1]octilo, y 2,6-dioxatriciclo[3,3,1,03,7]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico
25 puenteado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo, tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo carbocíclico, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, (arilo carbocíclico)oxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcocixarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, (arilo carbocíclico)carbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

35 Como se usa en el presente documento, "puente" se refiere a un enlace o un átomo o una cadena de átomos no ramificada que conectan dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (normalmente, pero no siempre, dos átomos de carbono terciarios) se indican como "cabezas de puente".

40 Como se usa en el presente documento, el término "espiro" se refiere a sistemas de anillo que tienen un átomo (normalmente un carbono cuaternario) como el único átomo en común entre dos anillos.

La expresión "átomo de anillo" es un átomo, tal como C, N, O o S que está en el anillo de un grupo aromático, grupo cicloalquilo o anillo heterocíclico no aromático.

45 Un "átomo de anillo sustituible" en un grupo aromático es un carbono o nitrógeno de anillo enlazado a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede reemplazarse opcionalmente por un grupo sustituyente adecuado. Por lo tanto, la expresión "átomo de anillo sustituible" no incluye átomos de carbono o nitrógeno que estén compartidos cuando dos anillos están condensados. Además, "átomo de anillo sustituible" no incluye átomos de nitrógeno o carbono de anillo cuando la estructura representa que ellos ya están unidos a un resto distinto de hidrógeno.

50 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

55 Como se usa en el presente documento, un aralquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la porción alquilo como en la arilo. A menos que se indique lo contrario, como se usa en el presente documento, aralquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido en la porción arilo.

60 En algunas realizaciones, un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico se seleccionan entre aquellos listados anteriormente. Otros sustituyentes adecuados incluyen aquellos listados como adecuados para el carbono insaturado de un arilo carbocíclico o grupo heteroarilo y adicionalmente incluye los siguientes: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alquilo C₁₋₄), =NNHSO₂(alquilo C₁₋₄), o =NR*, en los que cada R* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los sustituyentes en el grupo alifático de R* se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄),

o halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R⁺ está sin sustituir.

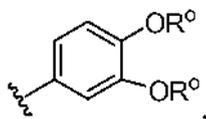
En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico incluyen aquellos usados anteriormente. Otros sustituyentes adecuados incluyen -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺,
 5 -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, o -NR⁺SO₂R⁺; en la que R⁺ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico no sustituido de 5-6 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno, o azufre, o, dos apariciones independientes de R⁺, en el mismo
 10 sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomadas junto con el átomo o átomos a los que cada grupo R⁺ está enlazado, forman un heterociclilo de 5-8 miembros, arilo carbocíclico, o anillo heteroarilo o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros, en el que dicho anillo heteroarilo o heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R⁺ se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o halo(alifático C₁₋₄), en el que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R⁺ está sin sustituir.

En algunas realizaciones, un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) pueden contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo heteroarilo o arilo carbocíclico se seleccionan entre los listados anteriormente. Otros sustituyentes adecuados incluyen: halógeno; -R^o; -OR^o; -SR^o; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -C(S)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o) R^o; -C(NOR^o) R^o; -S(O)₂R^o; -S(O)₃R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(=NH)-N(R^o)₂; o -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o; en los que cada aparición independiente de R^o se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico sin sustituir de 5-6 miembros, fenilo, -O(Ph), o -CH₂(Ph), o, dos apariciones independientes de R^o, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomadas
 20 junto con el átomo o átomos a los que cada grupo R^o está enlazado, forman un heterociclilo de 5-8 miembros, arilo carbocíclico, o anillo heteroarilo o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros, en el que dicho anillo heteroarilo o heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes en el grupo alifático de R^o se seleccionan entre NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o haloalifático C₁₋₄, CHO, N(CO)(alifático C₁₋₄), C(O)N(alifático C₁₋₄), en el que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R^o está sin sustituir.

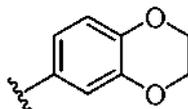
Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromáticos, que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y están unidos al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo se dice que están N-sustituidos. Por ejemplo, un grupo N-alquil piperidinilo está unido al resto de la molécula en la posición dos, tres o cuatro del anillo piperidinilo y sustituido el nitrógeno del anillo con un grupo alquilo. Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromáticos tales como pirazinilo, que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y están unidos al resto de la molécula en un segundo átomo de nitrógeno del anillo se dice que son N-heterociclos N'-sustituidos. Por ejemplo, un grupo N'-acil-N-pirazinilo está unido al resto de la molécula en un átomo de nitrógeno del anillo y sustituido en el segundo
 40 átomo de nitrógeno del anillo con un grupo acilo.

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que tiene una o más unidades de insaturación.

Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de un modo similar en el presente documento), pueden tomarse con el átomo o átomos a los que cada variable está enlazada para formar un heterociclilo de 5-8 miembros, arilo carbocíclico, o anillo heteroarilo o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros. Los anillos ejemplares que se forman cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de un modo similar en el presente documento) se toman
 55 junto con el átomo o átomos a los que cada variable está enlazada incluyen, pero sin limitación, los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de un modo similar en el presente documento) que están enlazadas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R^o)₂, donde dos apariciones de R^o se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de un modo similar en el presente documento) que están enlazadas a átomos diferentes y se toman junto con ambos de aquellos átomos para formar un anillo, por ejemplo, donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^o



estas dos apariciones de R° se toman junto con los átomos de oxígeno a lo que están enlazadas para formar un anillo que contiene oxígeno condensado de 6 miembros:



5 Se apreciará que una diversidad otros anillos puede formarse cuando dos apariciones independientes de R° (o R⁺, o cualquier otra variable definida de un modo similar en el presente documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que cada variable está enlazada y que los ejemplos detallados anteriormente no están destinados a ser limitantes.

10 El término o expresión "hidroxilo" o "hidroxi" o "resto de alcohol" se refiere a -OH.

Como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que está abarcado por el término carboxi, usado solo o en conexión con otro grupo se refiere a un grupo, tal como (alquil-O)-C(O)-.

15 Como se usa en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a -C(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a =O.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi", o "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la molécula a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi" por ejemplo, -O-alquilo) o azufre ("alquiltio" por ejemplo, -S-alquilo).

Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno", "halo", y "hal" significan F, Cl, Br, o I.

25 Como se usa en el presente documento, el término "ciano" o "nitrilo" se refiere a -CN o -C≡N.

Los términos "alcoxialquilo", "alcoxialquenilo", "alcoxialifático", y "alcoxialcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos alcoxi.

30 Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático", y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como -CF₃ y -CF₂CF₃.

35 Los términos "cianoalquilo", "cianoalquenilo", "cianoalifático", y "cianoalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos ciano. En algunas realizaciones, el cianoalquilo es (NC)-alquilo-.

40 Los términos "aminoalquilo", "aminoalquenilo", "aminoalifático", y "aminoalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos amino, en el que el grupo amino es como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, el aminoalifático es un grupo alifático C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos -NH₂. En algunas realizaciones, el aminoalquilo se refiere a la estructura (R^XR^Y)N-alquil-, en la que cada uno de R^X y R^Y es independientemente como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones específicas, el aminoalquilo es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos -NH₂. En algunas realizaciones específicas, el aminoalquenilo es alquenilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos -NH₂. En algunas realizaciones específicas, el aminoalquenilo es alquenilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos -NH₂. En algunas realizaciones, el aminoalcoxi es -O(alquilo C₁-C₆) en el que el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos -NH₂.

50 Los términos "hidroxialquilo", "hidroxialifático", e "hidroxialcoxi" significan alquilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos -OH.

Los términos "alcoxialquilo", "alcoxialifático", y "alcoxialcoxi" significan alquilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos alcoxi. Por ejemplo, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como (alquil-O)-alquil-, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

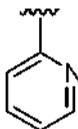
55 El término "carboxialquilo" significa alquilo sustituido con uno o más grupos carboxi, en el que el alquilo y carboxi son como se han definido anteriormente.

60 La expresión "grupo protector" y "grupo de protección" como se usa en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En determinadas realizaciones, un grupo protector tiene uno o más, o especialmente todas, de las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable para reacciones que suceden en uno o más de los otros sitios reactivos; y

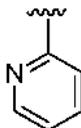
c) se retira selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan el grupo funcional desprotegido regenerado. Como se entendería por un experto en la materia, en algunos casos, los reactivos no atacan otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Se detallan ejemplos de grupos protectores en Greene, T. W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ilustradas para un grupo protector anterior, y determinados grupos protectores de nitrógeno ejemplares también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

Como se usa en el presente documento, la expresión "resto desplazable" o "grupo saliente" se refiere a un grupo que está asociado con un grupo alifático o aromático como se define en el presente documento y se somete a ser desplazado mediante un ataque nucleófilo por un nucleófilo.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas tautoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, cis-trans, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de enlace doble (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E) se incluyen en la presente invención, a menos que se represente específicamente uno solo de los isómeros. Como se entendería por un experto en la materia, un sustituyente puede rotar libremente en torno a cualquiera de los enlaces giratorios. Por ejemplo, un sustituyente representado como



también representa



Por lo tanto, están dentro del alcance de la presente invención isómeros estereoquímicos individuales, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, cis/trans, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Además, a menos que se indique lo otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido de ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos. Dichos compuestos, especialmente análogos de deuterio, también pueden ser terapéuticamente útiles.

Las expresiones "un enlace" y "ausente" se usan de un modo intercambiable para indicar que un grupo está ausente.

Los compuestos de la invención se definen en el presente documento mediante sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Donde se hace referencia a un compuesto mediante tanto una estructura química como un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinativa de la identidad del compuesto.

Sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, profármacos y otros derivados

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma libre, o, cuando sea apropiado, como sales. Aquellas sales que son farmacéuticamente aceptables son de interés particular, puesto que son útiles en la administración de compuestos descritos más adelante para propósitos médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables son útiles en procesos de fabricación, para propósitos de aislamiento y purificación, y en algunos casos, para su uso en la separación de formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención o intermedios de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin efectos secundarios indebidos, tales como, toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento incluyen las procedentes de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos.

Donde el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo básico, o un bioisómero suficientemente básico, pueden prepararse sales de adición de ácidos 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislado la sal así formada. En la práctica, las sales de adición de ácidos pueden ser una forma de uso más conveniente y el uso de las cantidades de sal para el uso de la forma básica libre.

Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos empleados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Donde el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo carboxi o un bioisómero suficientemente ácido, pueden prepararse sales de adición de bases 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislado la sal así formada. En la práctica, el uso de la sal de adición de bases puede ser más conveniente y el uso de la sal forma inherentemente cantidades para el uso de la forma de ácido libre. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, litio y potasio), de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio y calcio), de amonio y de N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en aceite o agua mediante tal cuaternización.

Las sales de adición básicas incluyen sales de amina y metal farmacéuticamente aceptables. Las sales de metal adecuadas incluyen el sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio, y aluminio. Se prefieren habitualmente las sales de sodio y de potasio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases de metal que incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc y similares. Las sales de adición de bases de amina adecuadas se preparan a partir de aminas que se usan habitualmente en química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoniaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, diciclohexilamina y similares.

Otros ácidos y bases, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

Debe entenderse que esta invención incluye mezclas/combinaciones de sales farmacéuticamente aceptables diferentes y también mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir como solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) y clatratos. Como se usa en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable", es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables a uno de los compuestos descritos en el presente documento. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intramoleculares no covalentes.

5 Como se usa en el presente documento, el término "clatrato" significa un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada dentro de la misma.

10 Además de los compuestos descritos en el presente documento, también pueden emplearse profármacos o derivados farmacéuticamente aceptables de estos compuestos en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en el presente documento.

15 Un "profármaco o derivado farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster farmacéuticamente aceptable, sal de un éster u otro derivado o sal del mismo de un compuesto descrito en el presente documento que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, de forma directa o indirecta, un compuesto descrito en el presente documento o un metabolito o resto del mismo activo desde el punto de vista de la inhibición. Son profármacos o derivados particularmente favorecidos aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencia la liberación del compuesto precursor en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación a las especies precursoras.

20 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse, o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto descrito en el presente documento. Los profármacos pueden volverse activos tras dicha reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos contemplados en la presente invención incluyen, pero sin limitación, análogos o derivados de compuestos de la invención que comprenden restos hidrolizables, tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos descritos en el presente documento que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO u -ONO₂. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed.).

35 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, tras administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto tal como se ha descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres y sales de tales ésteres. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, sales de metales y éteres de sulfonato.

40 Usos de los compuestos divulgados

45 En el presente documento se describe, de manera general, el uso de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la replicación de los virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la gripe (reducir el título vírico) en una muestra biológica o en un paciente, y para tratar la gripe en un paciente.

50 En general, en el presente documento se describe el uso de compuestos representados por una cualquiera de las fórmulas estructurales (I) - (X), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para cualquiera de los usos especificados anteriormente.

55 Además, en el presente documento se describe el uso de cualquier compuesto seleccionado entre los compuestos ilustrados en la tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para cualquiera de los usos descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por una cualquiera de las fórmulas estructurales (I) - (X), y las variables son cada una independientemente como se ilustran en los compuestos de la tabla 1.

60 En otra realización más, los compuestos descritos en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para reducir el título vírico en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, título vírico pulmonar en un paciente).

65 Las expresiones "afección mediada por el virus de la gripe", "infección por gripe", o "gripe", tal como se usa en el presente documento, se usan de manera indistinta para hacer referencia a la enfermedad causada por una infección con un virus de la gripe.

La gripe es una enfermedad infecciosa que afecta a aves y mamíferos causada por los virus de la gripe. Los virus de la gripe son virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros: Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus y Thogotovirus. El género influenza A tiene una especie, el virus de la gripe A, que puede subdividirse en diferentes serotipos, basándose en la respuesta de anticuerpos a estos virus: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7. El género influenza B tiene una especie, el virus de la gripe B. La gripe B infecta de manera prácticamente exclusiva a seres humanos y es menos común que la gripe A. El género influenza C tiene una especie, el virus de la gripe C, que infecta a seres humanos y cerdos y que puede causar una enfermedad grave y epidemias locales. Sin embargo, el virus de la gripe C es menos común que los otros tipos y parece ser que normalmente causa una enfermedad leve en niños.

En algunas realizaciones de la invención, la gripe o los virus de la gripe se asocian con los influenza A o B. En algunas realizaciones de la invención, la gripe o los virus de la gripe se asocian con los influenza A. En algunas realizaciones específicas de la invención, el influenza A es H1N1, H2N2, H3N2 o H5N1.

En seres humanos, los síntomas comunes de gripe son escalofríos, fiebre, faringitis, dolores musculares, cefalea fuerte, tos, debilidad, y malestar general. En los casos más graves, la gripe causa neumonía, que puede ser letal, particularmente en niños pequeños y ancianos. Aunque a menudo se confunde con el resfriado común, la gripe es una enfermedad mucho más grave y está causada por un tipo de virus diferente. La gripe puede producir náuseas y vómitos, especialmente en niños, pero estos síntomas son más característicos de la gastroenteritis, que no está relacionada, que en ocasiones se denomina "gripe estomacal" o "gripe de las 24 horas".

Los síntomas de la gripe pueden comenzar de manera bastante repentina uno o dos días después de la infección. Normalmente, los primeros síntomas son escalofríos o sensación de frío, pero la fiebre también es frecuente en las fases tempranas de la infección, con temperaturas corporales en el intervalo de 38-39 °C (aproximadamente 100-103 °F). Muchas personas se encuentran tan enfermas que quedan encamadas durante varios días, con molestias y dolores por todo el cuerpo, que son peores en la espalda y las piernas. Los síntomas de la gripe pueden incluir: dolores corporales, especialmente en las articulaciones y la garganta, frío extremo y fiebre, fatiga, cefalea, ojos llorosos irritados, enrojecimiento en los ojos, la piel (especialmente la cara), la boca, la garganta y la nariz, dolor abdominal (en niños con gripe B). Los síntomas de la gripe son inespecíficos, solapándose con los de muchos patógenos ("enfermedad gripal"). Normalmente, se necesitan datos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

Los términos "enfermedad", "trastorno" y "afección" pueden usarse de manera indistinta en este caso para hacer referencia a una afección médica o patológica mediada por el virus de la gripe.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan de manera indistinta. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un ave, tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), especialmente un "mamífero", incluyendo un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobaya, rata, gato, perro, y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano), y más específicamente un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano, tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja), o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un "ser humano".

La expresión "muestra biológica", tal como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; materiales biopsiados obtenidos de un mamífero o extractos de los mismos; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, "multiplicidad de infección" o "MOI" es la relación de agentes infecciosos (por ejemplo, fago o virus) a dianas para la infección (por ejemplo, células). Por ejemplo, cuando se hace referencia a un grupo de células inoculadas con partículas víricas infecciosas, la multiplicidad de infección o MOI es la relación definida por el número de partículas víricas infecciosas depositadas en un pocillo dividida entre el número de células diana presentes en ese pocillo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "inhibición de la replicación de virus de la gripe" incluye tanto la reducción en la cantidad de replicación del virus (por ejemplo, la reducción en la menos un 10 %) como la detención completa de la replicación del virus (es decir, una reducción del 100 % en la cantidad de replicación del virus). En algunas realizaciones, la replicación de los virus de la gripe se inhibe en al menos un 50 %, al menos un 65 %, al menos un 75 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 %.

La replicación del virus de la gripe puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, puede medirse el título vírico en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, título vírico pulmonar en un paciente). Más específicamente, para ensayos basados en células, en cada caso, las células se cultivan *in vitro*, se añade el virus al cultivo en presencia o ausencia de un agente de ensayo, y después de un tiempo adecuado se evalúa un criterio de valoración dependiente del virus. Para ensayos típicos, pueden usarse células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) y la cepa de gripe adaptada a cultivo tisular convencional, A/Puerto Rico/8/34. Un primer tipo de ensayo celular que puede usarse en la invención depende de la muerte de las células diana infectadas, un proceso denominado efecto citopático (CPE), donde la infección por el virus

causa el agotamiento de los recursos celulares y en última instancia la lisis de la célula. En el primer tipo de ensayo celular, se infecta una proporción baja de las células en los pocillos de una placa de microtitulación (típicamente de 1/10 a 1/1000), se deja que el virus pase por varias rondas de replicación durante 48-72 horas, después, se mide la cantidad de muerte celular usando la reducción en el contenido de ATP celular en comparación con controles no infectados. Un segundo tipo de ensayo celular que puede emplearse en la invención depende de la multiplicación de moléculas de ARN específicas del virus en las células infectadas, midiéndose los niveles de ARN directamente usando el método de hibridación de ADN de cadena ramificada (ADNr). En el segundo tipo de ensayo celular, se infecta inicialmente un bajo número de células en los pocillos de una placa de microtitulación, se deja que el virus se replique en las células infectadas y se disemine a rondas adicionales de células, después, se lisan las células y se mide el contenido de ARN vírico. Este ensayo se detiene de manera temprana, normalmente tras 18-36 horas, mientras que las células diana son aún viables. El ARN vírico se cuantifica por hibridación a sondas oligonucleotídicas específicas fijadas en los pocillos de una placa de ensayo, y después por amplificación de la señal por hibridación con sondas adicionales unidas a una enzima indicadora.

Tal como se usa en el presente documento un "título vírico" es una medida de la concentración del virus. Las pruebas de titulación pueden emplear dilución en serie para obtener información cuantitativa aproximada de un procedimiento analítico que inherentemente solo evalúa como positivo o negativo. El título corresponde al mayor factor de dilución que sigue proporcionando una lectura positiva; por ejemplo, las lecturas positivas en las 8 primeras diluciones seriadas de factor dos se traducen en un título de 1:256. Un ejemplo específico es un título vírico. Para determinar el título, se prepararán varias diluciones, tales como 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , ..., 10^{-8} . La concentración más baja de virus que aún infecta a células es el título vírico.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "trata", "tratamiento" y "tratar" se refieren a tratamientos tanto terapéuticos como profilácticos. Por ejemplo, los tratamientos terapéuticos incluyen la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de las afecciones mediadas por virus de la gripe, o la mejora de uno o más síntomas (específicamente, uno o más síntomas discernibles) de afecciones mediadas por virus de la gripe, que son el resultado de la administración de uno o más tratamientos (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos, tal como un compuesto o composición de la invención). En realizaciones específicas, el tratamiento terapéutico incluye la mejora de al menos un parámetro fijo medible de una afección mediada por el virus de la gripe. En otras realizaciones, el tratamiento terapéutico incluye la inhibición de la progresión de una afección mediada por el virus de la gripe, ya sea físicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambas. En otras realizaciones, el tratamiento terapéutico incluye la reducción o la estabilización de infecciones mediadas por el virus de la gripe. Pueden usarse fármacos antivíricos en una comunidad para tratar a personas que ya tienen la gripe para reducir la gravedad de los síntomas y reducir el número de días que se encuentran enfermos.

El término "quimioterapia" se refiere al uso de medicaciones, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña (en lugar de "vacunas") para tratar un trastorno o enfermedad.

Los términos "profilaxis" o "uso profiláctico" y "tratamiento profiláctico", tal como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier procedimiento médico o de salud pública cuyo fin es prevenir, en lugar de tratar o curar, una enfermedad. Tal como se usan en el presente documento, los términos "previene", "prevención" y "prevenir" se refieren a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una afección dada, o la reducción o inhibición de la recurrencia de dicha afección en un sujeto que no está enfermo, pero que ha estado o puede estar cerca de una persona con la enfermedad. El término "quimioprofilaxis" se refiere al uso de medicaciones, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña (en lugar de "vacunas") para la prevención de un trastorno o enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, el uso profiláctico incluye el uso en situaciones en las que se ha detectado un brote, para prevenir el contagio o la diseminación de la infección en lugares donde vive una gran cantidad de personas están en riesgo de complicaciones graves a causa de la gripe en contacto próximo entre sí (por ejemplo, en una sala de hospital, centro de día, prisión, geriátrico, etc). También el uso entre poblaciones que necesitan protección frente a la gripe pero que no obtienen protección después de la vacunación (por ejemplo, debido a un sistema inmunitario débil), o cuando no tienen disponible la vacuna, o cuando no pueden recibir la vacuna debido a sus efectos secundarios. También incluye el uso durante las dos semanas posteriores a la vacunación, ya que durante ese tiempo la vacuna no es aún eficaz. El uso profiláctico también puede incluir tratar a una persona que no se encuentra enferma de gripe o que no se considera en riesgo elevado de complicaciones, para reducir las probabilidades de que se infecte por gripe y la transmita a una persona de alto riesgo en contacto próximo con esta (por ejemplo, profesionales sanitarios, trabajadores de geriátricos, etc).

Según el CDC de los Estados Unidos, un "brote" de gripe se define como un aumento repentino de enfermedad respiratoria febril aguda (AFRI) que se produce en un periodo de 48 a 72 horas, en un grupo de personas que se encuentran próximas entre sí (por ejemplo, en la misma zona de una residencia asistida, en la misma casa, etc) frente a la tasa de fondo normal o cuando cualquier sujeto que esté siendo analizado tenga un resultado positivo para gripe. Se considera que un caso confirmado de gripe mediante cualquier método de ensayo es un brote.

Una "agrupación" se define como un grupo de tres o más casos de AFRI que se producen en un periodo de 48 a 72

horas, en un grupo de personas que se encuentran próximas entre sí (por ejemplo, en la misma zona de una residencia asistida, en la misma casa, etc).

5 Tal como se usa en el presente documento, el "caso inicial", "caso primario" o "paciente cero" es el paciente inicial en la muestra de población de una investigación epidemiológica. Cuando se usa en general para referirse a dichos pacientes en las investigaciones epidemiológicas, esta expresión no se pone en mayúsculas. Cuando el término se usa para hacer referencia a una persona específica en lugar del nombre de esa persona en un informe en una investigación específica, el término se emplea en mayúsculas como Paciente Cero. A menudo, los científicos buscan el caso inicial para determinar cómo se ha diseminado la enfermedad y que reservorio contiene la enfermedad entre brotes. Cabe destacar que el caso inicial es el primer paciente que indica la existencia de un brote. Pueden hallarse los casos tempranos y etiquetarse como primarios, secundarios, terciarios, etc.

15 En una realización, los métodos de la invención son una medida preventiva en un paciente, específicamente un ser humano, que tiene predisposición a sufrir complicaciones a causa de la infección por el virus de la gripe. El término "preventivo", tal como se usa en el presente documento como, por ejemplo, en uso preventivo, "de manera preventiva", etc., es el uso profiláctico en situaciones en las que se ha confirmado un "paciente inicial" o un "brote", para prevenir la diseminación de la infección en el resto de la comunidad o grupo de población.

20 En otra realización, los compuestos y las composiciones de la invención se aplican como medida "preventiva" a miembros de una comunidad o grupo de población, específicamente seres humanos, para prevenir la diseminación de la infección.

25 Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente invención, la respuesta biológica deseada es inhibir la replicación del virus de la gripe, reducir la cantidad de virus de la gripe o reducir o mejorar la gravedad, duración, progresión, o aparición de una infección por el virus de la gripe, prevenir el avance de una infección por el virus de la gripe, prevenir la recurrencia, desarrollo, aparición o progresión de un síntoma asociado con una infección por el virus de la gripe, o potenciar o mejorar los efectos profilácticos o terapéuticos de otro tratamiento usado contra las infecciones por gripe. La cantidad precisa de compuesto administrada a un sujeto dependerá del modo de administración, del tipo y la gravedad de la infección y de las características del sujeto, tales como la salud general, la edad, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. El experto en la materia será capaz de determinar dosificaciones adecuadas, dependiendo de estos y otros factores. Cuando se coadministran con otros agentes antivíricos, por ejemplo, cuando se coadministran con una medicación contra la gripe, una "cantidad eficaz" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones adecuadas para agentes aprobados y pueden ajustarse por el experto en la materia dependiendo del estado del sujeto, del tipo de afección o afecciones que se estén tratando y de la cantidad de compuesto descrito en el presente documento que se esté usando. En los casos donde no se indica expresamente una cantidad, debe suponerse una cantidad eficaz. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un sujeto a un intervalo de dosis entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día para el tratamiento terapéutico o profiláctico.

40 En general, pueden seleccionarse regímenes de dosificación de acuerdo con una serie de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; de la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y alimentación del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y de la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la función renal y hepática del sujeto; y el compuesto concreto o la sal del mismo empleado, la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o a la vez con el compuesto específico usado, y factores similares bien conocidos en la práctica médica. El experto en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento necesaria para tratar, para prevenir, inhibir (completa o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

50 Las dosificaciones de los compuestos descritos en el presente documento pueden variar entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que puede administrarse la cantidad total por día en una sola dosis o puede administrarse en múltiples dosis, tal como dos veces al día (por ejemplo, cada 12 horas), tres veces al día (por ejemplo, cada 8 horas), o cuatro veces al día (por ejemplo, cada 6 horas).

60 Para el tratamiento terapéutico, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un paciente, por ejemplo, a las 48 horas (o a las 40 horas, o menos de 2 días, o menos de 1,5 días, o a las 24 horas) de la aparición de los síntomas (por ejemplo, congestión nasal, irritación de garganta, tos, dolores, fatiga, cefalea, y escalofríos/sudoración). El tratamiento terapéutico puede tener cualquier duración adecuada, por ejemplo, durante 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, etc. Para el tratamiento profiláctico durante un brote en la comunidad, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un paciente, por ejemplo, a los 2 días de la aparición de los síntomas en el caso inicial, y el tratamiento puede tener cualquier duración adecuada, por ejemplo, durante 7 días, 10 días, 14 días, 20 días, 28 días, 35 días, 42 días, etc.

Pueden emplearse con la invención diversos tipos de métodos de administración, y se describen en detalle más adelante en la sección titulada "métodos de administración".

Terapia de combinación

5 Puede conseguirse una cantidad eficaz en el método o la composición farmacéutica de la invención empleando un compuesto de la invención (incluyendo una sal o solvato farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato)) solo o en combinación con un agente terapéutico adecuado adicional, por ejemplo, un agente antivírico o una vacuna. Cuando se emplea una "terapia de combinación", puede lograrse una cantidad eficaz usando una primera cantidad de un compuesto de la invención y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado adicional (por ejemplo, un agente antivírico o una vacuna).

15 En otra realización de la presente invención, se administran un compuesto de la invención y el agente terapéutico adicional cada uno en una cantidad eficaz (es decir, cada uno en una cantidad que podría ser terapéuticamente eficaz en caso de que se administrasen individualmente). En otra realización, se administran un compuesto de la invención y el agente terapéutico adicional cada uno en una cantidad que sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). En otra realización más, puede administrarse un compuesto de la invención en una cantidad eficaz, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. En otra realización adicional más, puede administrarse un compuesto de la invención en una dosis subterapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico para el cáncer adecuado, se administra en una cantidad eficaz.

25 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "en combinación" o "administración conjunta" pueden usarse de manera intercambiable para hacer referencia al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en el que las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto.

30 La coadministración abarca la administración de las cantidades primera y segunda de los compuestos de la coadministración de una manera esencialmente simultánea, tal como en una sola composición farmacéutica, por ejemplo, cápsula o comprimido que tiene una proporción fija de las cantidades primera y segunda, o en múltiples cápsulas o comprimidos separados para cada uno. Además, dicha coadministración también abarca el uso de cada compuesto de manera secuencial en cualquier orden.

35 En una realización, en el presente documento se describen métodos de terapia combinada para inhibir la replicación de los virus de la gripe en muestras biológicas o en pacientes, o para tratar o prevenir infecciones por el virus de la gripe en pacientes usando los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención también incluyen aquellas que comprenden un inhibidor de la replicación del virus de la gripe de la presente invención en combinación con un compuesto antivírico que muestra actividad contra el virus de la gripe.

40 Los métodos de uso de los compuestos y las composiciones de la invención también incluyen la combinación de quimioterapia con un compuesto o composición de la invención, o con una combinación de un compuesto o composición de la presente invención con otro agente antivírico y vacunación con una vacuna contra la gripe.

45 Cuando la coadministración implica la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de la invención y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran lo suficientemente próximos en el tiempo como para que tengan el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el periodo de tiempo entre cada administración que puede dar como resultado el efecto terapéutico deseado, puede variar desde minutos hasta horas y puede determinarse tomando en consideración las propiedades de cada compuesto, tales como la potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético. Por ejemplo, pueden administrarse un compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico en cualquier orden con una separación de aproximadamente 24 horas entre sí, con una separación de aproximadamente 16 horas entre sí, con una separación de aproximadamente 8 horas entre sí, con una separación de aproximadamente 4 horas entre sí, con una separación de aproximadamente 1 hora entre sí o con una separación de aproximadamente 30 minutos entre sí.

55 Más específicamente, puede administrarse una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, tal como un compuesto de la invención) antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), de manera concomitante con, o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, tal como un agente anticáncer) a un sujeto.

65 Se entiende que el método de coadministración de una primera cantidad de un compuesto de la invención y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional puede dar como resultado un efecto terapéutico potenciado o

sinérgico, en el que el efecto combinado es mayor que el efecto aditivo que podría ser el resultado de la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de la invención y la segunda cantidad de un agente terapéutico adicional.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otra terapia (por ejemplo, un agente terapéutico o profiláctico), que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede permitir el uso de dosificaciones menores de una o más de las terapias y/o una administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto. La posibilidad de utilizar dosis menores de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o de administrar dicha terapia con menor frecuencia puede reducir la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes para la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias individualmente.

20 Cuando la terapia combinada usando los compuestos de la presente invención es en combinación con una vacuna para la gripe, pueden administrarse ambos agentes terapéuticos de tal forma que el periodo de tiempo entre cada administración puede ser más largo (por ejemplo, días, semanas o meses).

25 La presencia de un efecto sinérgico puede determinarse usando métodos adecuados para evaluar la interacción de fármacos. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, la ecuación sigmoide-Emáx (Holford, N.H.G. y Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación de la media de efecto (Chou, T.C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Puede aplicarse cada ecuación citada anteriormente con datos experimentales para generar una gráfica correspondiente para ayudar en la evaluación de los efectos de combinación de fármacos. Las gráficas correspondientes asociadas con las ecuaciones citadas anteriormente son la curva de concentración-efecto, la curva de isobolas y la curva de índice de combinación, respectivamente. Los ejemplos específicos que pueden coadministrarse con un compuesto descrito en el presente documento incluyen inhibidores de neuraminidasa, tales como oseltamivir (Tamiflu®) y Zanamivir (Rlenza®), bloqueadores del canal de iones vírico (proteína M2), tales como amantadina (Symmetrel®) y rimantadina (Flumadine®), y fármacos antivíricos descritos en el documento WO 2003/015798, incluyendo T-705, en desarrollo por Toyama Chemical de Japón. (Véase también Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections.") En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con una vacuna para la gripe tradicional. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con zanamivir. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con oseltamivir. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con T-705.

40 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden además un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención descrito anteriormente, y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos seleccionados de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista y de manera coherente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Una "cantidad eficaz" incluye una "cantidad terapéuticamente eficaz" y una "cantidad profilácticamente eficaz". La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para tratar y/o aliviar una infección por el virus de la gripe en un paciente infectado por gripe. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para prevenir y/o reducir sustancialmente las probabilidades o el tamaño de un brote de infección por el virus de la gripe. Los ejemplos específicos de cantidades eficaces se han descrito anteriormente en la sección titulada Usos de compuestos divulgados.

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiben de manera indebida la actividad de los compuestos. Los portadores farmacéuticamente aceptables deberían ser compatibles, por ejemplo, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos o desprovistos de otras reacciones o efectos secundarios no deseados tras su administración a un sujeto. Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéuticas convencionales.

El portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usa en el presente documento, incluyen cualquier y todos los disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos,

lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulgan diversos transportadores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio transportador convencional sea incompatible con los compuestos descritos en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Tal como se usan en el presente documento, la expresión "efectos secundarios" abarca los efectos no deseados y adversos de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios son siempre indeseables, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de una terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) puede ser perjudicial, incómodo o arriesgado. Los efectos secundarios incluyen, pero sin limitación, fiebre, escalofríos, letargia, toxicidad gastrointestinal (incluyendo ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales), náuseas, vómitos, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad renal (incluyendo afecciones tales como necrosis papilar y nefritis crónica intestinal), toxicidad hepática (incluyendo niveles elevados de enzimas hepáticas en suero), mielotoxicidad (incluyendo leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor óseo y cefalea), pérdida de cabello, astenia, mareo, síntomas extra-piramidales, acatisia, alteraciones cardiovasculares y disfunción sexual.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (tales como albúmina sérica humana), sustancias tamponadoras (tales como Tween 80, fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio), mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogeno fosfato de disodio, hidrogeno fosfato de potasio, cloruro sódico, o sales de cinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lanolina, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua despirogenada; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tamponadas con fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, dependiendo del criterio del formulador.

Métodos de administración

Los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como en polvos, pomadas, o gotas), bucal, en forma de un pulverizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes suspensores, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables acuosas u oleaginosas de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o

dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto descrito en el presente documento, es a menudo deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, se consigue la absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente disolviendo o suspendiendo en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectable se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, la velocidad de liberación del compuesto puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, específicamente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos descritos en el presente documento con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el principio activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente o transportador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbente tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender agentes tamponadores.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el principio o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los principios activos también pueden estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el principio activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender agentes tamponadores. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el principio o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en el presente documento incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. También se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares como dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden elaborarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse ya sea proporcionando una membrana de control de

la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverizador de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Específicamente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en el presente documento pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de triglicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de colza, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Pueden usarse otros tensioactivos comunes, tales como los Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se emplean comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas o de otro tipo, con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en una forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente empleados incluyen, pero sin limitación, lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación en supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación en enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los transportadores adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, pueden formularse las composiciones farmacéuticas como suspensiones micronizadas en suero salino isotónico, con pH ajustado, o, específicamente, en forma de soluciones en suero salino estéril con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, pueden formularse las composiciones farmacéuticas en una pomada, tal como vaselina.

Asimismo, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas de sobra conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en suero salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes

adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonados, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

5 Los compuestos para su uso en los métodos de la invención pueden formularse en forma de dosis unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitaria para sujetos que se someten a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una sola dosis diaria o una o múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

Ejemplos

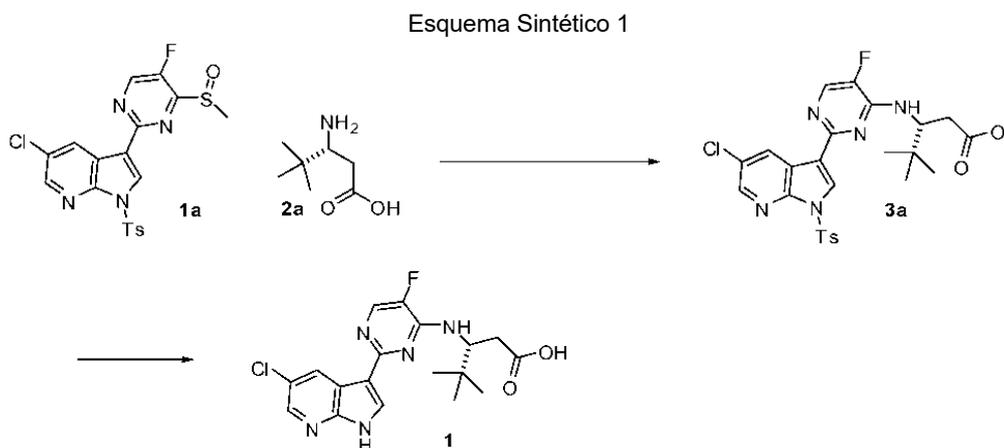
Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 2 y de Compuestos de Referencia

15 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WP 2010/011772, WO 2009/073300, y PCT/US2010/038988 presentados el 17 junio de 2010. Por ejemplo, los compuestos mostrados en la Tabla 1 y la FIG. 1 pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WP 2010/011772, WO 2009/073300, y PCT/US2010/038988, y mediante las síntesis ejemplares descritas más adelante. En general, los compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en esas síntesis opcionalmente con cualquier modificación adecuada deseada.

Metodología para síntesis y caracterización de compuestos

Más adelante se describen síntesis de determinados compuestos ejemplares de la invención. En la Tabla 1 se resumen datos de RMN y espectroscopia de masas de determinados compuestos específicos. Como se usa en el presente documento, el término TR (min) se refiere al tiempo de retención de CLEM, en minutos, asociado con el compuesto.

Preparación del Compuesto 1



35 (a) Na_2CO_3 , THF, CH_3CN , microondas, 135 °C; (b) NaOMe, MeOH, 0 °C;

Formación de ácido (*R*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico (3a)

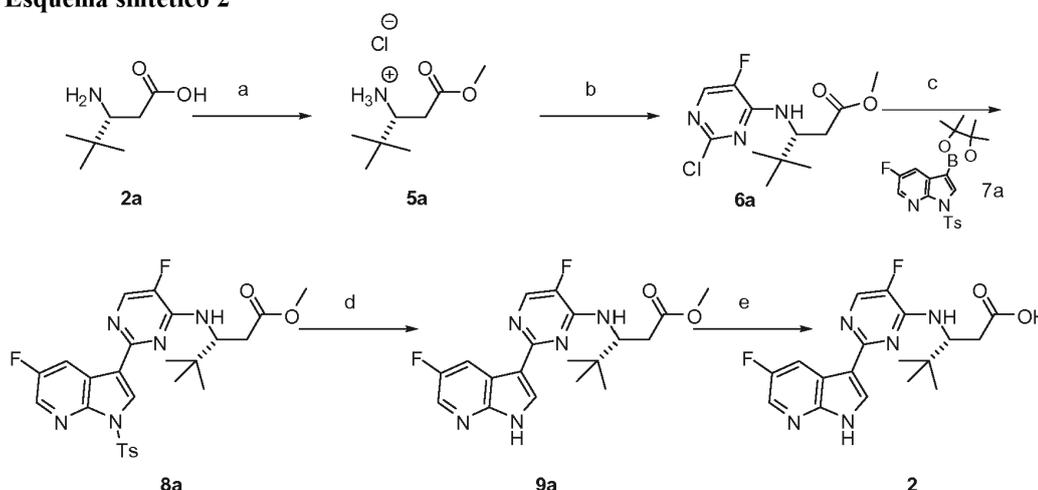
40 A una solución de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, 1a, (0,100 g, 0,215 mmol) preparada de una manera similar a como se describe más adelante para el Compuesto 25a en el Esquema 4) y ácido (*R*)-3-amino-4,4-dimetilpentanoico, 2a, (0,031 g, 0,215 mmol) en tetrahidrofurano (1,66 ml) se le añadió Na_2CO_3 recién molido (0,068 g, 0,645 mmol), seguido de acetonitrilo (0,331 ml). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 75 ml de HCl 1 N. El pH de la solución final se ajustó a 1. El material acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró para obtener un residuo sólido en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 % - CH_2Cl_2) para proporcionar 78 mg del producto deseado 3a: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,9 minutos (M+H) 546,22.

Ácido (R)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico (1)

A una solución fría (0 °C) de ácido (R)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico, 3a, (0,08 g, 0,14 mmol) en MeOH (2,6 ml) se le añadió metanolato sódico (2,91 ml de 25 %p/v, 13,46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se interrumpió mediante dilución en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El MeOH se evaporó al vacío y la fase acuosa resultante se diluyó con EtOAc, después se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La recristalización en MeOH proporcionó 52 mg del producto deseado 1 en forma de un polvo de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,25 (s, 1H); 12,0 (s a, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 4,75 (t, 1H); 2,5 (m, 2H), 1,0 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,06 minutos (M+H) 392,21.

Preparación de Compuestos 2, 43, 89 y 90

Esquema sintético 2



(a) AcCl, MeOH, temperatura de reflujo; (b) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, Et₃N, EtOH, THF, 55 °C; (c) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, Pd₂(dba)₃, XPhos, K₃PO₄, 2-MeTHF, H₂O, 115 °C; (d) HCl, dioxano, acetonitrilo, 65 °C; (e) LiOH, THF, H₂O, 50 °C.

Formación de cloruro de (R)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-3-aminio (5a)

Se disolvió ácido (R)-3-amino-4,4-dimetilpentanoico, 2a, en metanol (1,4 l). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (67,0 ml, 947,0 mmol) (manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se enjuagó con tolueno para retirar los volátiles. El material en bruto se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 3,75 (s, 3H), 3,41 (t, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,64 - 2,46 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

Formación de 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (R)-metilo (6a)

Se disolvió cloruro de (R)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-3-aminio, 5a, (37 g, 189 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (667 ml) y EtOH (74 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (35 g, 208 mmol), seguido de adición gota a gota de trietilamina (85 ml, 606 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 17 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron agua (625 ml) y diclorometano (625 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (625 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos): Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 min, C18/ACN, TR = 3,10 minutos (M+H) 291,02.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (R)-metilo (8a)

Una solución en 2-MeTHF (253 ml)/agua (56 ml) de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (24,3 g, 58,3 mmol), (R)-metil 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo, 6a, (14,1 g, 48,6 mmol) y K₃PO₄ (30,9 g, 146 mmol) se purgó con nitrógeno durante 0,75 h. Se añadieron XPhos (2,8 g, 5,8 mmol) y Pd₂(dba)₃ (1,1 g,

1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EA/Hex) para proporcionar el producto deseado, 8a, (23,2 g): Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 min, C18/ACN, TR = 2,18 minutos (M+H) 245,28.

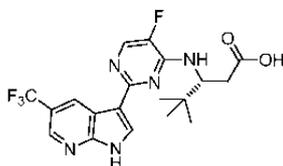
Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (R)-metilo (9a)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (R)-metilo, 8a, (21 g, 39 mmol) en acetonitrilo (157 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (174 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se enjuagó con acetonitrilo, después de lo cual se añadieron diclorometano (100 ml), NaHCO₃ acuoso sat. (355 ml) y acetato de etilo (400 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado, 9a, (12,1 g): Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 min, C18/ACN, TR = 2,26 minutos (M+H) 391,05.

Formación de ácido (R)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (2)

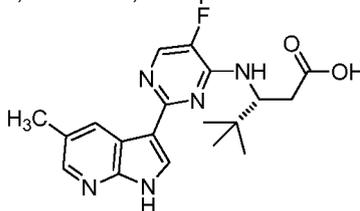
Se disolvió 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (R)-metilo, 9a, (18,4 g, 47,1 mmol) en tetrahidrofurano (275 ml) y se añadió LiOH acuoso 1 M (141 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 180 ml de agua. El tetrahidrofurano se retiró a presión reducida y después el residuo se enjuagó dos veces con hexanos. Se añadió éter dietílico (60 ml) y las capas se separaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a 6 con HCl 1 N. Se añadió acetato de etilo (540 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (720 ml), después de nuevo con acetato de etilo (300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se retiraron mientras se enjuagaba con heptanos para proporcionar el producto deseado, 2, (17,5 g): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 8,68 - 8,52 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,51 (m, 2H), 0,97 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 min, C18/ACN, TR = 1,96 minutos (M+H) 377,02.

El siguiente análogo se preparó de una manera similar que el procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto 2:



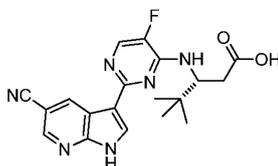
ácido (R)-3-((5-fluoro-2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (43)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,16 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,34 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,49 minutos (M+H) 426,47.



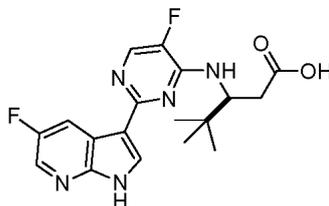
ácido (R)-3-((5-fluoro-2-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,88 - 2,55 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,00 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,8 minutos (M+H) 372,5.



ácido (R)-3-((2-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (89)

Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,1 minutos (M+H) 383,38.

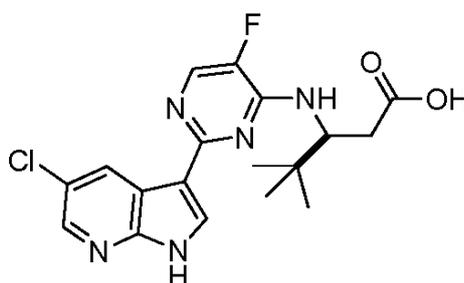


5

ácido (S)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (4)

Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,93 minutos (M+H) 376,21.

10



ácido (S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (3)

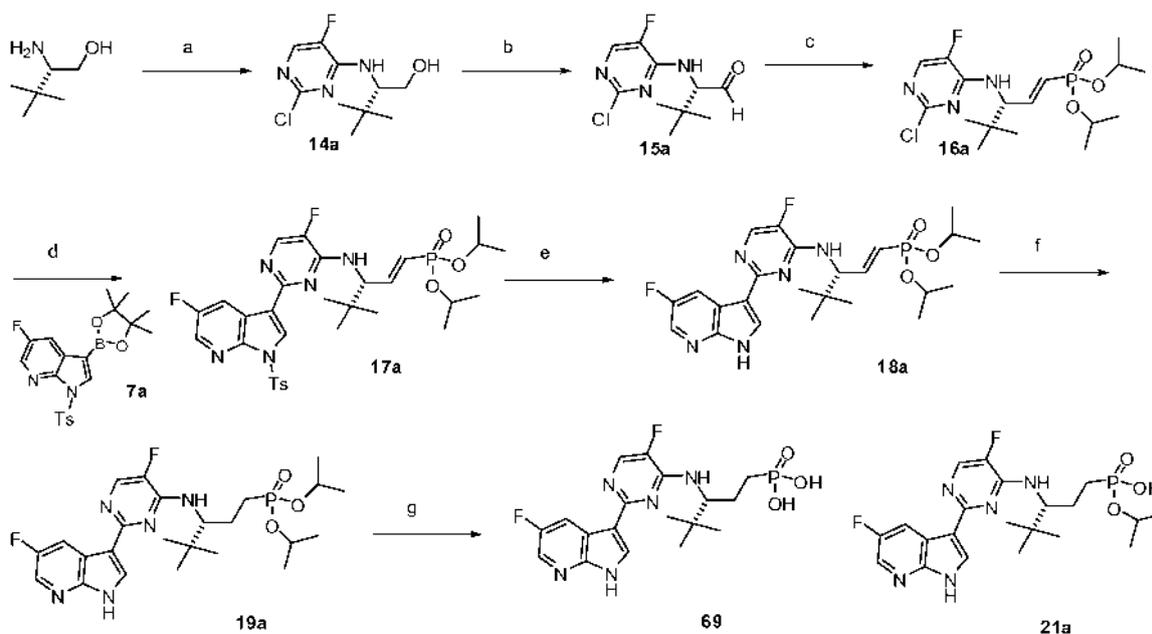
15

Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,06 minutos (M+H) 392,21.

Preparación del Compuesto 69

20

Esquema sintético 3



(a) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, Et₃N, DMF; (b) cloruro de oxalilo, DMF, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) [(ⁱPrO)₂PO]₂CH₂, NaH, THF; (d) 5-fluoro-1-*p*-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, Pd₂(dba)₃, XPhos, K₃PO₄, 2-MeTHF, H₂O, 100 °C; (e) NaOMe, MeOH; (f) H₂, Pd/C, MeOH, 0,28 MPa (40 psi); (g) yoduro de trimetilsililo, CH₂Cl₂.

25

Formación de (S)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutan-1-ol (14a)

A una mezcla de (2S)-2-amino-3,3-dimetil-butan-1-ol (5,0 g, 42,7 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (5,7 g, 42,7 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió trietilamina (7,1 ml, 51,2 mmol). Después de 90 minutos, la reacción se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 6,7 g del producto deseado, 1, en forma de un sólido pegajoso: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,48 minutos (M+H) 248,32.

Formación de (S)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutanal (15a)

A una solución fría (-78 °C) de cloruro de oxalilo (1,06 ml, 12,11 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota dimetilsulfóxido (1,43 ml, 20,18 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 minutos a -78 °C, se añadió una suspensión de (2S)-2-((2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetil-butan-1-ol, 14a, (1,0 g, 4,04 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C y se añadió trietilamina (3,38 ml, 24,22 mmol). La mezcla se calentó lentamente a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-15 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 680 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

Formación de 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (R,E)-diisopropilo (16a)

A una suspensión fría (0 °C) de hidruro sódico (0,163 g, 7,083 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió 2-(diisopropoxifosforilmetil(isopropoxi)fosforil)-oxipropano (1,220 g, 3,542 mmol). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de (S)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutanal, 15a, (0,580 g, 2,361 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 10-50 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 810 mg del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,28 minutos (M+H) 408,36.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (R,E)-diisopropilo (17a)

A una solución de 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (R,E)-diisopropilo, 16a, (0,81 g, 1,99 mmol) y 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (1,24 g, 3,00 mmol) en 2-Me-THF (16 ml) se le añadió K₃PO₄ (1,27 g, 3,00 mmol) y agua (4 ml). La mezcla bifásica se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Después, se añadieron X-Phos (0,11 g, 0,24 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,06 g, 0,06 mmol) a la mezcla. Después de desgasificar con nitrógeno durante 5 minutos más, el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 1,123 g del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,55 - 8,42 (m, 3H), 8,31 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (ddd, J = 22,2, 17,1, 6,9 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 20,3, 17,1 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,19 - 1,14 (m, 6H), 1,11 (dd, J = 6,0, 4,4 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 4,06 minutos (M+H) 662,35.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (R,E)-diisopropilo (18a)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (R,E)-diisopropilo, 17a, (1,0 g, 1,51 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió metóxido sódico (8,2 ml de una solución al 25 % en peso en MeOH). Después de 3 minutos, la mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-15 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 724 mg del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,76 minutos (M+H) 508,13.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentil)fosfonato de (R)-diisopropilo (19a)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (R,E)-diisopropilo, 18a, (0,36 g, 0,71 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió Pd sobre carbono (10 %, húmedo, Degussa, 0,07 g, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un matraz de hidrogenación Parr en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color gris

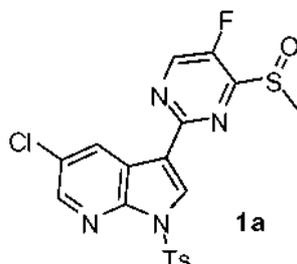
5 nitrógeno durante 30 minutos, se añadió PdCl₂(dppf) (0,8 g, 1,1 mmol). Se continuó purgando con nitrógeno durante 40 minutos más, después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de Florisil (60 g), se lavó con diclorometano (220 ml) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se recogió en hexano (40 ml) y TBME (14 ml) y se calentó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró para proporcionar 2,6 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (dd, *J* = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

10 Formación de 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina (24a)

15 Se disolvieron 2-cloro-5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidina (1,6 g, 9,0 mmol), 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 7a, (2,5 g, 6,0 mmol) y Na₂CO₃ (1,9 g, 18,0 mmol) en DME (37,5 ml) y agua (7,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos, se trató con Pd(PPh₃)₄, se purgó con nitrógeno durante 20 minutos y se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (35 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y acetonitrilo y se secó durante una noche a 50 °C, proporcionando 2,3 g (88,5 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 - 8,57 (m, 2H), 8,55 - 8,42 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

20 Formación de 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina (25a)

25 Se añadió 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 24a, (2,30 g, 5,32 mmol) en diclorometano (107 ml) y se trató en porciones con ácido 3-cloroperbenzoico (1,19 g, 5,30 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Después de agitar durante 2 horas, se añadió otra porción de ácido 3-cloroperbenzoico (0,18 g, 0,80 mmol), y se continuó agitando durante otra hora. Una tercera porción de ácido 3-cloroperbenzoico (0,07 g, 0,05 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa al 15 % de K₂CO₃ (30 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 15 % y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,3 g (96 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). El siguiente análogo se preparó de una manera similar que el procedimiento descrito anteriormente para sulfóxido, 25a:

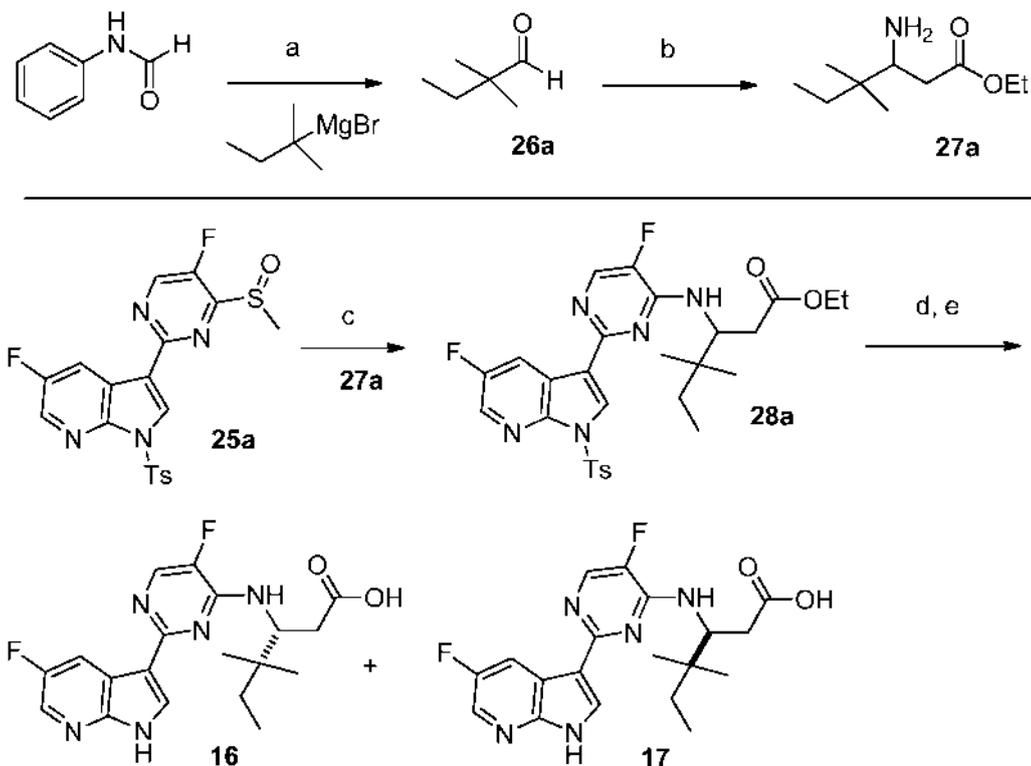


35 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1a)

RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,54 - 2,48 (m, 3H), 2,36 (s, 3H).

40

Esquema sintético 5



- 5 a) Et₂O; b) ácido malónico, acetato de amonio, etanol, 80 °C; c) 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 25a, ¹Pr₂NEt, THF, 80 °C; (d) LiOH, THF- H₂O (3:1), microondas a 130 °C; e) separación quiral de SFC

Formación de 2,2-dimetilbutanal (26a)

- 10 A una solución de cloruro de 1,1-dimetilpropil magnesio (20,0 ml de 1 M, 20,0 mmol) en éter (25 ml) se le añadió en una porción *N*-metil-*N*-fenil formamida (5,26 ml, 20,0 mmol) (exotérmica). La solución de color amarillo se sometió cuidadosamente a reflujo durante dos horas y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Al final de este periodo, el complejo de Grignard se inactivó vertiéndolo en 500 g de hielo picado y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. La capa de éter se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de éter. Los
- 15 extractos de éter combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante destilación de lecho corto para proporcionar 1,0 g de 2,2-dimetilbutanal puro en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,17 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (dd, *J* = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 15,3, 2,3 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 15,3, 10,9 Hz, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 3H), 1,28 (dd, *J* = 9,0, 5,3 Hz, 3H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H).

Formación de 3-amino-4,4-dimetilhexanoato de etilo (27a)

- 20 Una mezcla de 2,2-dimetilbutanal, 26a, (3,00 g, 26,75 mmol), ácido malónico (2,08 g, 1,29 ml, 20,00 mmol), acetato de amonio (3,08 g, 40,00 mmol) en etanol (5 ml) se sometió a reflujo durante tres horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con etanol. La solución se usó sin purificación adicional.

- 25 Se añadió ácido sulfúrico (1,962 g, 1,066 ml, 20,00 mmol) a la solución de etanol anterior y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante dos horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadieron agua (20 ml) y éter (10 ml) al residuo en bruto. La capa acuosa se separó y se lavó con éter (10 ml). Las capas orgánicas se descartaron. La solución acuosa se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio (6 N) y una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que fue básica, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se filtraron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar
- 30 0,5 g del producto deseado en forma de un aceite pegajoso de color amarillo, que se volvió sólido al reposar. El producto en bruto se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,17 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (dd, *J* = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 15,3, 2,3 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 15,3, 10,9 Hz, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 3H), 1,28 (dd, *J* = 9,0, 5,3 Hz, 3H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H).
- 35

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilhexanoato de etilo (28a)

5 A una suspensión de 3-amino-4,4-dimetilhexanoato de etilo, 27a, (0,19 g, 1,00 mmol) y 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfonil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirroló[2,3-b]piridina, 25a, (0,54 g, 1,20 mmol) en THF (14,4 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,50 mmol). La mezcla se sometió a reflujo a 80 °C durante una noche. Después de retirar los disolventes a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/Texano) para proporcionar 155 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,7, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,19 (dd, *J* = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 4,94 (td, *J* = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 3,99 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,42 (dt, *J* = 14,1, 6,9 Hz, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 - 0,94 (m, 8H); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -130,39 - 133,75 (dd, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1F), -158,56 (s, 1F); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 4,18 minutos (M+H) 572,07.

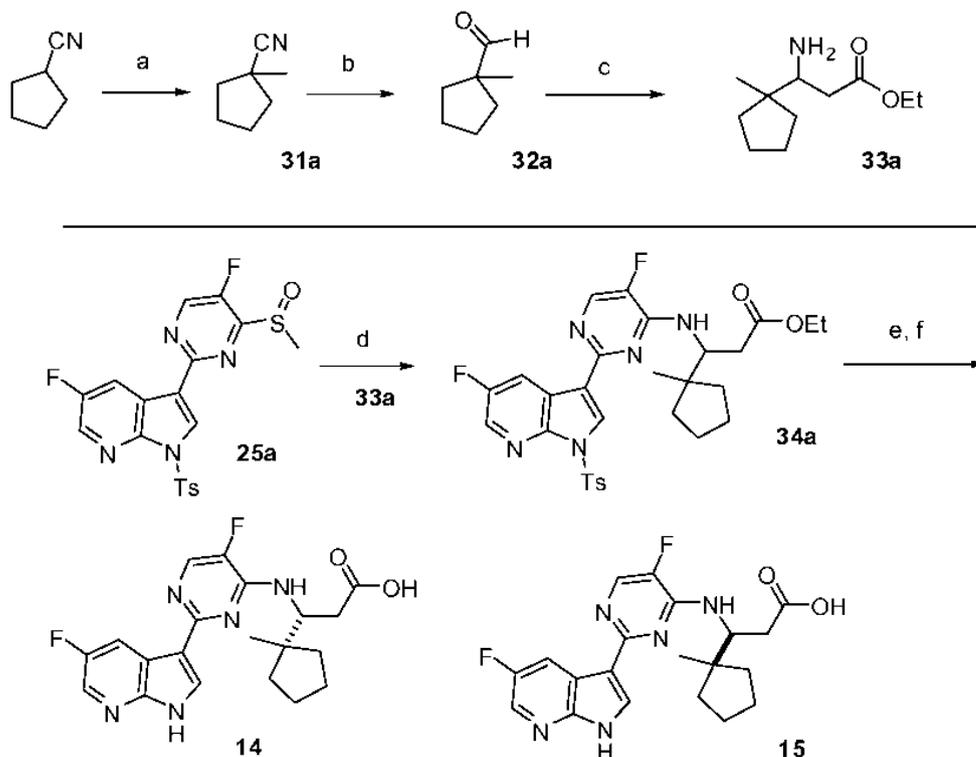
15 Formación de ácido 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilhexanoico (16, 17)

20 A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilhexanoato de etilo, 28a, (0,16 g, 0,27 mmol) en THF (6 ml) se le añadió LiOH (1,50 ml de una solución 1 M, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante treinta minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. El precipitado de color blanco resultante se recogió y se lavó con agua, acetonitrilo y éter. Después, las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el ácido carboxílico deseado puro en forma de un sólido. El sólido se diluyó con ácido clorhídrico (2 ml de una solución 1 N) y se liofilizó para dar 110 mg del producto deseado en forma de una sal clorhidrato (polvo de color amarillo): RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,73 (*d*, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,93 (*d*, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,02 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,75 (ddd, *J* = 6,7, 4,2, 2,5 Hz, 3H), 2,66 (*d*, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 14,0, 9,9 Hz, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 3H), 1,46 (*d*, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,05 - 0,93 (m, 9H); RMN ¹⁹F (282 MHz, MeOD) δ -139,17 (s, 1F), -160,86 (s, 1F); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,04 minutos (M+H) 390,23.

30 La mezcla racémica se sometió a separación de SFC quiral para dar los enantiómeros individuales, 16, y 17.

Preparación de los Compuestos 14 y 15

35 Esquema sintético 6



a) LiHMDS, MeI, THF -78 °C; b) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; c) ácido malónico, acetato de amonio, etanol, 80 °C; d) Pr₂NEt, THF, 80 °C; e) LiOH, THF- H₂O (3:1), 130 °C, microondas; f) separación quiral de SFC

Formación de 1-metilciclopentanocarbonitrilo (31a)

A una solución fría (-78 °C) de LiHMDS (48,0 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 48,0 mmol) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una solución de ciclopentanocarbonitrilo (3,81 g, 40,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante un periodo de 5 minutos. Después de agitar a -78 °C durante treinta minutos, se añadió en una porción yoduro de metilo (3,74 ml, 60,00 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La solución se enfrió a 0 °C, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se añadió más cantidad de agua (10 ml) para disolver el sólido. La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4,7 g de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,77- 1,65 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).

Formación de 1-metilciclopentanocarbaldehído (32a)

A una solución fría (-78 °C) de hidruro de diisobutilaluminio (100,0 ml de una solución 1 M, 100,0 mmol) en diclorometano se le añadió gota a gota una solución de 1-metilciclopentanocarbonitrilo, 31a, (4,3 g, 40,0 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se mantuvo a -78 °C durante treinta minutos. El baño de hielo seco se retiró y se añadió metanol (1 ml) para interrumpir la reacción. Se añadió una solución de tartrato de sodio y potasio (30 ml, solución al 10 %) y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 3 g de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,77- 1,65 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).

Formación de 3-amino-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo (33a)

Una mezcla de 1-metilciclopentanocarbaldehído, 32a, (3,00 g, 26,75 mmol), ácido malónico (1,29 ml, 20,00 mmol) y acetato de amonio (3,08 g, 40,00 mmol) en etanol (5 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con etanol. El filtrado se usó sin purificación adicional.

Se añadió ácido sulfúrico (1,07 ml, 20,00 mmol) a la solución de etanol anterior y se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y éter (10 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con éter (10 ml). Las capas orgánicas se descartaron. La solución acuosa se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio (6 N) hasta que fue básica, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se filtraron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1,5 g de un aceite pegajoso de color amarillo claro que se volvió un sólido al reposar. El producto en bruto se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,25 - 4,14 (c, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,48 (ddd, *J* = 26,2, 16,0, 6,6 Hz, 2H), 1,77- 1,58 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 0,94 (s, 3H).

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo (34a)

Una suspensión de 3-amino-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo, 33a, (0,20 g, 1,00 mmol), 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonyl)-pirrol[2,3-b]piridina, 25a (0,54 g, 1,20 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,50 mmol) en THF (14,4 ml) se sometió a reflujo a 80 °C durante una noche. Después de retirar el disolvente al vacío, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hexanos) para proporcionar 300 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (*d*, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (*d*, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,99 (*d*, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,20 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,23 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,80 (td, *J* = 9,7, 3,6 Hz, 1H), 4,04 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,91 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 14,7, 9,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 3H), 1,72 - 1,46 (m, 7H), 1,42 - 1,31 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,17 (dd, *J* = 13,4, 6,2 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 4,25 minutos (M+H) 584,29.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo (14, 15)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo, 34a, (0,16 g, 0,27 mmol) en THF (6 ml) se le añadió LiOH (1,50 ml de una solución 1 M, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl para acidificar la mezcla. El precipitado de color blanco resultante se recogió y se lavó con agua, acetonitrilo y éter. Después, el sólido se secó al vacío para dar el ácido deseado puro. Al sólido se le añadió ácido clorhídrico (2 ml de una solución 1 N) y la mezcla se liofilizó para dar 120 mg del producto deseado en forma de una sal clorhidrato (polvo de color amarillo claro): RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (*d*, *J* =

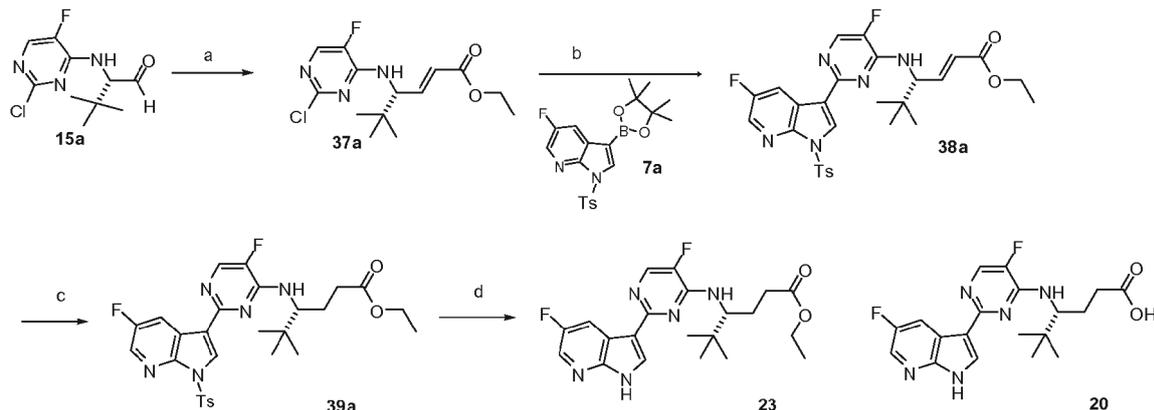
9,3 Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,75 (dd, $J = 14,9$, 3,6 Hz, 1H), 2,55 (dd, $J = 14,8$, 9,7 Hz, 1H), 1,83 - 1,57 (m, 6H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,37 (dd, $J = 11,9$, 5,6 Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 19,2$ Hz, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,10 minutos (M+H) 401,94.

5 La mezcla racémica de ácidos carboxílicos se sometió a separación de SFC quiral para dar los enantiómeros individuales, 14 y 15.

Preparación de los Compuestos 20 y 23

10

Esquema sintético 7



(a) 2-trifenilfosforanilidenoacetato de etilo, CH_2Cl_2 ; (b) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, K_3PO_4 ac., 2-Me-THF, H_2O , X-Phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; (c) H_2 , Pd al 10 %/C, MeOH; (d) CH_3CN , HCl 4 N/Dioxano

15

Formación de 4-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de (R,E)-etilo (37a)

20

A una solución de (S)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutanal, 15a, (0,45 g, 1,84 mmol) en diclorometano (9,0 ml) se le añadió 2-trifenilfosforanilidenoacetato de etilo (0,96 g, 2,75 mmol). Después de dejar la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante una noche, aproximadamente la mitad del disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla en bruto restante se purificó mediante carga directa sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 535 mg del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,41 minutos (M+H) 316,32.

25

Formación de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de (R,E)-etilo (38a)

30

Se disolvió K_3PO_4 (1,078 g, 5,079 mmol) en agua (3,2 ml) y se añadió a una solución de 4-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de (R,E)-etilo, 37a, (0,534 g, 1,693 mmol) en 2-metil-THF (10,7 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (0,775 g, 1,862 mmol) y se continuó purgando con nitrógeno durante 15 min más. Se añadieron X-Phos (0,048 g, 0,102 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,031 g, 0,034 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se purificó por cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 650 mg del producto deseado: RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 - 8,38 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 10,5$, 5,5 Hz, 3H), 7,08 (dt, $J = 36,7$, 18,3 Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,97 - 4,77 (m, 1H), 4,19 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,39 (d, $J = 10,7$ Hz, 3H), 1,27 (c, $J = 7,4$ Hz, 4H), 1,10 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,99 minutos (M+H) 570,01.

40

Formación de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoato de (R)-etilo (39a)

45

En un matraz purgado con nitrógeno cargado con Pd al 10 %/C (0,033 g, 0,310 mmol) se añadió suficiente metanol para cubrir el catalizador. A esta mezcla se le añadió una solución de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de (R,E)-etilo, 38a, (0,330 g, 0,579 mmol) en MeOH. Nota, se añadió una pequeña cantidad de EtOAc para solubilizar por completo

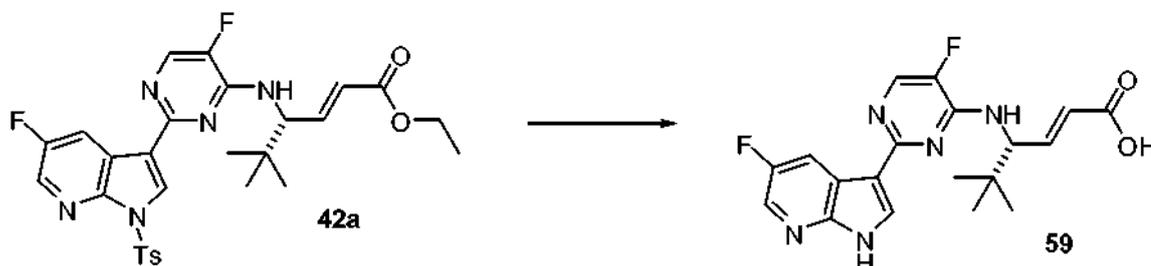
el material de partida. Después, la mezcla de reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La CLEM muestra la presencia de cantidades significativas de material de partida. Los contenidos de la mezcla de reacción se transfirieron a un recipiente de presión que contenía una fuente fresca de paladio (0,033 g, 0,310 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un matraz de hidrogenación Parr en una atmósfera de 0,34 MPa (46 psi) de hidrógeno durante una noche. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 331 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,75 minutos (M+H) 572,35.

Formación de ácido (R)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoico (20)

A una solución de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoato de (R)-etilo, 39a, (0,30 g, 0,53 mmol) que era en acetonitrilo (5 ml) se le añadió HCl (0,70 ml de una solución 4 M en dioxano, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas y después se calentó a 80 °C durante 6 horas para llevar la reacción a finalización. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó después durante una noche. La CLEM mostró material de partida restante. Se añadió HCl fresco (0,7 ml de una solución 4 M en dioxano, 2,80 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 144 mg de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoato de (R)-etilo, 23, y 29 mg de ácido (R)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoico, 20. Datos espectrales para 20: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,07 (m, 3H), 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,38 - 2,07 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,00 (d, J = 20,2 Hz, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,14 minutos (M+H) 390,06.

Preparación del Compuesto 59

Esquema sintético 8



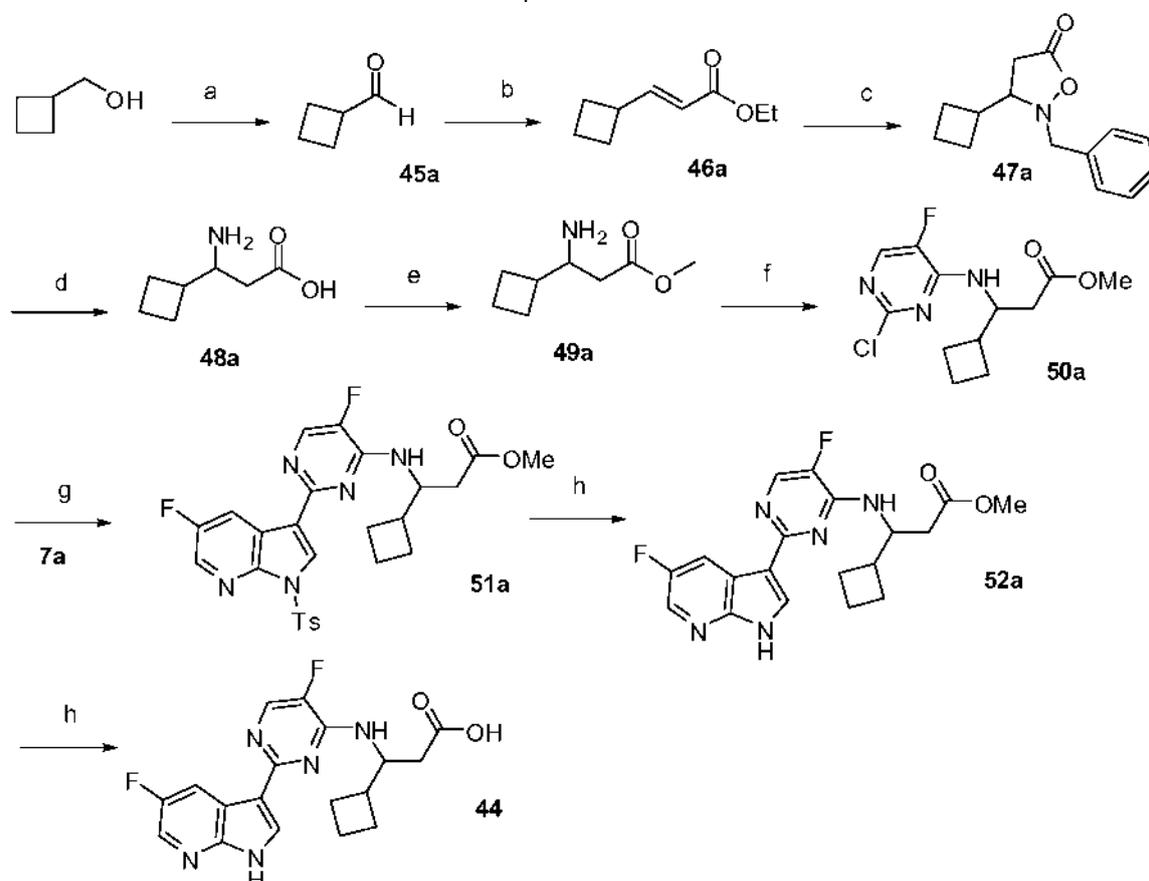
Formación de ácido (R,E)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoico (59)

El éster etílico de partida, 42a, se preparó de la misma manera que el éster etílico enantiomérico, 38a, mostrado en el Esquema sintético 7.

A una solución de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de (S,E)-etilo, 42a, (0,064 g, 0,112 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió LiOH (2 ml de una solución 2 N). Después de calentar a 100 °C durante 2 horas, la mezcla se acidificó a pH 6 con HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O - modificador de TFA) para proporcionar 35 mg del producto deseado en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 - 8,18 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 15,7, 7,1 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 15,7, 1,3 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 22,5 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M-H) 388,23.

Preparación del Compuesto 44

Esquema sintético 9



- 5 (a) Clorocromato de piridinio, CH_2Cl_2 ; (b) 2-trifenil-fosforanilidenoacetato de etilo, CH_2Cl_2 ; (c) *N*-bencilhidroxilamina, Et_3N , CH_2Cl_2 (d) H_2 , hidróxido de paladio, EtOH (e) diazometil-trimetilsilano, MeOH , benceno (f) 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina, Et_3N , THF, EtOH (g) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 7a, K_3PO_4 ac., 2-Me-THF, H_2O , X-Phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 80 °C; (h) MeOH , NaOMe (i) NaOH ac., THF, MeOH

10

Formación de ciclobutanocarbaldehído (45a)

A una suspensión agitada de clorocromato de piridinio (14,9 g, 69,1 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió una solución de ciclobutilmetanol (4,0 g, 46,4 mmol) en diclorometano (60 ml). La mezcla de reacción se volvió de color negro en unos pocos minutos y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter dietílico (500 ml) y se filtró a través de un lecho de florisilo (malla 100-200). El material en bruto se usó sin purificación adicional. Nota: el producto es volátil, el disolvente se llevó junto con el producto a la siguiente etapa.

15

Formación de 3-ciclobutilacrilato de (E)-etilo (46a)

Se añadió 2-trifenilfosforanilidenoacetato de etilo (9,32 g, 26,74 mmol) a una solución de ciclobutanocarbaldehído, 45a, (1,50 g, 17,83 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se purgó brevemente con nitrógeno y tapado se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en Et_2O (100 ml) y hexanos (25 ml). El precipitado de color rosa resultante se retiró por filtración y se descartó. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar 646 mg (23 %) del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (dd, $J = 15,6, 6,8$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 15,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 2H), 3,20 - 2,98 (m, 1H), 2,28 - 2,09 (m, 2H), 2,04 - 1,78 (m, 4H), 1,36 - 1,18 (m, 3H).

25

Formación de 2-bencil-3-ciclobutilisoxazolidin-5-ona (47a)

Se añadieron sucesivamente clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (0,77 g, 4,82 mmol) y trietilamina (0,76 ml, 5,45 mmol) a una solución de 3-ciclobutilacrilato de (E)-etilo, 46a, (0,65 g, 4,19 mmol) en diclorometano seco (23,5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante

30

3 días. La mezcla se diluyó con 75 ml de agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces más con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 834 mg (86 %) del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 - 7,26 (m, 5H), 4,64 (s, 1H), 3,82 (c, $J = 13,5$ Hz, 2H), 3,37 - 3,18 (m, 1H), 2,80 - 2,52 (m, 2H), 2,33 (*dd*, $J = 14,5, 5,1$ Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,68 (m, 5H).

Formación de ácido (+/-)-3-amino-3-ciclobutilpropanoico (48a)

Se cargó dihidroxipaladio (0,252 g, 1,794 mmol) en un matraz y se enjuagó con nitrógeno. Se añadió etanol (30 ml), seguido de una solución de 2-bencil-3-ciclobutil-isoxazolidin-5-ona, 47a, (0,834 g, 3,605 mmol) en aproximadamente 90 ml de etanol. La mezcla de reacción se sometió a 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante 4 horas. La presión se liberó y el catalizador se retiró por filtración. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida. La RMN ^1H muestra la presencia de material de partida, 47a. La mezcla se disolvió en aproximadamente 100 ml de MeOH y se añadió a 83 mg de Pd al 10 %/C que se había humedecido con 20 ml de MeOH. La mezcla se sometió a 0,34 MPa (50 psi) de H_2 durante una noche. La presión se liberó y el catalizador se retiró por filtración. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar 340 mg de producto. El residuo en bruto resultante se usó sin purificación adicional: RMN ^1H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 3,06 - 2,83 (m, 1H), 2,28 (*ddd*, $J = 23,7, 11,8, 7,7$ Hz, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 2H), 1,99 - 1,56 (m, 6H).

Formación de 3-amino-3-ciclobutilpropanoato de (+/-)-metilo (49a)

A una solución de ácido 3-amino-3-ciclobutil-propanoico racémico, 48a, (0,34 g, 2,38 mmol) en MeOH (10,2 ml) y benceno (10,2 ml) se le añadió diazometiltrimetilsilano (3,56 ml de una solución 2 M, 7,13 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 354 mg (95 %) del producto en bruto que se usó sin purificación adicional: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,71 - 3,66 (m, 3H), 3,18 - 2,98 (m, 1H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 2,27 - 1,63 (m, 10H).

Formación de (+/-)-3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-ciclobutilpropanoato de metilo (50a)

A una solución racémica de 3-amino-3-ciclobutilpropanoato de metilo, 49a, (0,354 g, 2,252 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,414 g, 2,477 mmol) en THF (10 ml) y etanol (1 ml) se le añadió trietilamina (0,628 ml, 4,504 mmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío a aproximadamente 5 ml del volumen final. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 289 mg (45 %) del producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,71 - 4,38 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,84 - 2,37 (m, 3H), 2,23 - 1,67 (m, 6H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,08 minutos (M+H) 287,98.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoato de (+/-)-3-ciclobutilo (51a)

Una solución de fosfato tripotásico (0,640 g, 3,021 mmol) en agua (1,735 ml) se añadió a una solución de 3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-3-ciclobutil-propanoato de metilo racémico, 50a, (0,289 g, 1,005 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (5,782 ml). Después, la mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, 7a, (0,460 g, 1,106 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos más. Se añadieron dicitohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (X-Phos: 0,029 g, 0,060 mmol) y $\text{Pd}_2\{\text{dba}\}_3$ (0,018 g, 0,020 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El material en bruto se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/Hexanos) para proporcionar 385 mg (71 %) del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,68 minutos (M+H) 542,27.

Formación de 3-cidobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoato de (+/-)-metilo (52a)

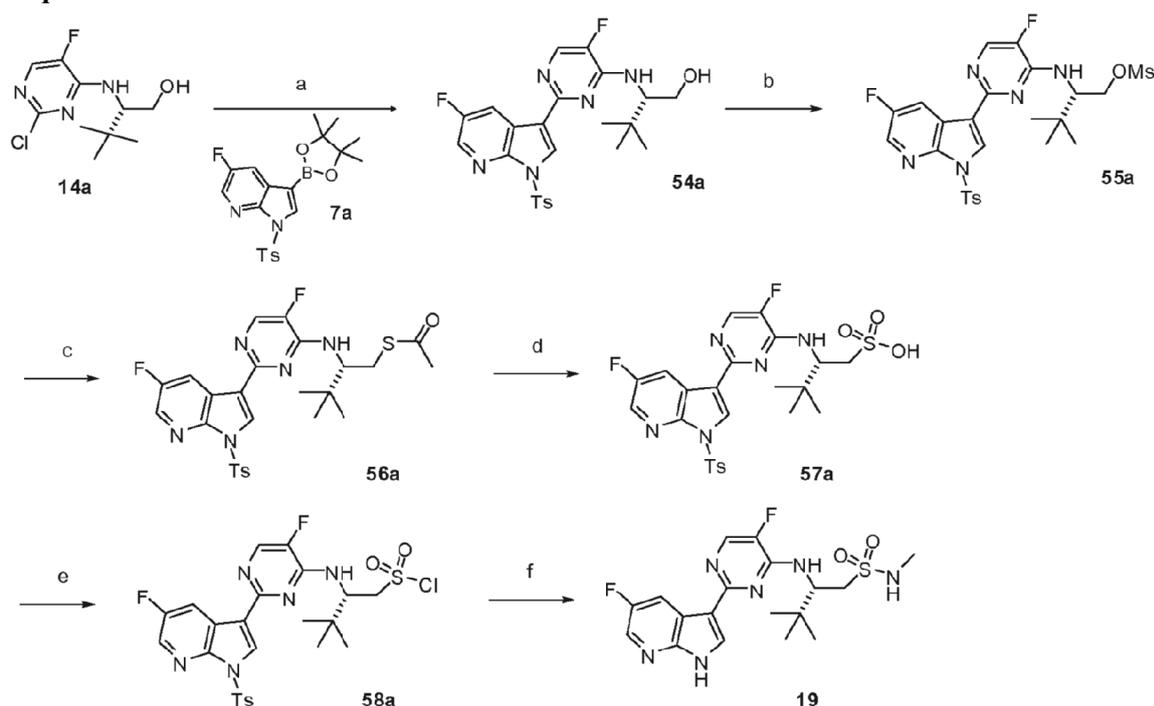
A una solución racémica de 3-ciclobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo, 51a, (0,151 g, 0,280 mmol) en metanol (1,5 ml) se le añadió NaOMe (1,5 ml de una solución al 25 %p/v, 6,941 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo en bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexanos) para proporcionar 108 mg del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,29 minutos (M+H) 388,07.

Formación de ácido (+/-)-3-cidobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoico (44)

5 A una solución racémica de 3-ciclobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo (0,042 g, 0,109 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió NaOH (0,300 ml de una solución 2 M, 0,600 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora, la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 36 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,26 (s, 2H), 8,55 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 45,1, 15,8 Hz, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,58 (dd, *J* = 20,6, 12,2 Hz, 2H), 1,85 (ddd, *J* = 29,4, 26,5, 21,1 Hz, 7H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,10 minutos (M+H) 374,02.

Preparación de Compuestos 10, 11, 19, 21, 22, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 49, 57 y 58

Esquema sintético 10



15 (a) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, K₃PO₄, X-Phos, Pd₂(dba)₃, 2-MeTHF, agua, 120 °C; (b) MsCl, CH₂Cl₂; (c) KOAc, DMF, 80 °C; (d) H₂O₂ al 30 %, HCOOH, TA, 2 h; (e) cloruro de oxalilo, DMF, CH₂Cl₂; (f) (i) metilamina, THF (ii) HCl 4 M, CH₃CN, 65 °C.

20 (S)-2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutan-1-ol (54a).

25 Una mezcla de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (11,09 g, 26,64 mmol), (S)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutan-1-ol, 14a, (6,00 g, 24,22 mmol) y K₃PO₄ (15,42 g, 72,66 mmol) en 2-metil THF (90 ml) y agua (12,00 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,92 g, 1,94 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,44 g, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un vial de presión durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40 %/hexanos) para proporcionar 10 g del producto deseado en forma de un sólido espumoso: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54-8,40 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,09-8,00 (m, 3H), 7,29-7,16 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,32-4,14 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,01 (m, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) m/z 502,43 (M+H); TR = 1,52 min.

35 Metanosulfonato de (S)-2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo (55a).

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,83 ml, 23,67 mmol) a una solución fría (0 °C) de (S)-2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutan-1-ol, 54a, (9,50 g, 18,94 mmol) y trietilamina (3,30 ml, 23,67 mmol) en diclorometano (118 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). La

capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 10,5 g del producto deseado en forma de una espuma de color amarillo pálido: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) *m/z* 580,41 (M+H); TR = 2,00 minutos.

5 Etanotioato de (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo (56a).

10 A una solución de metanosulfonato de (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, 55a, (10,5 g, 18,11 mmol) en DMF seca (200 ml) se le añadió tioacetato potásico (3,1 g, 27,1 mmol). La solución de color pardo se calentó con agitación a 80 °C durante 1 hora. La suspensión espesa de color pardo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar 6,8 g del producto deseado, 56a, en forma de un sólido de color pardo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 2H), 4,99 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,21 (dd, *J* = 13,8, 2,3 Hz, 1H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 560,99 (M+H); TR = 4,14 minutos.

Ácido (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (57a).

20 A una solución fría (0 °C) de ácido fórmico (103,4 ml, 2,7 mol) se le añadió H₂O₂ (34,2 ml de una solución al 30 %, 0,3 mol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de etanotioato de (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, 56a, (6,7 g, 12,0 mmol) en ácido fórmico (20,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para dar una solución de color amarillo. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,08 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,04 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) *m/z* 566,0 (M+H); TR = 2,66 minutos.

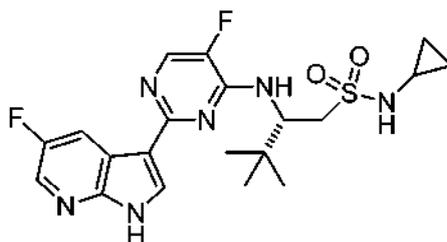
30 Cloruro de (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo (58a).

35 Se añadió cloruro de oxalilo (3,5 ml, 38,7 mmol) a una solución de ácido (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico, 57a, (7,3 g, 12,9 mmol) en diclorometano (130 ml), seguido de adición lenta, gota a gota, de DMF (2 ml). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 8,4 g del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 585,72 (M+H); TR = 2,30 minutos.

40 (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-N,3,3-trimetilbutano-1-sulfonamida (19)

45 Se añadió metilamina (0,75 ml de una solución 2 M, 1,53 mmol) a una solución de cloruro de (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo, 58a, (0,15 g, 0,26 mmol) en THF (1 ml). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida. La sulfonamida en bruto se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se añadió HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano). La mezcla se calentó a 65 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de HPLC preparativa (CH₃CN al 10-80 %/agua, TFA al 0,5 %, 15 min) para dar 26 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,67 (s a, 1H), 4,93 - 4,78 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 0,99 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 425,3 (M+H), TR = 2,0 minutos.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto 19:

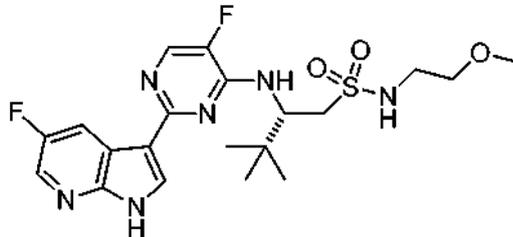


55

(S)-N-Ciclopropil-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-

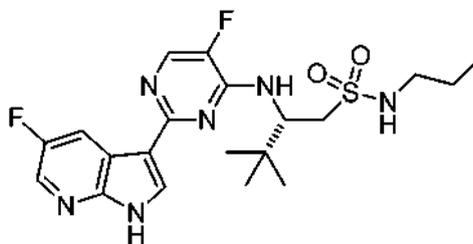
sulfonamida (21)

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 0,68 - 0,48 (m, 4H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 451,14 (M+H); TR = 2,2 minutos.



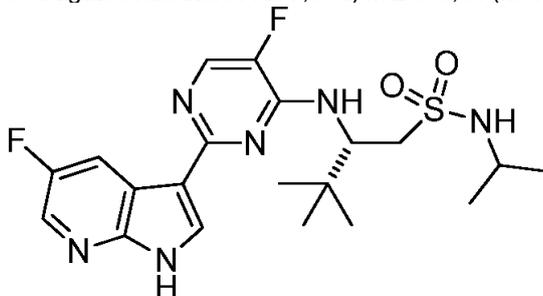
(S)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metoxietil)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (35)

10 CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 469,28 (M+H) TR = 2,11 minutos.



15 (S)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-N-propilbutano-1-sulfonamida (34)

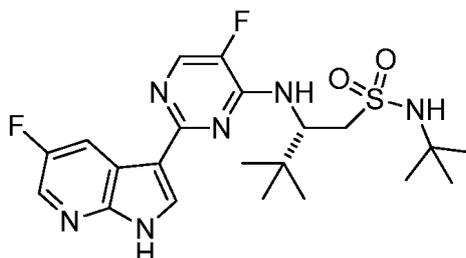
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,41 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,19 - 2,84 (m, 3H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 453,44 (M+H) TA = 2,42 minutos.



20

(S)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-3,3-dimetil-N-propilbutano-1-sulfonamida (39)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 4,96 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,09 - 2,86 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 0,97 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 453,19 (M+H); TR = 2,22 minutos.



30

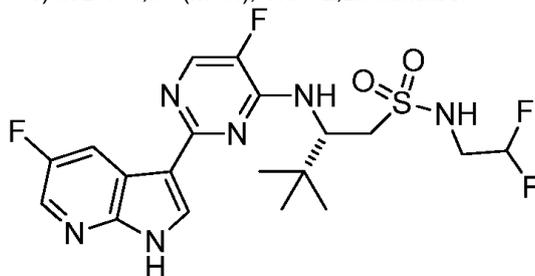
(S)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-N-terc-butil-3,3-dimetil-N-propilbutano-1-

sulfonamida (40)

CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 467,20 (M+H) TR = 2,36 minutos.

5 (S)-N-Etil-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (33)

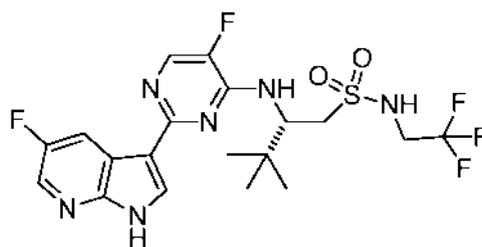
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,89 (s a, 1H), 8,07 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 4,95 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,18 - 2,96 (m, 3H), 1,35 - 1,12 (m, 3H), 0,90 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 439,30 (M+H); TR = 2,25 minutos.



10

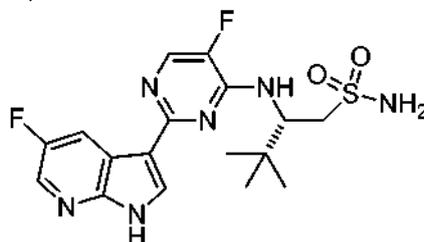
(S)-N-(2,2-difluoroetil)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (57)

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,87 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 5,03 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 475,23 (M+H) TA = 2,26 minutos.



20 (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butano-1-sulfonamida (58)

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (dd, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,07 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 1H), 0,97 - 0,86 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 493,31 (M+H); TR = 2,37 minutos.



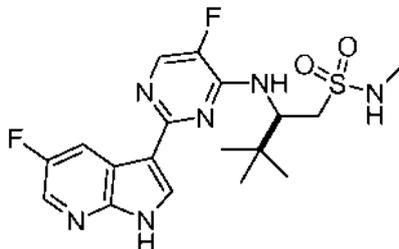
(S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (22)

30 Se añadió en porciones NH_4OH concentrado (1,0 ml, 25,7 mmol) a una solución de cloruro de (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo, 58a, (0,3 g, 0,5 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, dando como resultado una mezcla 1 a 1 de la sulfonamida deseada y ácido sulfónico. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hexanos) para proporcionar 93 mg del intermedio de sulfonamida tosilada en forma de un sólido espumoso.

35 La sulfonamida tosilada (93 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió una solución de NaOMe (0,15 ml de solución al 25 % en MeOH, 0,66 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se diluyó en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC preparativa (CH_3CN al

40

10-80 %/agua, TFA al 0,5 %, 15 min) para proporcionar 40 mg del producto deseado, 22, en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (d, *J* = 9,3, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 5,28 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,10 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 411,0, 1,96 (M+H); TR = 1,96 minutos.

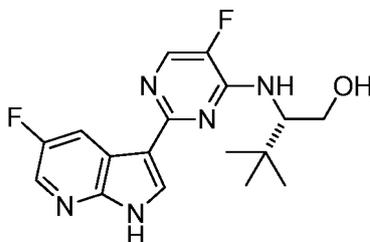


5

(R)-2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-N,3,3-trimetilbutano-1-sulfonamida (38)

RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 4,88 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,11 minutos (M+H) 425,03.

10

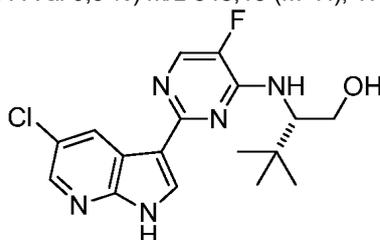


15

(S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-ol (32)

El alcohol, 32, se sintetizó de una manera similar al compuesto 70a utilizando el mismo procedimiento de desprotección, partiendo del compuesto 54a: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,77 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,36 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 1,06 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 348,13 (M+H); TR = 1,83 minutos.

20

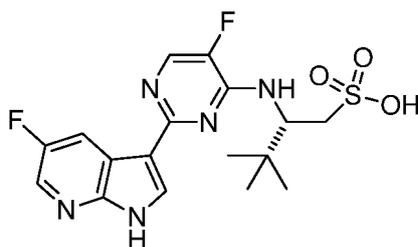


25

(S)-2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-ol (49)

El alcohol, 49, se sintetizó de una manera similar al compuesto 32: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,77 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,36 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 1,06 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 348,13 (M+H); TR = 1,83 minutos.

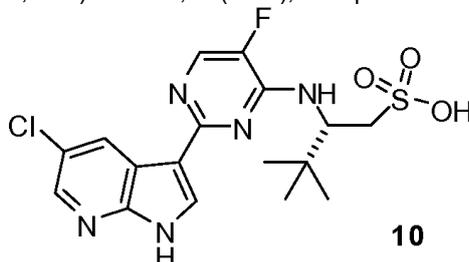
30



Ácido (S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (11)

El ácido sulfónico, 11, se sintetizó de una manera similar al Compuesto 25 que se describe más adelante, usando un

compuesto, 57a, como material de partida: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,10 (d, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) *m/z* 412,19 (M+H); Tiempo de retención = 1,91 minutos.

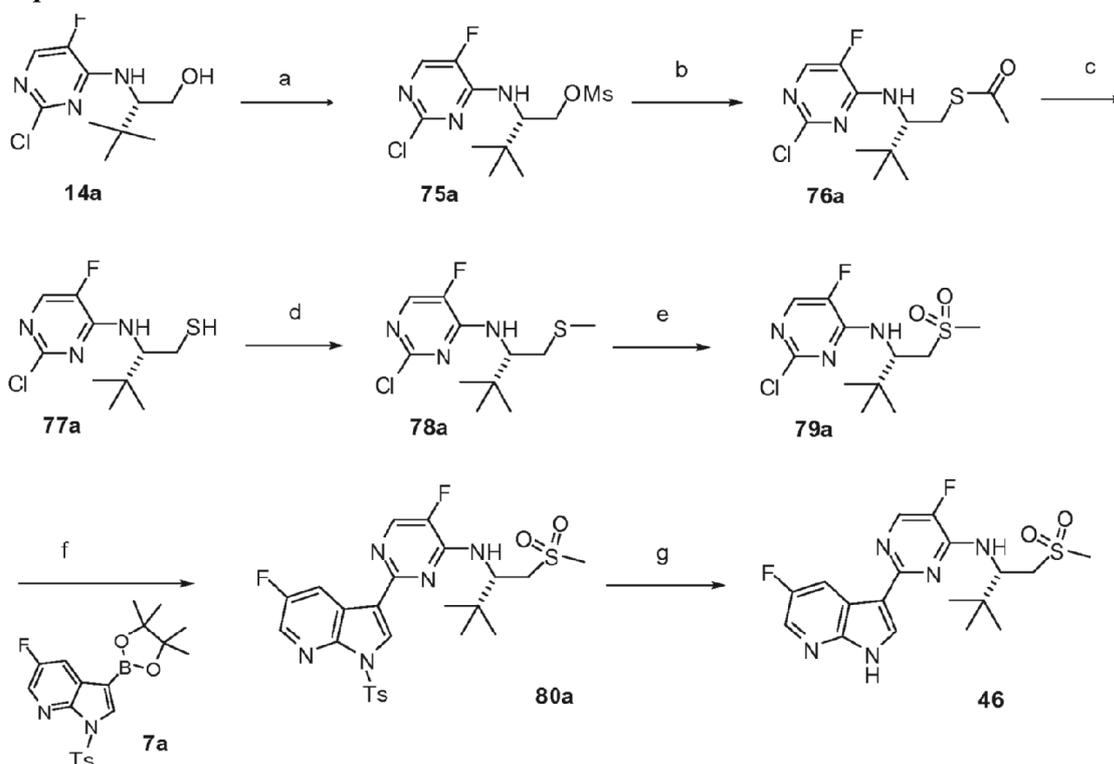


5 Ácido (S)-2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (10)

10 El ácido sulfónico, 10, se sintetizó de una manera similar al Compuesto 11, usando 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de éster de boronato, 7a, como material de partida: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,10 (d, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) *m/z* 412,19 (M+H); Tiempo de retención = 1,91 minutos.

Preparación del Compuesto 46

Esquema sintético 11



15 (a) MsCl, CH₂Cl₂; (b) KOAc, DMF; (c) NaOMe, MeOH; (d) MeI, K₂CO₃, acetona, 70 °C; (e) Oxona, agua, MeOH, 3 h, TA; (f) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, K₃PO₄ X-Phos, Pd₂(dba)₃, 2-MeTHF, agua, 120 °C, 3 h después 80 °C, 1 h; (g) NaOMe, MeOH.

20 Metanosulfonato de (S)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo (75a).

20 A una solución fría (0 °C) de (S)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutan-1-ol, 14a, (1,95 g, 7,87 mmol) y trietilamina (1,37 ml, 9,84 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,76 ml, 9,84 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,55 g del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido: CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) *m/z* 326,99 (M+H); TR = 2,96 minutos.

25 Etanotioato de (S)-S-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo (76a).

Se añadió tioacetato de potasio (1,30 g, 11,51 mmol) a una solución en agitación de metanosulfonato de (S)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, 75a, (2,50 g, 7,67 mmol) en DMF seca (50 ml). La solución de color pardo resultante se calentó con agitación a 78 °C durante 1 hora. La suspensión de color pardo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar 2,1 g del compuesto 76a en forma de un sólido de color pardo pálido: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,21 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,95 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 306,02 (M+H); TR = 3,32 min.

10 (S)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-tiol (77a)

A una solución purgada con nitrógeno de etanoato de (S)-S-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, 76a, (1,00 g, 3,27 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaOMe (1,457 ml de una solución al 25 % en MeOH, 6,540 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (25 ml) y se acidificó lentamente con HCl 2 N para dar un precipitado de color blanco que se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,85 g del producto deseado en forma de un sólido de color beige pálido: CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 264,92 (M+H); TR = 3,32 min.

20 (S)-2-cloro-N-(3,3-dimetil-1-(metiltio)butan-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (78a)

A una suspensión de (S)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-tiol, 77a, (0,85 g, 3,60 mmol) y K₂CO₃ (2,26 g, 16,35 mmol) en acetona se le añadió yodometano (0,82 ml, 13,08 mmol). La suspensión se calentó a 70 °C durante 1,30 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y la solución se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-10 %/Hexanos) para proporcionar 310 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,21 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,95 (m, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 278,29 (M+H); TR = 1,35 minutos.

30 (S)-2-cloro-N-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (79a)

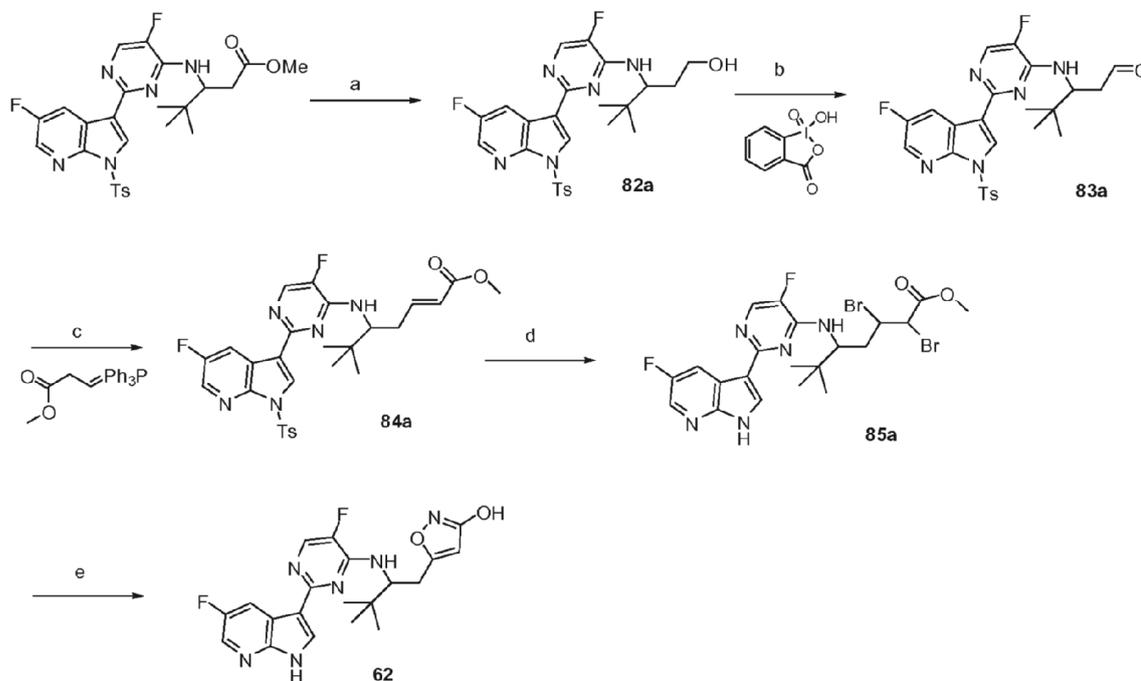
A una solución fría (0 °C) de (S)-2-cloro-N-(3,3-dimetil-1-(metiltio)butan-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 78a, (0,15 g, 0,54 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Oxona (0,50 g, 0,81 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró al vacío para dar un residuo de color blanco, que se disolvió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 150 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 310,31 (M+H); TR = 2,60 minutos.

40 (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (80a)

Una solución de (S)-2-cloro-N-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 79a, (0,15 g, 0,48 mmol), 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,24 g, 0,58 mmol), y K₃PO₄ (0,25 g, 1,16 mmol) en 2-metil THF (5 ml) y agua (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,015 g, 0,031 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,007 g, 0,008 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un vial a presión durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hexanos) para proporcionar 210 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 - 8,43 (m, 2H), 8,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,99 (dt, J = 20,3, 10,1 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,07 (dt, J = 31,3, 15,7 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (d, J = 19,0 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 20,7 Hz, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) m/z 564,20 (M+H); TR = 3,70 minutos.

55 (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (46)

A una solución de (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina, 80a, (0,21 g, 0,37 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaOMe (0,33 ml de una solución al 25 % en MeOH, 1,45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Este producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 109 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 5,09 - 4,89 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,00 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 410,19 (M+H); TR = 2,03 minutos.

Preparación del Compuesto 62**Esquema sintético 12**

- 5 (a) LiBH₄, THF, HCl 1 N; (b) ácido 2-yodoxibenzoico, THF, temperatura de reflujo; (c) Tolueno; (d) Br₂, HBr, AcOH, 65 °C; (e) NaOH, hidroxiurea, MeOH.

Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentan-1-ol (82a)

- 10 A una solución fría (0 °C) de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo racémico (4,00 g, 7,36 mmol) en THF (160 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió gota a gota borohidruro de litio (29,44 ml de una solución 2 M, 58,87 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución
15 1 N de HCl (294 ml, 294 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 3,79 g del producto deseado.

- 20 Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanal (83a)

- 25 A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentan-1-ol racémico, 82a, (1,60 g, 3,10 mmol) en THF (64 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (Ibx) (3,86 g, 6,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ al filtrado y la mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó adicionalmente con diclorometano y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante
30 cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 1,59 g del producto deseado.

Formación de 5-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilhept-2-enoato de (+/-)-metilo (84a)

- 35 A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanal, 83a, (0,295 g, 0,574 mmol) en tolueno (5,9 ml) se le añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (0,300g, 0,862 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se purificó directamente sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 278 mg del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido

fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,54 minutos (M+H) 584,12.

Formación de 2,3-dibromo-5-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilheptanoato de (+/-)-metilo (85a)

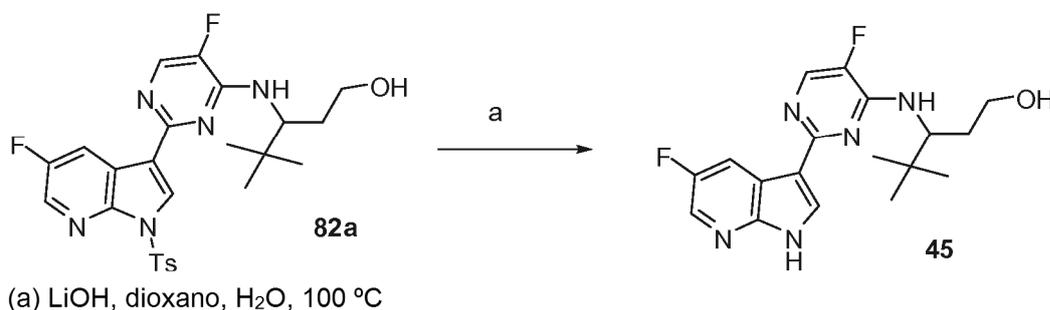
5 A una solución de 5-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilhept-2-enoato de metilo racémico, 84a, (0,278 g, 0,476 mmol), ácido acético (2,5 ml) se le añadió bromo (0,099 g, 0,620 mmol), seguido de HBr (0,085 ml de una solución 5,6 M en AcOH). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla se diluyó en diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar el producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,00 minutos (M+H) 590,94.

15 Formación de (+/-)-5-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)isoxazol-3-ol (62)

20 A una solución de NaOH (0,015 g) disuelto en agua (0,410 ml) se le añadió hidroxiourea (0,008 g, 0,100 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de 2,3-dibromo-5-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilheptanoato de metilo, 85a, (0,064 g, 0,110 mmol) en MeOH (0,150 ml). La solución se agitó durante 6 horas antes de la adición de AcOH (0,031 ml). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,57 (dd, *J* = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,03 (ddd, *J* = 27,4, 15,4, 12,3 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 3,3 Hz, 11H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,15 minutos (M+H) 416,04.

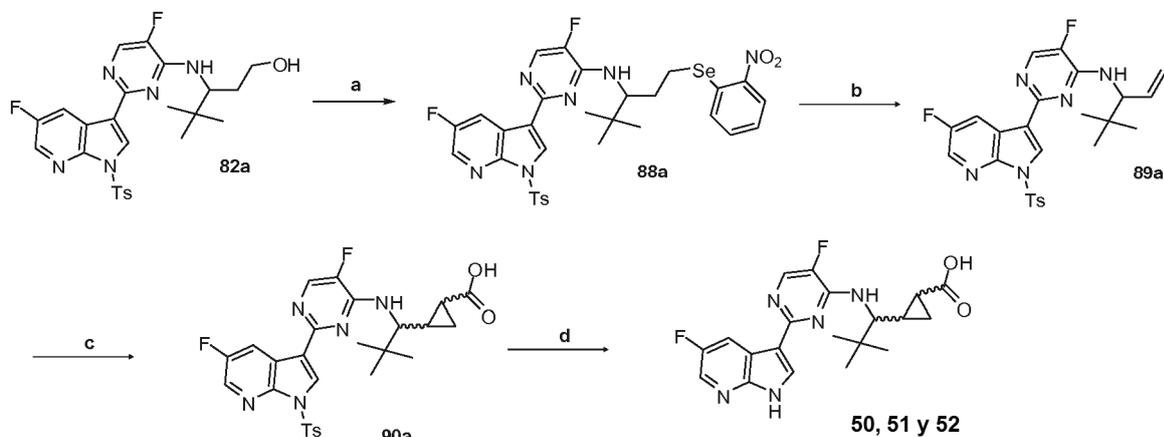
Preparación del Compuesto 45

Esquema sintético 13



30 Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentan-1-ol (45)

35 A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentan-1-ol racémico, 82a, (0,187 g, 0,363 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió LiOH (0,91 ml de una solución 2 M, 1,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se lavó con Hexanos para proporcionar 76 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,42 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,54 (td, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 2,17 - 1,99 (m, 1H), 1,40 (dd, *J* = 14,0, 11,9 Hz, 1H), 0,96 (d, *J* = 18,4 Hz, 9H), 0,90 - 0,73 (m, 1H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M-H) 362.

Preparación de Compuestos 50, 51, y 52**Esquema sintético 14**

(a) cianato de 2-nitrofenilseleno, Bu₃P, THF; (b) mCPBA, CHCl₃; (c) Rh₂(OAc)₄, N₂CH₂CO₂Et, CH₂Cl₂; (d) LiOH, dioxano, H₂O.

5

Formación de (+/-)-*N*-(4,4-dimetil-1-((2-nitrofenil)selanil)pentan-3-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (88a)

A una solución de 3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-4,4-dimetil-pentan-1-ol racémico, 82a, (1,093 g, 2,120 mmol) y (2-nitrofenil)selenocianato (0,722 g, 3,180 mmol) en THF (8 ml) se le añadió tributilfosfano (0,792 ml, 3,180 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante gel de sílice (gradiente de EtOAc del 0 al 100 %/Hexanos) para proporcionar 1,20 g del producto deseado.

Formación de (+/-)-*N*-(4,4-dimetilpen-1-en-3-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (89a)

A una solución fría (0 °C) de *N*-(4,4-dimetil-1-((2-nitrofenil)selanil)pentan-3-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina racémica, 88a, (1,01 g, 1,45 mmol) en cloroformo (15 ml) se le añadió mCPBA (0,40 g de 77 %, 1,79 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 %/Hexanos) para proporcionar 623 mg del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M-H) 496,76.

Formación de ácido 2-(1-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilpropil)-ciclopropanocarboxílico (50, 51 y 52)

A *N*-(4,4-dimetilpen-1-en-3-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina racémica, 89a, (0,105 g, 0,211 mmol) y acetato de rodio (II) (0,019 g, 0,042 mmol) en diclorometano (6,2 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-diazoacetato de etilo (0,181 g, 0,166 ml, 1,582 mmol) en 2 ml diclorometano durante 30 minutos. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,019 g, 0,042 mmol) en diclorometano (2 ml), seguido gota a gota de 2-diazoacetato de etilo (0,181 g, 0,166 ml, 1,582 mmol) en diclorometano (2 ml). La reacción se agitó durante una noche y el disolvente se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc del 0 al 100 %/Hexanos) para proporcionar una mezcla racémica de ésteres diastereoméricos, 90a. La mezcla de ésteres se disolvió en dioxano (2 ml) y LiOH 2 N (1 ml). Después de calentar a 100 °C durante 2 h y de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó a pH 6,5 con HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-20 %/EtOAc) para aislar la mezcla ácidos diastereoméricos, que se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O - modificador de TFA) para proporcionar 3 diastereómeros. Dos de los diastereómeros, 51 y 52, se aislaron en forma de un diastereómero individual cada uno. El tercer diastereómero, 50, se aisló en como una mezcla de diastereómeros. Todos los tres diastereómeros mostraron la misma CLEM: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M-H) 402,45.

45

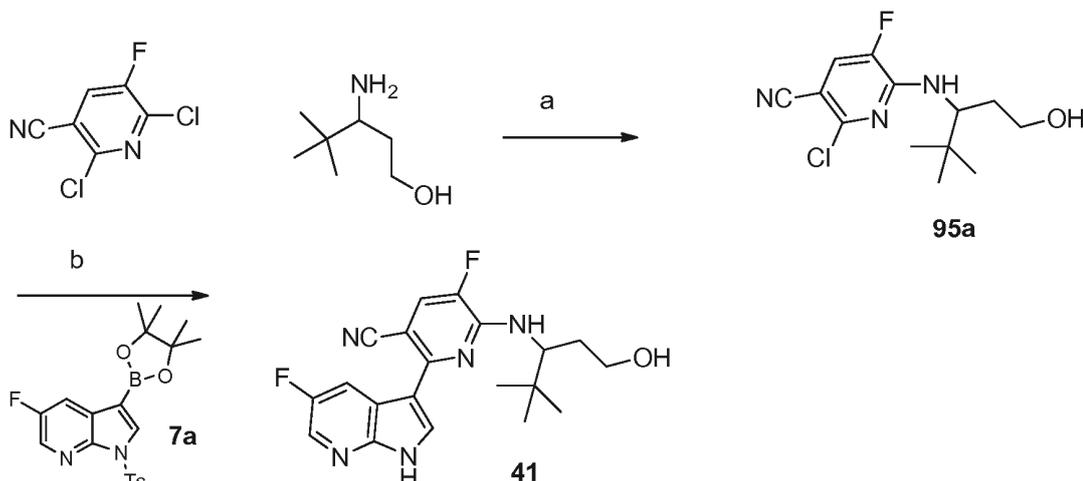
1ª fracción - una mezcla de diastereómeros con 4 picos a 1,8, 1,9, 2,06 y 2,16 minutos -contiene 50;

2ª fracción- un solo pico a 2,06 minutos- (51)

5 3ª fracción- un solo pico a 2,16 minutos- (52)

Preparación del Compuesto 41

Esquema sintético 15



10 (a) iPr_2NEt , EtOH, 75 °C; (b) $Pd_2(dba)_3$, XPhos, K_3PO_4 , THF, H_2O , 135 °C, microondas.

Formación de (+/-)-2-cloro-5-fluoro-6-(1-hidroxi-4,4-dimetilpentan-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (95a)

15 A una solución de 3-amino-4,4-dimetilpentan-1-ol (2,00 g, 8,64 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió 2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-carbonitrilo racémico (1,65 g, 8,64 mmol) y 5 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. La solución se agitó a 75 °C durante 12 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno), produciendo 2,2 g de 2-cloro-5-fluoro-6-(1-hidroxi-4,4-dimetilpentan-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo, 95a: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,02 minutos (M+H) 286,16.

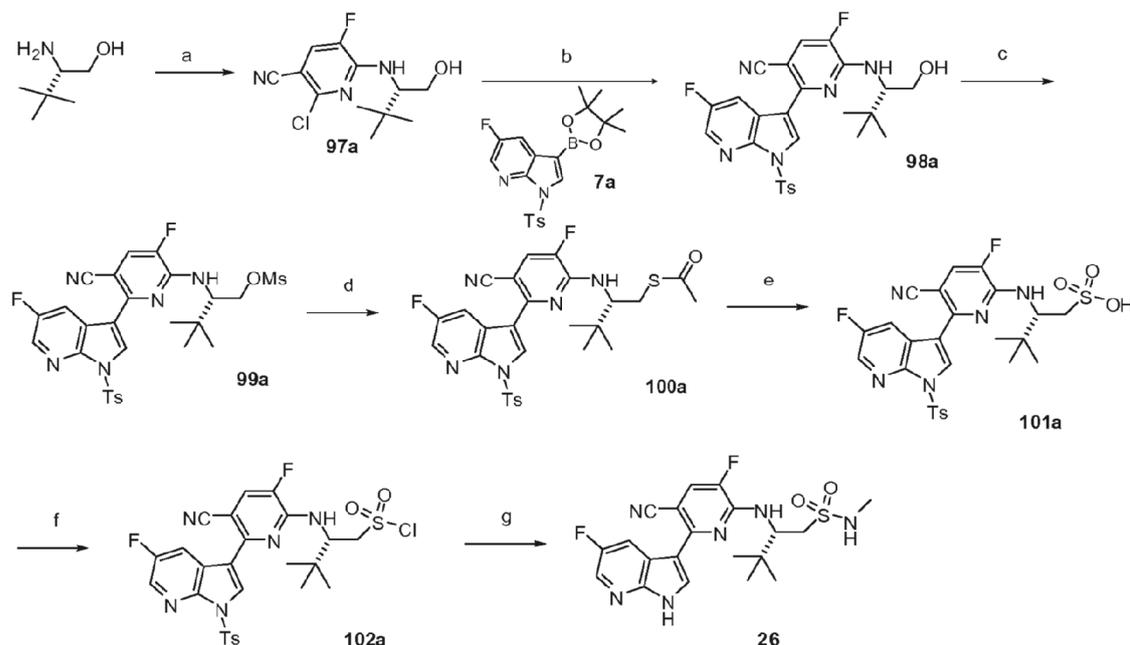
20 Formación de (+/-)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-(1-hidroxi-4,4-dimetilpentan-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (41)

25 A una solución racémica de 2-cloro-5-fluoro-6-(1-hidroxi-4,4-dimetilpentan-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo, 95a, (0,20 g, 0,70 mmol) y 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 7a, (0,44 g, 1,05 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución de fosfato potásico (0,45 g) en 3 ml de agua. La mezcla resultante se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Después, a la mezcla se le añadió X-Phos (0,03 g, 0,07 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,02 g, 0,04 mmol). La reacción se calentó a 135 °C mediante irradiación de microondas durante 15 minutos y después se extrajo en EtOAc (3 x 15 ml) frente a agua. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un aceite oscuro, que se redisolvió en 20 ml de THF. A la solución se le añadieron 5 ml de LiOH 2 N y la reacción se calentó a 65 °C durante 12 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 108 mg del producto deseado, 41, en forma de un sólido de color amarillo: RMN 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,40 (s, H), 8,63 (dd, $J = 2,8, 10,1$ Hz, H), 8,37 - 8,32 (m, H), 7,83 (d, $J = 11,4$ Hz, H), 7,31 (d, $J = 9,7$ Hz, H), 4,56 - 4,50 (m, H), 4,41 (dd, $J = 4,1, 5,2$ Hz, H), 3,69 (s, H), 3,57 (s, H), 3,49 (t, $J = 6,6$ Hz, H), 3,48 (s, H), 3,36 - 3,28 (m, H), 2,50 (quint., $J = 1,8$ Hz, H), 1,86 - 1,67 (m, 2 H), 1,21 (dd, $J = 7,0, 16,1$ Hz, H) y 0,94 (s, 9H) ppm; Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,09 minutos (M+H) 386,39.

35

Preparación de Compuestos 11, 24, 25, 26, 2, 7, 28, 29, 30 y 31

Esquema sintético 16



(a) 2-cloro-5,6-difluoropiridin-3-carbonitrilo, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, MeOH, 95 °C; (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 7a, K_3PO_4 , X-Phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-Me THF, agua, 120 °C; (c) MsCl, CH_2Cl_2 ; (d) KOAc, DMF, 80 °C; (e) H_2O_2 al 30 %, HCOOH; (f) $(\text{COCl})_2$, DMF, CH_2Cl_2 . (g) i. Amina, THF; ii. HCl 4 M, CH_3CN , 65 °C.

(S)-2-cloro-5-fluoro-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo (97a).

Una mezcla de 2-cloro-5,6-difluoropiridin-3-carbonitrilo (6,52 g, 34,13 mmol), (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol (4,00 g, 34,13 mmol) y trietilamina (9,51 ml, 68,26 mmol) en CH_3CN (50 ml) y THF (50 ml) se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar 6,7 g del producto deseado en forma de un sólido blanquecino: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,74-3,51 (m, 1H), 0,92 (s, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 272,02 (M+H), tiempo de retención 1,02 minutos.

(S)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo (98a).

Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 7a, (1,84 g, 4,42 mmol), (S)-2-cloro-5-fluoro-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo, 97a, (1,00 g, 3,68 mmol) y K_3PO_4 (2,40 g, 11,22 mmol) en 2-metil-THF (12 ml) y agua (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,14 g, 0,294 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,07 g, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un vial a presión durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hexanos) para proporcionar 1,88 g en forma de un sólido espumoso: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) m/z 526,49 (M+H), tiempo de retención = 1,83 minutos.

Metanosulfonato de (S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetilbutilo (99a).

A una solución enfriada (0 °C) de (S)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo, 98a, (3,77 g, 7,17 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 8,96 mmol) en diclorometano (75 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,69 ml, 8,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,22 g del producto

deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo que se usó sin purificación adicional: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) m/z 604,45 (M+H); Tiempo de retención = 2,03 minutos.

Etanotiolato de (S)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetil butilo (100a).

Se añadió tioacetato potásico (1,2 g, 10,5 mmol) a una solución de metanosulfonato de (S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetilbutilo, 99a, (4,22 g, 6,99 mmol) en DMF seca (90 ml). La solución de color pardo se calentó con agitación a 80 °C durante 1 hora. La suspensión espesa de color pardo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar 6,8 g del producto deseado en forma de un sólido de color pardo pálido: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,19 (dd, *J* = 14,0, 3,0 Hz, 1H), 3,03 (dt, *J* = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 3H), 10,97 (s, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 584,0 (M+H); tiempo de retención = 2,66 minutos.

Ácido (S)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (101a).

A una solución fría (0 °C) de ácido fórmico (22,2 ml, 588,5 mmol) se le añadió H₂O₂ (7,35 ml de una solución al 30 %, 71,96 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Una solución de etanotiolato de (S)-S-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, 99a, (1,5 g, 2,57 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 1,72 g del ácido sulfónico deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido: CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 586 (M+H); tiempo de retención = 3,95 minutos.

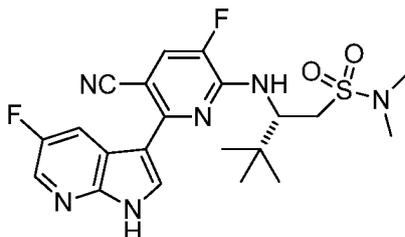
Cloruro de (S)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo (102a).

A una solución de ácido (S)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico, 101a, (1,5 g, 2,54 mmol) y DMF (0,5 ml) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,68 ml, 7,63 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1,6 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 608 (M+H); tiempo de retención = 2,40 minutos.

(S)-2-(5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-N,3,3-trimetilbutano-1-sulfonamida (26)

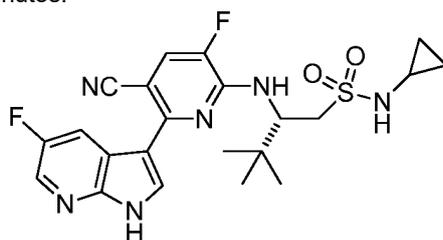
Se añadió metilamina (0,41 ml de una solución 2 M, 0,82 mmol) a una solución de cloruro de (S)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo, 102a, (0,10 g, 0,16 mmol) en THF (1 ml). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La sulfonamida en bruto se disolvió en CH₃CN (3 ml) y se añadió HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía HPLC preparativa (CH₃CN al 10-80 %/agua, TFA al 0,5 %, 15 min) para proporcionar 26 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,68 (s, 1H), 8,45 - 8,33 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,04 (dd, *J* = 15,0, 10,5 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 449,22 (M+H); tiempo de retención = 2,97 minutos.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto 26:



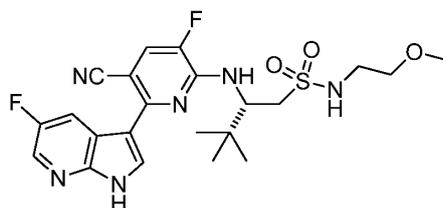
(S)-2-(5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-N,N,3,3-tetrametilbutano-1-sulfonamida (27),
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 0,95 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 463,49

(M+H); tiempo de retención = 3,12 minutos.



5 (S)-2-(5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (28)

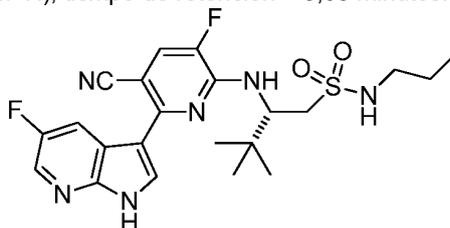
CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 475,0 (M+H); tiempo de retención = 3,12 minutos.



10 (S)-2-((5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-3-il)amino)-N-(2-metoxietil)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (29)

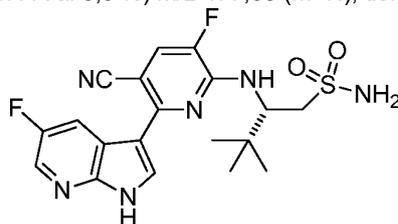
RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (dd, $J = 9,7, 2,6$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,32 (m, 5H), 3,15 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,03 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 493,50 (M+H); tiempo de retención = 3,05 minutos.

15



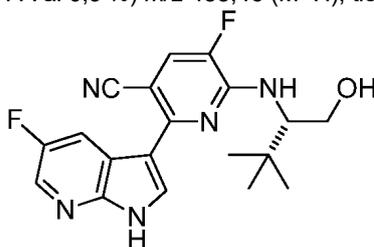
20 (S)-2-((5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetil-N-propilbutano-1-sulfonamida (31)

CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 477,65 (M+H); tiempo de retención = 3,27 minutos.



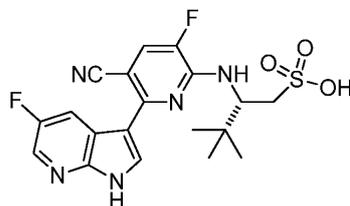
25 (S)-2-((5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (30)

CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) m/z 435,46 (M+H); tiempo de retención = 2,80 minutos.



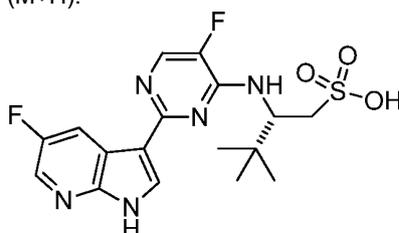
30 (S)-5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo (24)

El alcohol, 24, se sintetizó de una manera similar al compuesto 32 utilizando el mismo procedimiento de desprotección, partiendo del compuesto 98a: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 19,5$ Hz, 9H).



5 Ácido (S)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (25)

10 A una solución de ácido (S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico, 101a, (0,12 g, 0,21 mmol) en CH_3CN (5 ml) se le añadió HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas en un vial a presión y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía de HPLC preparativa (CH_3CN al 10-80 %/agua, TFA al 0,5 %, 15 min) para dar 42 mg del producto deseado en forma de un sólido blanquecino: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 3H), 1,10 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) m/z 449,22 (M+H).



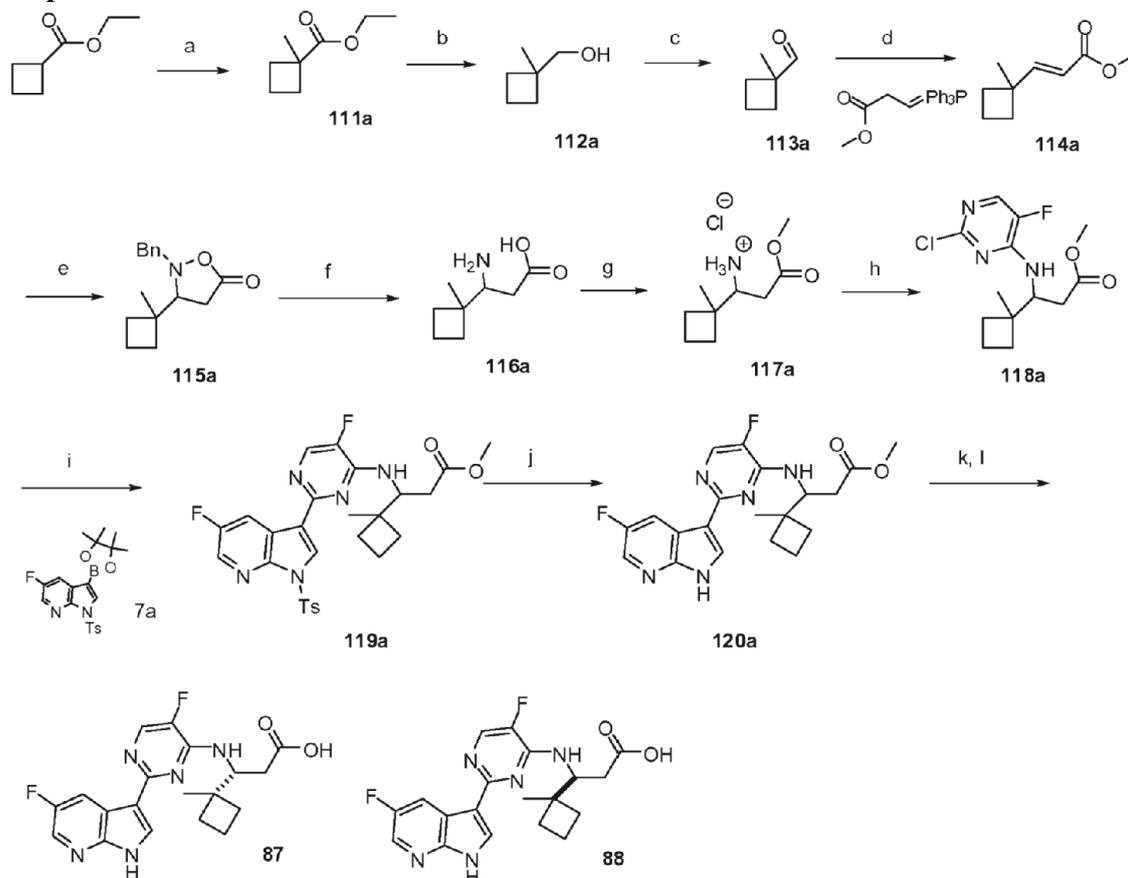
20 Ácido (S)-2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (11)

El ácido sulfónico, 11, se sintetizó de una manera similar al compuesto 30, usando el compuesto 57a: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,10 (d, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) m/z 412,19 (M+H); Tiempo de retención = 1,91 minutos.

25

Preparación de Compuestos 62, 87 y 88

Esquema sintético 17



(a) LDA, MeI, THF; (b) LiAlH₄, éter; (c) PCC, CH₂Cl₂; (d) 2-(trifenilfosforanilideno)acetato, CH₂Cl₂; (e) *N*-bencilhidroxilamina-HCl, CH₂Cl₂; (f) H₂, Pd/C, MeOH; (g) AcCl, MeOH, temperatura de reflujo; (h) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, Et₃N, EtOH, THF, 55 °C; (i) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo-[2,3-*b*]piridina, 7a, Pd₂(dba)₃, XPhos, K₃PO₄, 2-MeTHF, H₂O, 115 °C; (j) HCl, dioxano, acetonitrilo, 65 °C; (k) LiOH, THF, H₂O, 50 °C.

Formación de 1-metilciclobutanocarboxilato de etilo (111a)

Una solución de ciclobutanocarboxilato de etilo (20,0 g, 156,0 mmol) en THF (160 ml) se añadió gota a gota a una solución fría (-78 °C) de LDA (164 mmol de una solución 2 M) en THF (40 ml). La solución se calentó a 0 °C y después se enfrió de nuevo a -40 °C antes de la adición de yodometano (10,2 ml, 163,8 mmol). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se añadió éter. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N, después se secaron sobre MgSO₄. El producto se purificó mediante destilación: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 4,20 - 4,05 (m, 2H), 2,57 - 2,33 (m, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (tt, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 3H).

Formación de (1-metilciclobutil)metanol (112a)

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (2,1 g, 59,4 mmol) en éter (150 ml) y se enfrió a 0 °C. Una solución de 1-metilciclobutanocarboxilato de etilo, 111a, (13,0 g, 91,4 mmol) en éter (60 ml) se añadió gota a gota a la suspensión de LiAlH₄. La mezcla se agitó durante 2 horas en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y los volátiles se retiraron con una corriente cuidadosa de nitrógeno para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,54 - 3,39 (m, 4H), 1,99 - 1,74 (m, 8H), 1,74 - 1,62 (m, 4H), 1,46 - 1,18 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 1,7 Hz, 6H).

Formación de 1-metilciclobutanocarbaldehído (113a) y 3-(1-metilciclobutil)acrilato de metilo (114a)

Una solución de (1-metilciclobutil)metanol, 112a, (1,00 g, 9,98 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió a una

- suspensión de PCC (2,69 g, 12,50 mmol) y Celite (2,70 g) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 horas y se filtró a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con diclorometano). Los disolventes se retiraron con una corriente de nitrógeno hasta que el volumen fue aproximadamente 20 ml. Se añadió en una porción 2-(trifenilfosforanilideno)acetato (0,98 g, 10,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se añadió una solución de Hexanos al 10 %/éter. El sólido resultante se retiró por filtración y se descartó. La solución resultante se vertió directamente sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 15,8, 1,3 Hz, 1H), 4,21- 4,00 (m, 2H), 2,12 - 1,73 (m, 7H), 1,29 - 1,17 (m, 6H).
- 5
- 10 Formación de (+/-)-2-bencil-3-(1-metilciclobutil)isoxazolidin-5-ona (115a)
- Se añadieron *N*-bencilhidroxilamina (ácido clorhídrico) (0,28 g, 1,80 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,00 mmol) a una solución de 3-(1-metilciclobutil)acrilato de metilo, 114a, (0,26 g, 1,50 mmol) en diclorometano (9,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua. Las capas se separaron con un separador de fases y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de una mezcla racémica: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,47 minutos (M+H) 246,10.
- 15
- 20 Formación de ácido (+/-)-3-amino-3-(1-metilciclobutil)propanoico (116a)
- Una solución de 2-bencil-3-(1-metilciclobutil)isoxazolidin-5-ona racémica, 115a, (0,18 g, 1,28 mmol) en MeOH (2,9 ml) se agitó durante una noche en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno en presencia de 50 mg de hidróxido de paladio. La mezcla se filtró a través de Celite y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 3,42 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1H), 2,26 (ddd, J = 27,8, 16,7, 6,5 Hz, 2H), 1,86 (dddd, J = 36,9, 26,3, 11,2, 7,6 Hz, 6H), 1,18 (s, 3H).
- 25
- Formación de 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de (+/-)-metilo (118a)
- 30 Se disolvió ácido 3-amino-3-(1-metilciclobutil)propanoico racémico, 116a, (2,3 g, 14,4 mmol) en metanol (104 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (5,6 g, 71,9 mmol) (Temp. mantenida <10 °C). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se enjuagó con tolueno para retirar los volátiles. El cloruro de 3-metoxi-1-(1-metilciclobutil)-3-oxopropan-1-aminio racémico en bruto, 117a, usó sin purificación adicional.
- 35
- El cloruro de 3-metoxi-1-(1-metilciclobutil)-3-oxopropan-1-aminio, 117a, (3,3 g, 15,9 mmol) se disolvió en una mezcla de 59 ml de THF y 6,6 ml de EtOH y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2,9 g, 18,0 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (5,1 g, 51,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,23 minutos (M+H) 302,35.
- 40
- 45 Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de (+/-)-metilo (119a)
- Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (3,31 g, 7,95 mmol), 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo racémico, 118a, (2,00 g, 6,63 mmol) y K₃PO₄ (4,22 g, 20,00 mmol) en 2-MeTHF (253 ml) y agua (56 ml) se purgó con nitrógeno durante 0,75 h. Se añadieron XPhos (0,38 g, 0,80 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,15 g, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,32 minutos (M+H) 556,44.
- 50
- 55
- Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de (+/-)-metilo (120a)
- 60 A una solución racémica de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo, 119a, (3,3 g, 5,9 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió HCl (26 ml de una solución 4 N en dioxano). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se enjuagó con acetonitrilo, después de lo cual se añadieron bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto
- 65

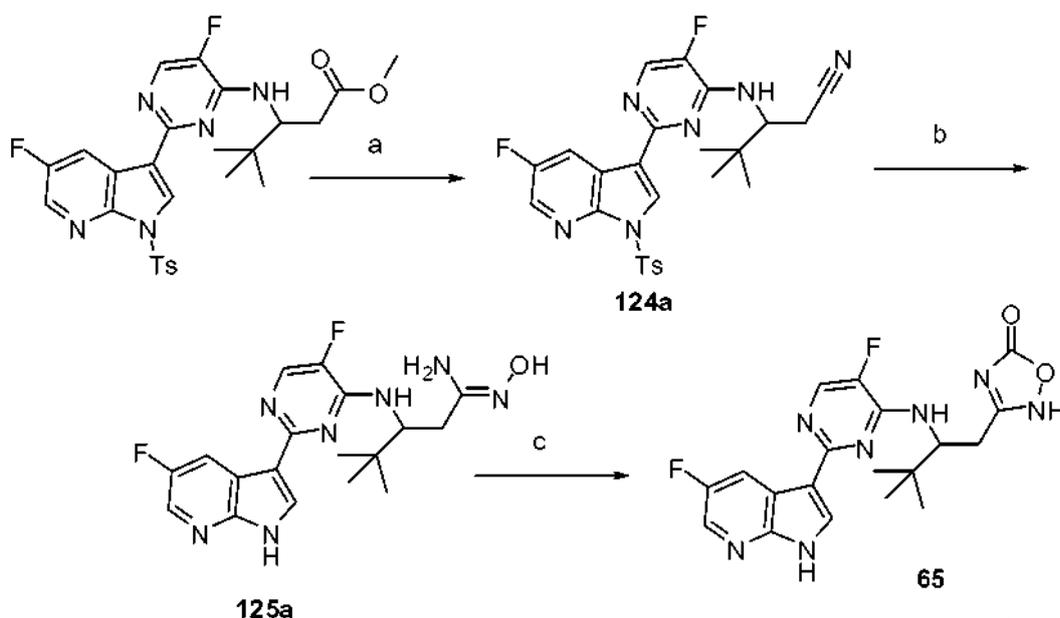
deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,34 minutos (M+H) 403,11.

Formación de ácido 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoico (87 y 88)

5 A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo (11) (1,75 g, 4,36 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LiOH acuoso 1 N (13,1 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El THF se retiró a presión reducida y después el residuo se enjuagó dos veces con hexanos. Se añadió éter y las capas se separaron (la capa de éter se descartó). El pH se ajustó a 5,5 con HCl 1 N y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se enjuagó con heptanos y se secó sobre P₂O₅ para dar el producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,17 (d, J = 60,2 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,39 - 8,05 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,81 (d, J = 48,3 Hz, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,21 (s, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,08 minutos (M+H) 388,46. La mezcla racémica se sometió a separación de SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales, 87 y 88.

Preparación del Compuesto 65

Esquema sintético 18



Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanonitrilo (124a)

25 Se suspendió cloruro de amonio (0,12 g, 2,30 mmol) en tolueno (4,5 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota AlMe₃ (1,15 ml de una solución 2 M en tolueno, 2,30 mmol). La mezcla se agitó 30 minutos y durante 30 min más a temperatura ambiente. Una solución de 3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-4,4-dimetil-pentanoato de metilo racémico (0,25 g, 0,46 mmol) en 4,5 ml tolueno se añadió y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un separador de fases. El residuo se purificó sobre gel de sílice (AE/Hex): Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,04 minutos (M+H) 511,42.

35 Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-N'-hidroxi-4,4-dimetilpentanimidamida (125a)

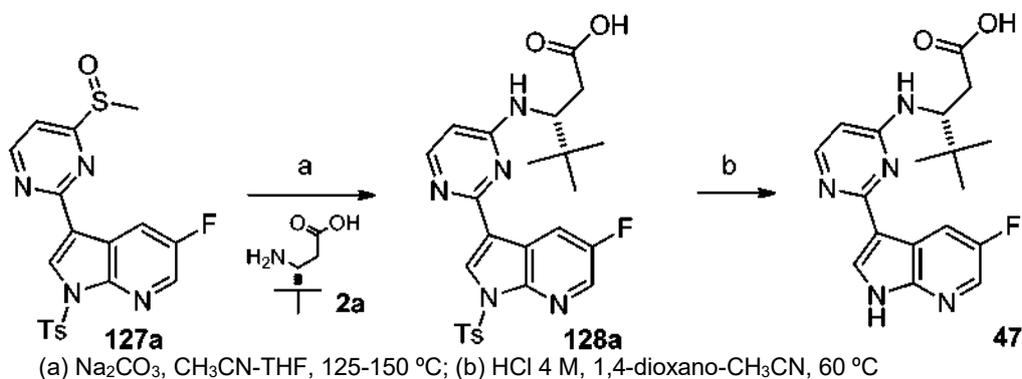
40 A una solución de 3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-4,4-dimetil-pentanonitrilo racémico, 124a, (0,059 g, 0,116 mmol) en DMSO (0,500 ml) se le añadió hidroxilamina (0,031 g, 0,470 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 140 °C durante 30 minutos. El residuo se purificó en una columna C18 (acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,58 minutos (M+H) 390,06.

Formación de (+/-)-3-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona (65)

A una solución de 3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-N'-hidroxi-4,4-dimetil-pentanamida racémica, 125a, (0,034 g, 0,087 mmol) y carbonil diimidazol (0,014 g, 0,087 mmol) en THF (1 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,260 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso y diclorometano y las capas se separaron con un separador de fases. El residuo se purificó en una columna C18 (acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar el producto final: RMN ¹H (400 MHz, Acetona) δ 11,23 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 14,8 Hz, 3H), 2,94 (dd, J = 14,4, 11,9 Hz, 2H), 1,16 (s, 8H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,58 minutos (M+H) 390,06.

Preparación del Compuesto 47

Esquema sintético 19



Ácido (R)-3-((2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (128a).

Se preparó el sulfóxido, 127a, de la misma manera que el sulfóxido, 25a, (véase Esquema sintético 4) usando 2,4-dicloropirimidina en lugar de 2-cloro-5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidina.

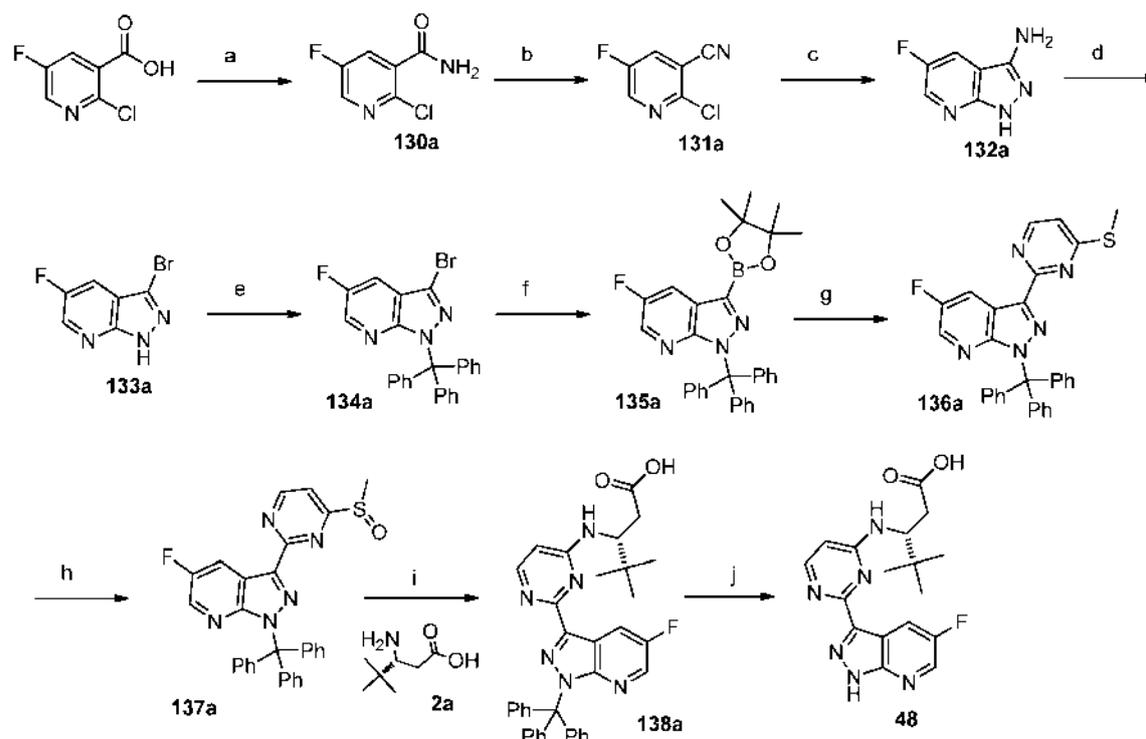
Una mezcla de 5-fluoro-3-(4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 127a, (0,052 g, 0,121 mmol) y ácido (3R)-3-amino-4,4-dimetil-pentanoico, 2a, (0,035 g, 0,242 mmol) junto con Na₂CO₃ (0,051 g, 0,483 mmol) en una mezcla de THF (0,780 ml) y acetonitrilo (0,260 ml) se calentó a 125 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. Después, la temperatura se elevó a 150 °C durante 2,5 horas más. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 2 N y se extrajo con varias porciones de EtOAc. Los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, hexanos al 0-100 %-EtOAc (con MeOH al 10 %)) proporcionó 19 mg del material deseado (rendimiento del 31 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,70 minutos (M+H) 512,00.

Ácido (R)-3-((2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (47).

A una solución de ácido (R)-3-((2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico, 128a (0,019 g, 0,037 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se le añadió HCl (0,15 ml de una solución 4 M en dioxano, 0,60 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 18 horas. Después, se añadió más cantidad de HCl (0,36 ml de una solución 4 M en dioxano) y se continuó calentando durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. La trituration con Et₂O, seguido de purificación por HPLC preparativa proporcionó 17,5 mg del producto deseado en forma de una sal de TFA: . La RMN indicó una relación 4 a 1 de atropisómeros: RMN ¹H (400 MHz, MeOD, atropisómero principal) δ 8,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 15,9, 1,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 15,9, 11,2 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 0,8 Hz, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,17 minutos (M+H) 358,02.

Preparación del Compuesto 48

Esquema sintético 20



- 5 (a) $(\text{CO})_2\text{Cl}_2$, DMF/ CH_2Cl_2 , NH_4OH ; (b) Et_3N , TFAA, CH_2Cl_2 (c) $\text{N}_2\text{H}_4\text{H}_2\text{O}$, $n\text{BuOH}$, temperatura de reflujo; (d) $t\text{BuNO}_2$, Br_3CH , 60-90 °C; (e) Ph_3CCl , K_2CO_3 , DMF; (f) KOAc, 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, DMF, 100 °C; (g) 2-cloro-4-metilsulfanil-pirimidina, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos, K_3PO_4 , 2-MeTHF, H_2O , 115 °C; (h) mCPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C; (i) Na_2CO_3 , CH_3CN -THF, 125-150 °C; (j) Et_3SiH , TFA, CH_2Cl_2 .

10

Formación de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxamida (130a)

15 A la suspensión de ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (37,0 g, 210,8 mmol) en diclorometano (555 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (56,2 g, 442,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente DMF (1,54 g, 21,08 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se retiró diclorometano a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (300 ml) y se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo. Se añadió en una porción hidróxido de amonio (28-30 %, 113,0 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min más. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 29,8 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,11 minutos, (M-H) 175,02.

25

Formación de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (131a)

30 A una suspensión de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxamida, 130a, (29,8 g, 170,4 mmol) en diclorometano (327 ml) se le añadió trietilamina (52,3 ml, 374,9 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (26,1 ml, 187,4 mmol) durante un periodo de 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla se diluyó en diclorometano (300 ml) y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (300 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 40 % al 60 %/hexanos), dando 24,7 g del producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 6,8, 3,0$ Hz, 1H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,50 minutos, (M-H) 157,06.

35

Formación de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (132a)

A la mezcla de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carbonitrilo, 131a, (29,6 g, 157,1 mmol) en n-butanol (492 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (76,4 ml, 1,6 mol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 h y se enfrió. Se retiró n-butanol a

presión reducida y se añadió agua (300 ml), dando como resultado un precipitado de color amarillo. La suspensión se filtró y se lavó dos veces con agua, seguido de un lavado con MTBE. El sólido de color amarillo se secó en un horno de vacío para dar 18 g del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,25 minutos (M+H) 152,95.

Formación de 3-bromo-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (133a)

A una mezcla de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina, 132a, (0,88 g, 5,79 mmol) en bromoformo (8,8 ml) se le añadió nitrito de *tert*-butilo (1,38 ml, 11,57 mmol). Esta mezcla se calentó a 61 °C durante 1 h y después se calentó a 90 °C durante una hora más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se retiró bromoformo a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 5-50 %/hexanos) para proporcionar 970 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,22 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,42 minutos (M+H) 216,11.

Formación de 3-bromo-5-fluoro-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (134a)

Una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina, 133a, (0,97 g, 4,49 mmol) y K₂CO₃ (1,86 g, 13,47 mmol) en DMF (9,7 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió clorodifenilmetilbenceno (1,38 g, 4,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (40 ml) y agua (30 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexanos) para proporcionar 1,68 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 - 8,38 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,16 (m, 15H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,03 minutos (M+H) 459,46.

Formación de 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (135a)

Una solución de 3-bromo-5-fluoro-1-tritil-pirazolo[3,4-*b*]piridina, 134a (3,43 g, 7,48 mmol), KOAc (2,20 g, 22,45 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,85 g, 11,23 mmol) en DMF (50 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 40 min. A la mezcla se le añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (0,610 g, 0,748 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado resultante se le añadieron éter y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4,0 g de producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (nota, el producto se descompone si la purificación se intenta mediante cromatografía de gel de sílice).

Formación de 5-fluoro-3-(4-(metiltio)pirimidin-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (136a)

Una solución de 2-cloro-4-metilsulfanil-pirimidina (0,25 g, 1,56 mmol), K₃PO₄ (0,99 g, 4,67 mmol) y 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina, 135a, (0,87 g, 1,71 mmol) en agua (1 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (9 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Después, se añadió Pd₂(dba)₃ (0,04 g, 0,05 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 2-3 minutos más. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante una noche. Después de separar las capas, la fase orgánica se lavó con agua. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter y MeTHF. Se filtró a través de un cartucho PSA con una mezcla de MeOH/diclorometano para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco: Gradiente de CLEM 60-98 %, ácido fórmico al 0,1 %, 7 min, C4/ACN, Tiempo de retención = 2,68 min (M+Na) 526,1.

Formación de 5-fluoro-3-(4-(metilsulfmil)pirimidin-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (137a)

A una mezcla fría (0 °C) de 5-fluoro-3-(4-(metiltio)pirimidin-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina, 135a, (0,70 g, 1,38 mmol) en diclorometano (10,4 ml) se le añadió mCPBA (0,43 g, 1,93 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaOH 2 N y salmuera. La fase orgánica se secó con salmuera sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró dos veces con CH₃CN para proporcionar 660 mg del producto deseado, que se usó sin purificación adicional: Gradiente de CLEM 60-98 %, ácido fórmico al 0,1 %, 7 min, C4/ACN, Tiempo de retención = 2,68 minutos (M+H) 520.

Ácido (R)-3-((2-(5-fluoro-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (138a).

Una suspensión agitada de 5-fluoro-3-(4-(metilsulfnil)pirimidin-2-il)-1-tritil-1H-indazol, 137a, (0,09 g, 0,18 mmol), ácido (3R)-3-amino-4,4-dimetil-pentanoico (0,05 g, 0,36 mmol) y Na₂CO₃ (0,76 g, 0,72 mmol) en acetonitrilo (0,62 ml) y 2-MeTHF (0,31 ml) se calentó a 125 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se neutralizó con HCl (0,72 ml de una solución 2 M, 1,42 mmol) y el producto se extrajo con varias porciones de EtOAc y CH₂Cl₂. La evaporación de las fases orgánicas combinadas proporcionó 109 mg del producto en bruto deseado, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional: Gradiente de

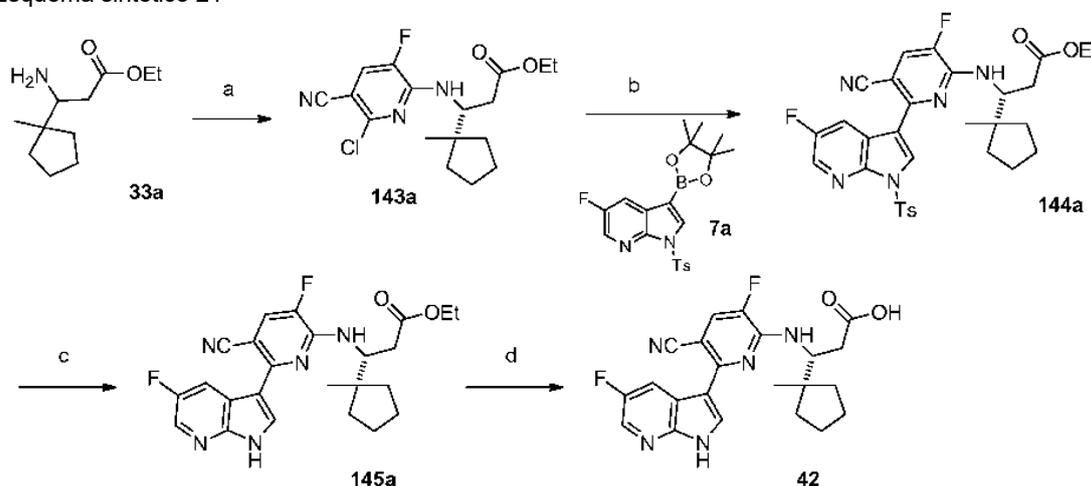
CLEM 10-90 %, ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,08 minutos (M+H) 601,05.

Ácido (R)-3-((2-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (48)

A una solución de ácido (R)-3-((2-(5-fluoro-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico en bruto, 138a, (0,11 g, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió trietilsilano (0,15 ml, 0,94 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (0,15 ml, 1,95 mmol). Después de agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 5 °C durante una noche (refrigerador). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante 5 horas más. La solución se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. La trituración con Et₂O, seguido de purificación de HPLC preparativa proporcionó 15 mg del producto deseado en forma de la sal de TFA. La RMN ¹H indicó una mezcla 3 a 1 de atropisómeros: RMN ¹H (400 MHz, MeOD, isómero principal) δ 8,63 - 8,45 (m, 2H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 15,4, 2,4 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 15,9, 10,7 Hz, 2H), 0,98 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,12 minutos (M+H) 359,02.

Preparación del Compuesto 42

Esquema sintético 21



(a) 2-cloro-5,6-difluoropiridin-3-carbonitrilo, Et₃N, THF, EtOH; (b) 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-metil THF, H₂O, 130 °C; c) NaOMe, THF; d) LiOH, THF, H₂O.

Formación de 3-(6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de (R)-etilo (143a)

A una solución de 3-amino-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, 33a, (0,40 g, 2,01 mmol) y 2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (0,46 g, 2,41 mmol) en THF (20 ml) se le añadió trietilamina (0,67 ml, 4,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en un tubo a presión durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado resultante se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 25 %/Hexanos) para proporcionar 380 mg del producto deseado en forma de una mezcla racémica: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,68 (td, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,68 (dd, J = 14,8, 3,7 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 14,8, 9,3 Hz, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 4H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 1,35 - 1,26 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,81 minutos (M+H) 354,98. La mezcla racémica se sometió a separación de SFC quiral para dar los enantiómeros individuales, 143a y 143b. El enantiómero (R), 143a, se recogió para la siguiente etapa sintética.

Formación de 3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de (R)-etilo (144a)

Una solución de 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (0,155 g, 0,373 mmol), 3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoro-2-piridil)amino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, 143a, (0,120 g, 0,339 mmol) y K₃PO₄ (0,288 g, 1,357 mmol) en 2-metil THF (10,0 ml) y H₂O (0,24 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió X-phos (0,020 g, 0,041 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C en un tubo a presión durante 45 minutos. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 30 %/Hexanos) para proporcionar 150 mg del producto deseado:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,44 (dt, *J* = 15,3, 7,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,38 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,89 (td, *J* = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 2,74 (dd, *J* = 15,1, 3,5 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J* = 15,1, 10,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,61 (ddt, *J* = 32,0, 20,7, 7,7 Hz, 7H), 1,49 - 1,30 (m, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 3H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,22 min; (M+H) 608,29.

Formación de 3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de (R)-metilo (145a)

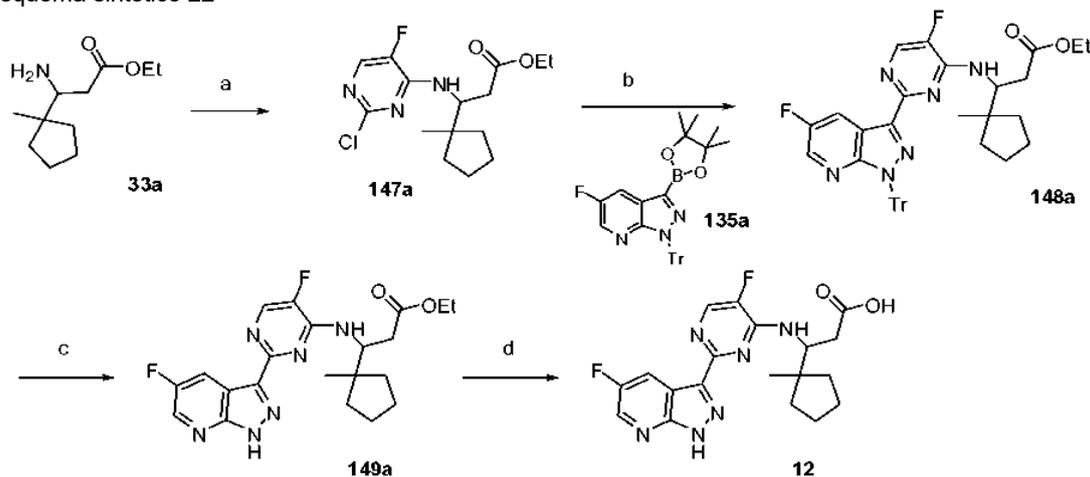
10 A una solución de 3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, 144a, (0,150 g, 0,247 mmol) en THF (20 ml) se le añadió metóxido sódico (0,053 ml de una solución al 25 % p en MeOH, 0,247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante
15 cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 40 %/Hexanos) para proporcionar 90 mg del producto deseado en forma de una mezcla de ésteres de etilo y metilo. La mezcla se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H), 8,65 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (td, *J* = 9,8, 3,5 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,80 (dt, *J* = 15,8, 7,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 14,9, 9,8 Hz, 1H), 1,80 - 1,57 (m, 7H), 1,43 (ddd, *J* = 24,5, 14,1, 6,0 Hz, 3H), 1,08 (s, 3H); Gradiente de CLEM
20 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,60 minutos (M+H) 440,26.

Formación de ácido (R)-3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoico (42)

25 A una solución de 3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de metilo racémico, 145a, (0,090 g, 0,204 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (0,035 g, 0,819 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. La fase orgánica se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC adecuadas se extrajeron con EtOAc, y el disolvente se retiró a presión reducida: RMN ¹H
30 (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (cd, *J* = 15,9, 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (dd, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 1,36 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,21 minutos (M+H) 426,25.

35 Preparación de Compuestos 5, 6 y 12

Esquema sintético 22



40 (a) Et₃N, THF, EtOH; (b) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 135a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-metil THF, H₂O, 135 °C; (c) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂; (d) LiOH, THF, H₂O.

Formación de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de (+/-)-etilo (147a)

45 A una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,184 g, 1,100 mmol) y 3-amino-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, 33a, (0,199 g, 1,000 mmol) en THF (10 ml) y etanol (1 ml) se le añadió trietilamina (0,307 ml, 2,200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 25 %/Hexanos) para proporcionar 180 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,74 - 4,54 (m, 1H), 4,08 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (dd, *J* = 14,8, 3,7 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 14,8, 9,3 Hz, 1H), 1,69

(dd, $J = 12,8, 8,8$ Hz, 4H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 3H), 1,00 (s, 3H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,54 minutos (M+H) 330,17.

- 5 Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1- metilciclopentil)-propanoato de (+/-)-etilo (148a)

Una solución de K_3PO_4 (0,464 g, 2,183 mmol), 3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, 147a, (0,180 g, 0,546 mmol) y 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1- tritil-pirazolo[3,4-b]piridina, 135a, (303,4 mg, 0,6004 mmol) en 2-Metil THF (3,240 ml) y H_2O (0,360 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió X-phos (0,031 g, 0,066 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,013 g, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 135 °C en un tubo a presión durante 1 hora. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 30 %/Hexanos) para proporcionar 240 mg del producto deseado: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,27 (dd, $J = 11,0, 5,0$ Hz, 15H), 5,38 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,89 (dd, $J = 9,7, 6,0$ Hz, 1H), 3,99 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,73 (dd, $J = 14,7, 3,8$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 14,8, 9,4$ Hz, 1H), 1,68 (dd, $J = 12,0, 6,6$ Hz, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 4H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,30 (dt, $J = 14,3, 7,2$ Hz, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 4H). Gradiente de CLEM 60-98 %, ácido fórmico, 7 minutos, C18/can, Tiempo de retención = 3,24 minutos (M+H) 672,85.

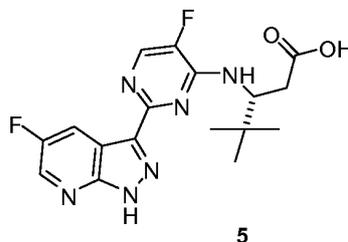
- 20 Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)-propanoato de (+/-)-etilo (149a)

A una solución de 3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tritil-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, 148a, (0,240 g, 0,357 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilsilano (0,285 ml, 1,784 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (0,275 ml, 3,567 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,80 (s, 2H), 8,59 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 8,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,09 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,97- 2,59 (m, 2H), 1,70 (dd, $J = 27,7, 13,9$ Hz, 6H), 1,57 - 1,33 (m, 2H), 1,16 (dd, $J = 18,1, 11,1$ Hz, 6H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,97 minutos (M+H) 431,24.

- 35 Formación de ácido (+/-)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)-propanoico (12)

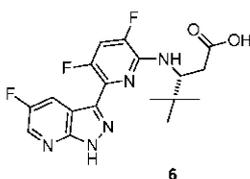
A una solución de 3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, 149a, (0,110 g, 0,256 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de hidrato de hidróxido de litio (0,043 g, 1,022 mmol) en H_2O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la fase acuosa restante se usó directamente en la purificación por HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC resultantes se extrajeron con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado: RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,78 (cd, $J = 15,9, 6,6$ Hz, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (dd, $J = 11,8, 6,0$ Hz, 1H), 1,36 (dt, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 1H), 1,11 (s, 3H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,37 min, (M-H) 403,22.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto 12:



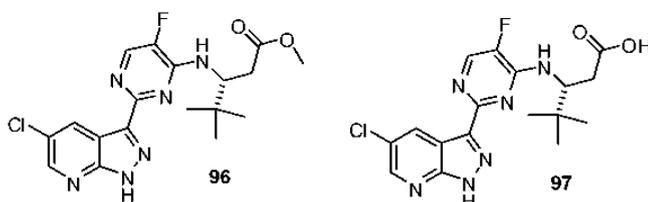
- 50 Ácido (R)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (5)

55 El compuesto 5 se sintetizó de una manera similar al compuesto 12, partiendo del compuesto 6a: RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,19 (d, $J = 20,0$ Hz, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,70 min, (M-H) 393,32.



Ácido (R)-3-((3,5-difluoro-6-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (6)

El compuesto 6 se sintetizó de una manera similar al compuesto 12, utilizando 3-((6-bromo-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (R)-etilo como intermedio para el acoplamiento de Suzuki. Se preparó 3-((6-bromo-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (R)-etilo de la misma manera que el intermedio, 143a, utilizando 2-bromo-3,5,6-trifluoropiridina como material de partida en lugar de 2-cloro-5,6-difluoropiridin-3-carbonitrilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,06 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 13,3, 8,7 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,92 min, (M-H) 394,19.

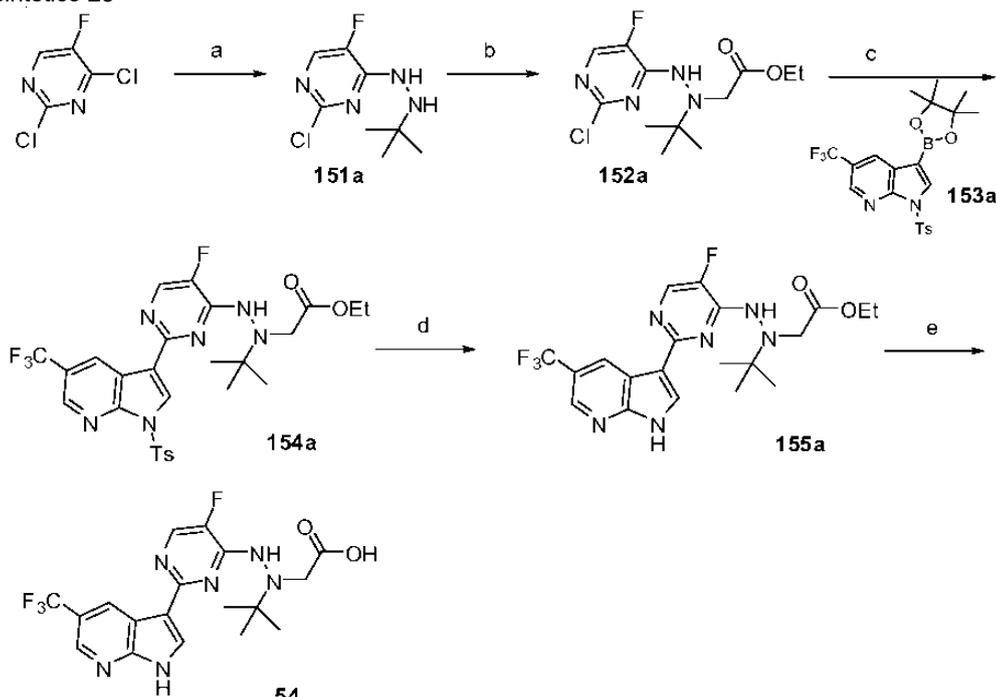


Ácido (R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (97) y éster metílico (96)

Los compuestos 96 y 97 se sintetizaron de una manera similar que el compuesto 12, partiendo del compuesto 6a: RMN ¹H (300 MHz, MeOD) para el Compuesto 97: δ 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 16,5, 2,9 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 16,4, 10,7 Hz, 1H), 1,10 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,79 min, (M-H) 407,37.

Preparación de Compuestos 54, 56 y 53

Esquema sintético 23



(a) *tert*-butilhidrazina-HCl, Et₃N, THF, EtOH; (b) acetato de 2-bromoetilo, K₂CO₃, CH₃CN; (c) 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 153a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, THF,

H₂O; (d) TBAF/THF; (e) LiOH, H₂O, THF.

Formación de 4-(2-*terc*-butilhidrazinil)-2-cloro-5-fluoropirimidina (151a)

5 A una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,84 g, 11,00 mmol) y clorhidrato de *terc*-butilhidrazina (1,25 g, 10,00 mmol) en THF (50 ml) y EtOH (5 ml) se le añadió trietilamina (4,18 ml, 30,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar la sal de HCl de trietilamina y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 1,7 g del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,19 minutos (M+H) 218,81.

Formación de 2-(1-*terc*-butil-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)hidrazinil)etanoato de etilo (152a)

15 A una suspensión de 4-(2-*terc*-butilhidrazinil)-2-cloro-5-fluoropirimidina, 151a, (1,50 g, 6,86 mmol) en acetonitrilo (68 ml) se le añadió acetato de 2-bromoetilo (0,84 ml, 7,55 mmol) y K₂CO₃ (2,28 g, 16,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó en EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 30 %/Hexanos) para proporcionar 1 g del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,16 (dt, *J* = 7,1, 5,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 3H), 1,20 (s, 9H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,69 minutos (M+H) 305,09.

Formación de 2-(1-*terc*-butil-2-(5-fluoro-2-(1-tosil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)etanoato de etilo (154a)

25 El éster de boronato, 153a, se preparó de la misma manera que el éster de boronato, 7a, (véase Esquema sintético 4) usando 3-bromo-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar de 3-bromo-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

30 Una solución de 1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 153a, (0,551 g, 1,181 mmol), 2-(1-*terc*-butil-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)hidrazinil)etanoato de etilo, 152a, (0,300 g, 0,984 mmol) y K₃PO₄ (0,627 g, 2,953 mmol) en 2-MetilTHF (26 ml) y H₂O (5 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió X-phos (0,056 g, 0,118 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,022 g, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 75 minutos. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se filtró a través de un lecho de celite, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 30 %/Hexanos) para proporcionar 540 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,49 (s, 1H), 8,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 21,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,18 minutos (M+H) 609,37.

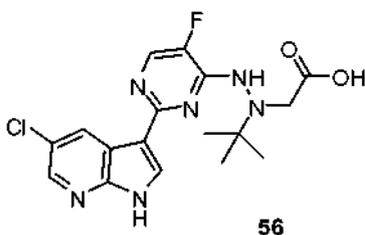
40 Formación de 2-(1-(*terc*-butil)-2-(5-fluoro-2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)acetato de etilo (155a)

45 A una solución de 2-(1-*terc*-butil-2-(5-fluoro-2-(1-tosil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)etanoato de etilo, 154a, (0,54 g, 0,89 mmol) en THF (20 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,78 ml de una solución 1 M, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 70 %/Hexanos) para proporcionar 300 mg del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 3,8, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,20 - 4,04 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 9H), 1,19 (dt, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 3H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,93 min, (M-H) 455,43.

55 Formación de ácido 2-(1-(*terc*-butil)-2-(5-fluoro-2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)acético (54)

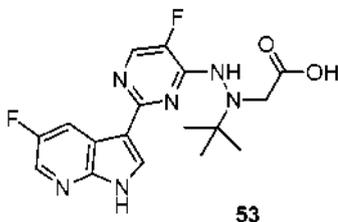
60 A una solución de 2-[*terc*-butil-[[5-fluoro-2-[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]amino]acetato de etilo, 155a, (0,200 g, 0,440 mmol) en THF (40 ml) se le añadió una solución de hidrato de hidróxido de litio (0,074 g, 1,760 mmol) en H₂O (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el THF. La fase acuosa restante se diluyó a 8 ml y la solución se usó directamente en una HPLC preparativa. El producto precipitó cuando la fracción se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido se filtró y se secó en un desecador con P₂O₅ para proporcionar 120 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,97 - 3,70 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 1,18 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,92 min, (M+H) 427,40.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto 54:



- 5 Formación de sal de TFA (ácido trifluoroacético) del ácido 2-(1-(tert-butil)-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)hidrazinil)acético (56)

10 RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,19 (d, J = 20,0 Hz, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,70 min, (M-H) 393,32.

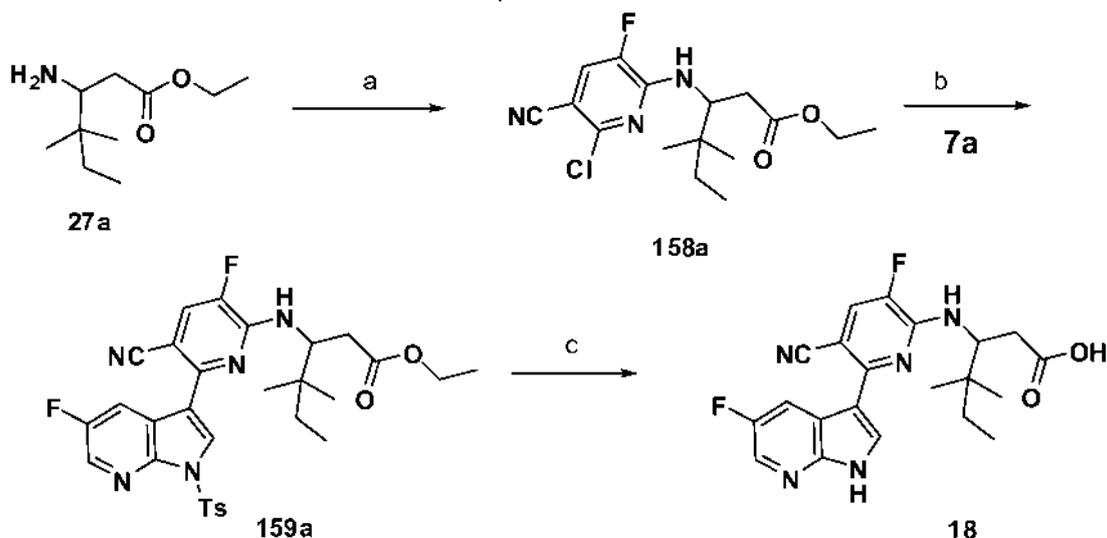


15 Formación de sal de TFA del ácido 2-(1-(tert-butil)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)acético (53)

RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,40 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 1,20 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,50 min, (M-H) 377,42.

- 20 Preparación de Compuestos 7, 8 y 18

Esquema sintético 24



- 25 (a) 2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbonitrilo, Et₃N, acetonitrilo; (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, Pd₂(dba)₃, X-Phos, K₃PO₄, 2-MeTHF, H₂O, 125 °C; (c) LiOH, THF, H₂O

Formación de 3-[(6-cloro-5-ciano-3-fluoro-2-piridil)amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo (158a)

- 30 Una solución de 3-amino-4,4-dimetil-hexanoato de etilo, 27a, (0,24 g, 1,28 mmol), 2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbonitrilo (0,29 g, 1,53 mmol) y Et₃N (0,43 ml, 3,07 mmol) en acetonitrilo (4,8 ml) se

agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 10-40 %/Hexanos) para proporcionar 205 mg de 3-[(6-cloro-5-ciano-3-fluoro-2-piridil)amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo; Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,75 minutos (M+H) 342,04.

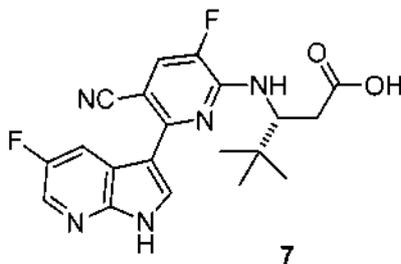
5 Formación de 3-[[5-ciano-3-fluoro-6-[5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-piridil]amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo (159a)

10 Una solución de 3-[(6-cloro-5-ciano-3-fluoro-2-piridil)amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo, 158a, (0,21 g, 0,600 mmol), 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (0,30 g, 0,72 mmol) y K₃PO₄ (0,51 g, 2,40 mmol) en 2-metil THF (20,5 ml) y H₂O (2,7 ml) se desgasificó durante 45 minutos y se trató con X-phos (0,03 g, 0,07 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,01 g, 0,02 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 125 °C durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase acuosa se retiró y la fase orgánica se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hexanos) para proporcionar 270 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 4,92 (td, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 14,9, 3,5 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 12,6, 8,2 Hz, 1H), 2,40 (s, J = 4,7 Hz, 3H), 1,36 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 8,8 Hz, 6H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,86 minutos (M+H) 596,02.

15 Formación de ácido 3-[[5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-piridil]amino]-4,4-dimetil-hexanoico (18)

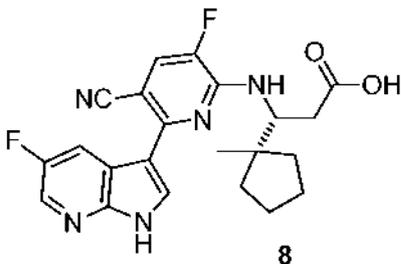
25 Se disolvió 3-[[5-ciano-3-fluoro-6-[5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-piridil]amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo, 159a, (0,27 g, 0,45 mmol) en THF (7 ml) y se trató con LiOH (4,50 ml de una solución 1 M, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se llevó a pH neutro mediante la adición de HCl 1 N, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se concentró al vacío para proporcionar 77 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 12,12 (s, 1H), 8,75 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,80 (t, J = 18,7 Hz, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,14 minutos (M+H) 414,31.

35 Los siguientes compuestos pueden prepararse de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto 18:



40 Formación de ácido (R)-3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico (7)

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 15,2, 2,5 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 15,0, 11,0 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,0 minutos (M+H) 400,39.



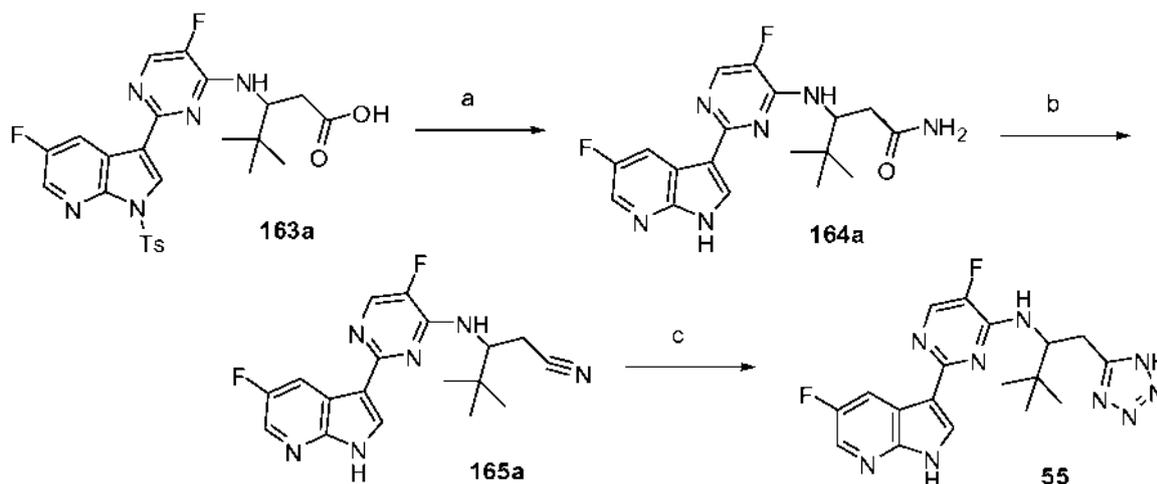
45 Formación de ácido (R)-3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metil-ciclopentil)propanoico (8)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,70 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 9,6, 2,6$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,83 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 1,92 - 1,37 (m, 8H), 1,32 - 1,24 (m, 1H), 1,20 - 1,06 (m, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,27 minutos (M+H) 426,31.

5

Preparación del Compuesto 55

Esquema sintético 25



10

(a) (i) NH_3 , HBTU, THF, (ii) LiOH 2 N, MeOH; (b) TFAA, piridina; (c) Bu_3SnN_3 , dioxano, 130 °C;

Formación de (+/-)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanamida (164a)

15

A una solución de ácido 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico racémico, 163a, (0,50 g, 0,94 mmol) en 15 ml de THF se le añadió HBTU (0,36 g, 0,95 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos y después se burbujeó a través gas de amoníaco durante 5 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 12 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se redisolvió en 20 ml de MeOH y se trató con 3 ml de LiOH 2 N. La reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 250 mg del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,78 minutos (M+H) 375,45.

20

Formación de (+/-)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanonitrilo (165a)

25

Una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetil-pentanamida racémica, 164a, (0,250 g, 0,668 mmol) en piridina se enfrió a 0 °C y se trató con anhídrido del ácido trifluoroacético (0,278 ml, 2,003 mmol). Después de 2 horas a 0 °C, la reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 150 mg del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,41 minutos (M+H) 357,47.

30

Formación de (+/-)-N-(3,3-dimetil-1-(2H-tetrazol-5-il)butan-2-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (55)

35

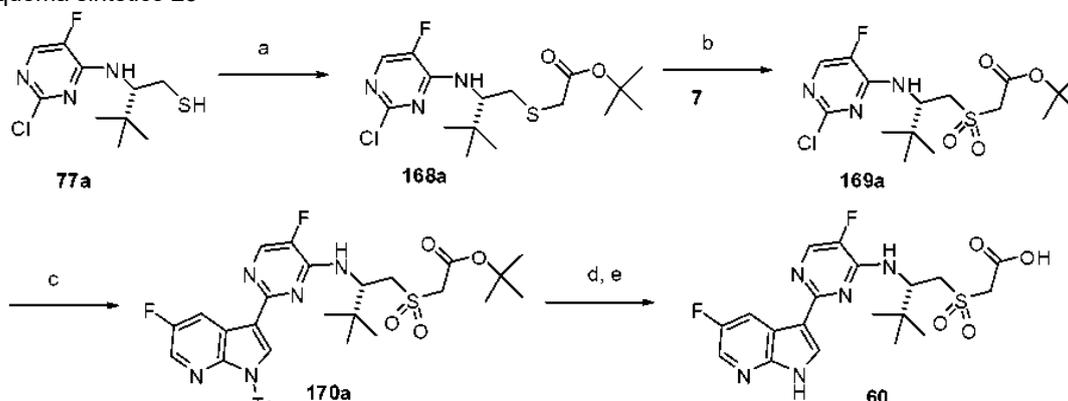
A una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanonitrilo racémico, 165a, (0,150 g, 0,420 mmol) en 10 ml de dioxano se le añadió azido-tributilestanano (0,221 g, 0,668 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 12 horas. Después de la refrigeración, la reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 48 mg del producto deseado: RMN ^1H (300,0 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,23 (s, H), 8,49 (d, $J = 9,6$ Hz, H), 8,26 - 8,05 (m, H), 4,03 (d, $J = 7,1$ Hz, H), 3,48 - 3,35 (m, H), 3,17 (s, H), 2,50 (s, H), 1,99 (s, H), 1,13 (dt, $J = 25,1, 8,0$ Hz, H), 1,01 (s, H), 0,96 (s, H) y 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, H) ppm; Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,94 minutos (M+H) 400,46.

40

45

Preparación de los Compuestos 60 y 61

Esquema sintético 26



- 5 (a) bromoacetato de *tert*-butilo, K_2CO_3 , acetona; (b) Oxona, agua, MeOH; (c) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 7, K_3PO_4 X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-Me THF, agua, 120 °C; (d) NaOMe al 25 %, MeOH; (e) TFA, CH_2Cl_2 , 50 °C.

Formación de 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-butiltio)etanoato de (*S*)-*tert*-butilo (168a)

10 A una suspensión en agitación de (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-tiol, 77a, (1,50 g, 5,69 mmol) y K_2CO_3 (2,36 g, 17,06 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió bromoacetato de *tert*-butilo (1,26 ml, 8,53 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetona y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar 1,6 g del producto deseado en forma de un sólido blanquecino: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,81 minutos (M+H) 378,06.

Formación de 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutil-sulfonil)etanoato de (*S*)-*tert*-butilo (169a)

20 Se añadió Oxona (5,37 g, 8,73 mmol) a una solución de 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-butiltio)etanoato de (*S*)-*tert*-butilo, 168a, (1,10 g, 2,91 mmol) en metanol (50 ml) y agua (20 ml) y la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para dar un residuo de color blanco que se disolvió en agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 750 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,29 minutos (M+H) 410,19.

Formación de 2-(2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfonil)etanoato de (*S*)-*tert*-butilo (170a)

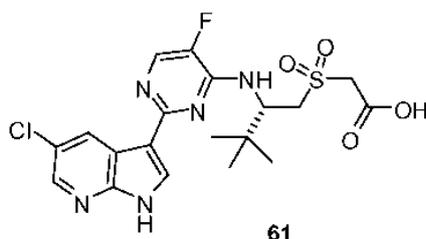
30 Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 7a, (0,76 g, 1,83 mmol), 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutil-sulfonil)etanoato de (*S*)-*tert*-butilo, 169a, (0,75 g, 1,83 mmol) y K_3PO_4 (0,93 g, 4,39 mmol) en 2-metil THF (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,06 g, 0,12 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,03 g, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C en un vial a presión durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar 1,0 g del producto deseado en forma de un sólido espumoso: Gradiente de CLEM ACN al 60-98 %/agua, ácido fórmico al 0,9 %, 7 minutos, C4, Tiempo de retención = 2,39 minutos (M+H) 564,34.

Formación de ácido (*S*)-2-(2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfonil)etanoico (60)

45 A una solución de 2-(2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfonil)etanoato de (*S*)-*tert*-butilo, 170a, (1,00 g, 1,50 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaOMe (1,30 ml de una solución al 25 % en MeOH, 1,45 mmol). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 0,50 g del intermedio de éster destosilado en forma de un sólido de color blanco.

El éster (0,50 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y la solución se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-15 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 204 mg del producto deseado, 60, en forma de un sólido de color blanco: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,01 minutos (M+H) 454,21.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de la misma manera usando el procedimiento descrito anteriormente:

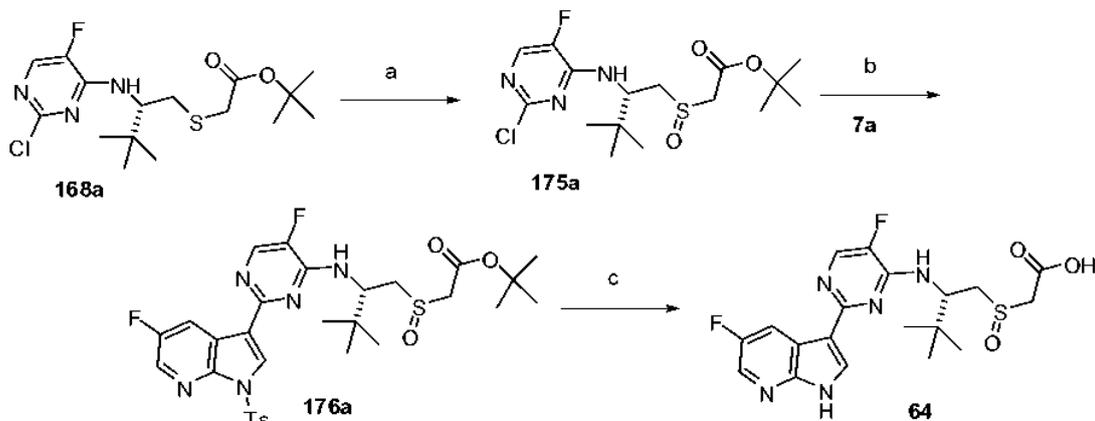


Ácido (S)-2-(2-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoico (61)

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (s, 1H), 8,29 - 8,14 (m, 2H), 8,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,21 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 30,0, 14,5 Hz, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 1H), 1,10 (s, 9H); Gradiente de CLEM ACN al 60-98 %/agua, ácido fórmico al 0,9 %, 7 minutos, C4, Tiempo de retención = 2,23 minutos (M+H) 470,14.

Preparación del Compuesto 64

Esquema sintético 28



(a) Oxona, MeOH; (b) 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, K₃PO₄ X-Phos, Pd₂(dba)₃, 2-Me THF, agua, 120 °C; (c) NaOMe, MeOH, THF.

Formación de ((S)-2(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoato de terc-butilo (175a)

Se añadió Oxona (1,04 g, 1,69 mmol) a una solución en agitación de 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-butiltio)etanoato de (S)-terc-butilo, 168a, (0,53 g, 1,41 mmol) en metanol (20 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución se concentró para dar un residuo de color blanco, que se disolvió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar 540 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,05 minutos (M+H) 394,28.

2-((S)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoato de terc-butilo (176a)

Una solución de 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (0,66 g, 1,58 mmol), ((S)-2(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoato de terc-butilo, 175a, (0,50 g, 1,27 mmol) y K₃PO₄ (0,65 g, 3,05 mmol) en 2-metil THF (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,04 g, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,02 g, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C en un vial a presión durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa

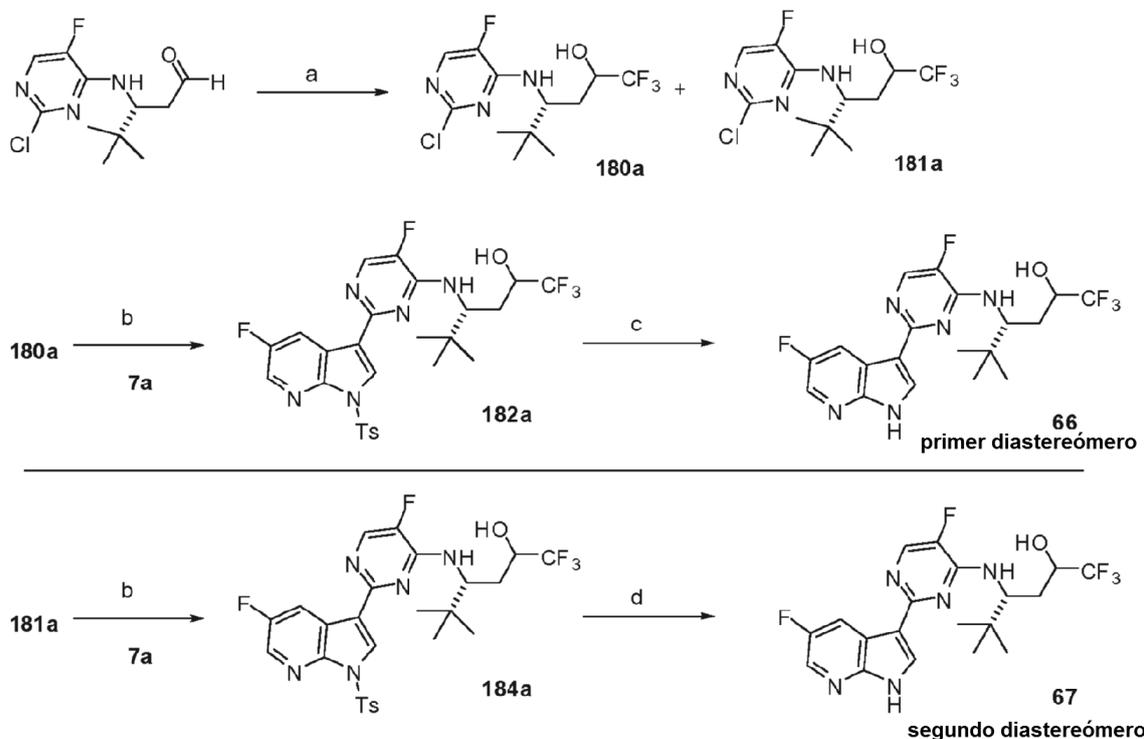
orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar 450 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,91 minutos (M+H) 648,40.

5 Ácido 2-((S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)ethanoico (64)

10 A una solución de 2-((S)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoato de terc-butilo, 176a, (0,42 g, 0,64 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaOMe (0,21 ml de una solución al 25 % en MeOH, 0,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-15 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 36 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,60 - 8,52 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 5,16 (m, 2H), 4,00 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 13,9, 1H), 1,12 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,93 minutos (M+H) 438,25.

20 Preparación de Compuestos 66, 67, 72 y 73

Esquema sintético 29



25 (a) i. TMS-CF₃, CsF, THF, ii. TFA, CH₂Cl₂; (b) 5-fluoro-1-(-p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 120 °C; (c) NaOMe, THF; (d) TBAF, THF.

Formación de (4R)-4-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhexan-2-ol (180a) y (181a)

30 A una solución de (3R)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-4,4-dimetil-pentanal (0,212 g, 0,817 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (1,96 ml, 0,980 mmol) en THF (20 ml) se le añadió fluoruro de cesio (0,001 g, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en salmuera y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 190 mg del alcohol sililado. Este intermedio se diluyó con diclorometano (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 60 %/Hexanos) para proporcionar 60 mg del diastereómero 180a y 100 mg del diastereómero 181a. Cada diastereómero se recogió por separado a través de la secuencia sintética restante.

Diastereómero, 180a: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (dd, *J* = 43,4, 2,6 Hz, 1H), 5,10 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 15,8, 5,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 2,05 (ddd, *J* = 13,7, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 1,64 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,05 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,18 minutos (M+H) 330,42.

5 Diastereómero, 181a: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (*d*, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,30 (*d*, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 2,19 (ddd, *J* = 28,7, 15,3, 13,4 Hz, 1H), 1,74 - 1,59 (m, 1H), 1,04 (s, 9H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,26 minutos (M+H) 330,42.

10 Formación de (4R)-1,1,1-trifluoro-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexan-2-ol (182a)

15 Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolol[2,3-*b*]piridina (0,091 g, 0,218 mmol), 7a, (4R)-4-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-1,1,1-trifluoro-5,5-dimetil-hexan-2-ol, 180a, (0,060 g, 0,182 mmol) y K₃PO₄ (0,116 g, 0,546 mmol) en 2-metil THF (5 ml) y H₂O (1,5 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió X-phos (0,010 g, 0,022 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,004 g, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en un tubo a presión durante 2 horas. La fase acuosa se retiró. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 40 %/Hexanos) para proporcionar 60 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 8,24 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,16 (*d*, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,00 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,44 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (dt, *J* = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 1,66 (dd, *J* = 23,0, 9,3 Hz, 1H), 1,07 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 9H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,02 min; (M+H) 584,41.

25 El segundo alcohol diastereomérico, 181a, también se hizo reaccionar de la misma manera para producir el producto de Suzuki diastereomérico. 184a: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (dt, *J* = 11,5, 5,7 Hz, 1H), 8,30 (*d*, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 4,61 (*d*, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,09 (*d*, *J* = 10,8 Hz, 9H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,02 minutos (M+H) 584,44.

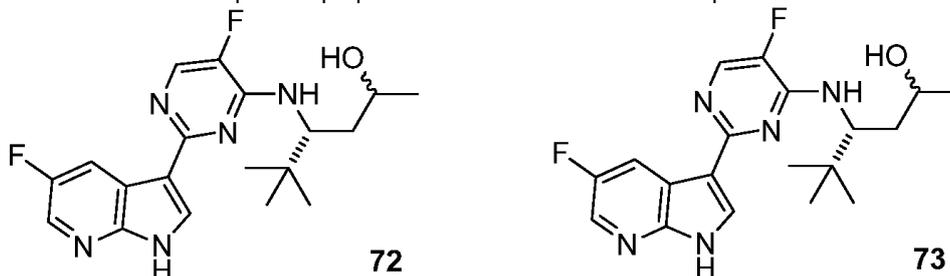
30 Formación de (4R)-1,1,1-trifluoro-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexan-2-ol (66 y 67)

35 A una solución de (4R)-1,1,1-trifluoro-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexan-2-ol, 182a, (0,053 g, 0,091 mmol) se le añadió NaOMe (0,019 g de una solución al 25 % en MeOH, 0,091 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 26 mg del producto deseado, 66: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (*d*, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,99 (*d*, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,84 (*d*, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,62 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,42 minutos (M+H) 430,44.

45 El segundo producto diastereomérico, 67, se preparó mediante la retirada del grupo protector de tosilo en el intermedio, 184a, usando el siguiente procedimiento:

50 A una solución de (4R)-1,1,1-trifluoro-4-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolol[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-5,5-dimetil-hexan-2-ol, 184a, (0,060 g, 0,103 mmol) en THF (5 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,411 ml de una solución 1 M, 0,412 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 50 %/Hexanos) para proporcionar 30mg del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,15 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (*d*, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (*d*, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,30 (*d*, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,19 - 5,10 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 2,37 (dt, *J* = 14,9, 3,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,09 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,37 minutos (M+H) 430,47.

Los siguientes dos diastereómeros pueden prepararse de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente:



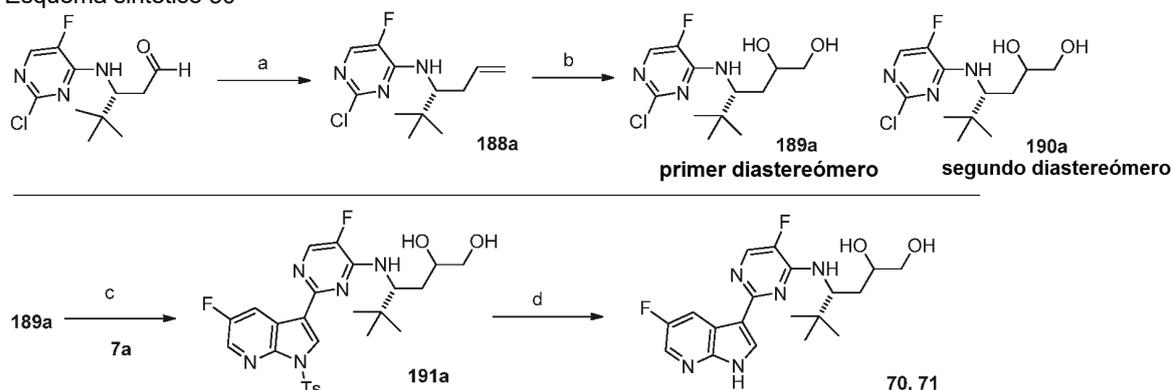
(4R)-4-((5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexan-2-ol (72 y 73)

Diastereómero 72: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 8,60 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,06 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,97 (ddd, *J* = 14,2, 5,8, 2,9 Hz, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,28 (dd, *J* = 6,5, 5,5 Hz, 4H), 1,04 (d, *J* = 10,1 Hz, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,93 minutos (M+H) 376,46.

Diastereómero 73: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,81 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,31-4,14 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 1H), 1,24-1,11 (m, 4H), 0,98 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,01 minutos (M+H) 376,46.

Preparación de los Compuestos 70 y 71

Esquema sintético 30



(a) Ph₃P-Br, LiHMDS, THF; (b) OsO₄, 4-óxido de 4-metilmorfolina, THF, H₂O; (c) X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-metil THF, H₂O; (d) MeONa, THF; (e) 5-fluoro-1-(-*p*-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-metil THF, H₂O, 120 °C; (f) MeONa, THF

Formación de (R)-2-cloro-N-(2,2-dimetilhex-5-en-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (188a):

A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (0,983 g, 2,753 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LiHMDS (2,753 ml de una solución 1 M, 2,753 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de (3R)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-4,4-dimetil-pentanal (0,550 g, 2,118 mmol) en THF (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción, dando como resultado una formación significativa de precipitado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 180 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 5,05 - 4,91 (m, 2H), 4,82 (t, *J* = 22,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 0,94 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,60 minutos; (M+H) 258,38.

Formación de (4R)-4-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexano-1,2-diol (189a) y (190a):

A una solución de (R)-2-cloro-N-(2,2-dimetilhex-5-en-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 188a, (0,140 g, 0,543 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (10 ml) se le añadió tetraóxido de osmio (0,138 g, 0,014 mmol) y 4-óxido de 4-metilmorfolina (0,085 ml, 0,815 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y se extrajo con EtOAc. La fase

orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar 90 mg del primer diastereómero, 189a, y 65 mg del segundo diastereómero, 190a.

5 Diastereómero 189a: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,49 (dd, $J = 19,2, 8,4$ Hz, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,74 (ddd, $J = 13,2, 10,8, 2,2$ Hz, 1H), 1,27 (dd, $J = 19,3, 7,0$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 10,5$ Hz, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,24 minutos (M+H) 292,36.

10 Diastereómero 190a: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,95 (dt, $J = 14,7, 4,2$ Hz, 1H), 1,56 (ddd, $J = 14,8, 9,2, 7,4$ Hz, 1H), 0,99 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,24 minutos (M+H) 292,39.

15 Formación de (4R)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexano-1,2-diol (191a)

A una solución de (4R)-4-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-5,5-dimetil-hexano-1,2-diol, 189a, (0,090 g, 0,309 mmol), 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolol[2,3-b]piridina (0,167 g, 0,401 mmol) y K_3PO_4 (0,196 g, 0,926 mmol) en 2-Metil THF (15 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió X-phos (0,018 g, 0,037 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,007 g, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en un tubo a presión durante 2 horas. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 60 %/Hexanos) para proporcionar 140 mg del producto deseado, 191a: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (dt, $J = 7,6, 3,8$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,2, 5,7$ Hz, 3H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,99 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 2H), 3,72 - 3,47 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 1H), 1,06 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,53 minutos (M+H) 546,49.

30 El segundo 1,2-diol diastereomérico, 190a, también se hizo reaccionar de la misma manera para producir el producto de Suzuki diastereomérico. 193a: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 - 8,49 (m, 2H), 8,32 (dd, $J = 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 4,27 (td, $J = 9,7, 3,0$ Hz, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 3,55 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,54 minutos (M+H) 546,49.

35 Formación de (4R)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexano-1,2-diol (70, 71)

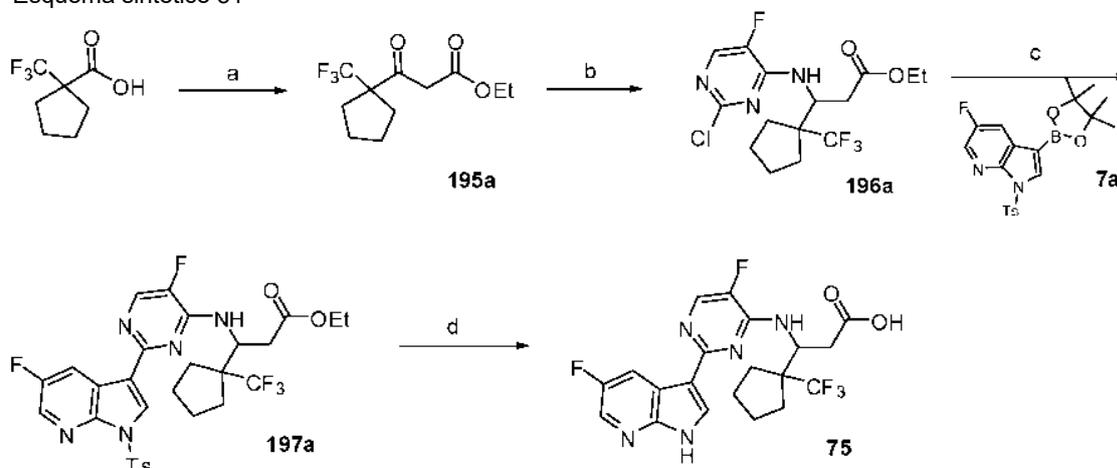
A una solución de (4R)-4-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-5,5-dimetil-hexano-1,2-diol, 191a, (0,140 g, 0,257 mmol) en THF (10 ml) se le añadió metóxido sódico (0,055 g de una solución al 25 % p/p, 0,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), seguido de HPLC preparativa para proporcionar 10 mg del producto deseado puro: RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,61 (dd, $J = 9,9, 2,6$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,69 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 0,96 (s, 9H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,76 minutos (M+H) 392,46.

50 El segundo 1,2-diol diastereomérico, 193a, también se hizo reaccionar de la misma manera para producir el producto final diastereomérico: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (dd, $J = 9,6, 2,7$ Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,01 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 2H), 3,48 (dd, $J = 11,0, 6,3$ Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,75 (dt, $J = 28,7, 9,4$ Hz, 1H), 1,04 (s, 9H). Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,79 minutos (M+H) 392,46.

55

Preparación de Compuestos 75, 76, 79, 85, 93 y 95

Esquema sintético 31



- 5 (a) i. carbonil diimidazol, CH_2Cl_2 ; ii. etil malonato potásico, MgCl_2 , DMAP, Et_3N , THF, CH_3CN ; (b) i. acetato de amonio, EtOH, temperatura de reflujo; ii. cianoborohidruro sódico, AcOH, EtOAc; iii. 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$, EtOH; (c) 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-metil THF, H_2O , 135 °C, microondas; (d) LiOH, MeOH, 65 °C.

10 Formación de 3-oxo-3-(1-(trifluorometil)ciclopentil)propanoato de etilo (195a).

A una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclopentanocarboxílico (1,30 g, 7,14 mmol) en diclorometano (14 ml) se le añadió carbonil diimidazol (5,46 g, 33,68 mmol). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío para dar un residuo.

15 En otro matraz, se mezcló 3-etoxi-3-oxo-propanoato (lon potasio) (2,03 g, 11,90 mmol) con dicloromagnesio (1,13 g, 11,90 mmol) y DMAP (72,65 mg, 0,59 mmol) en THF (23,13 ml) y acetonitrilo (11,57 ml). Después de 3 horas, se añadió la solución en bruto anterior en THF (10 ml), seguido de trietilamina (1,66 ml, 11,90 mmol). La reacción se dejó en agitación a 25 °C durante 8 horas. El producto en bruto se aisló extrayendo en acetato de etilo (2 x 100 ml) frente a HCl 1 N (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 1,0 g del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 12,58 (s, H), 5,32 (s, H), 4,27 - 4,18 (m, 2 H), 2,33 - 2,14 (m, 2 H), 2,05 - 1,85 (m, 4 H), 1,77 - 1,69 (m, 2H) y 1,30 (td, $J = 7,1, 3,2$ Hz, 3H) ppm.

25 Formación de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-(trifluorometil)-ciclopentil)propanoato de (+/-)-etilo (196a)

Una solución de 3-oxo-3-(1-(trifluorometil)ciclopentil)propanoato de etilo, 195a, (0,500 g, 1,982 mmol) y acetato de amonio (0,458 g, 5,946 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción en bruto se concentró al vacío para dar un residuo y se redisolvió en EtOAc (20 ml). La nueva mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadieron ácido acético (0,338 ml, 5,946 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,498 g, 7,928 mmol, 4 equiv.) a la mezcla. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se redisolvió en EtOH (20 ml). A la solución se le añadió 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,496 g, 2,973 mmol) y base de *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 ml). La reacción se sometió a reflujo durante 12 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc), produciendo 84 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,54 minutos (M+H) 384,40.

40 Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-(trifluorometil)-ciclopentil)propanoato de (+/-)-etilo (197a)

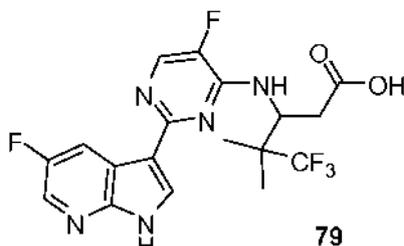
A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-(trifluorometil)ciclopentil)propanoato de etilo racémico, 196a, (0,084 g, 0,219 mmol) en THF (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, 7a, (0,137 g, 0,328 mmol) y fosfato potásico (0,140 g, 0,657 mmol). La mezcla resultante se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Después, a la reacción se le añadió X-Phos (0,010 g, 0,021 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,010 g, 0,011 mmol). La reacción se irradió durante 15 minutos a 135 °C en un microondas. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/ CH_2Cl_2) para proporcionar 80 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,22 minutos (M+H) 638,42.

Formación de ácido (+/-)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-(trifluorometil)-ciclopentil)propanoico (75)

5 A una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-(trifluorometil)-ciclopentil)propanoato de etilo racémico, 197a, (0,080 g, 0,120 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidróxido de litio (2 ml de una solución 2 N). La reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente no acuoso se retiró a presión reducida y la fase acuosa se ajustó a pH 4. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar 16 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,51 (s, H), 8,25 - 7,97 (m, 2 H), 7,58 - 7,42 (m, 2 H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, H), 4,35 (m, H), 2,85 (m, 2H) y 1,27 - 0,70 (m, 8H) ppm; Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,55 minutos (M+H) 456,45.

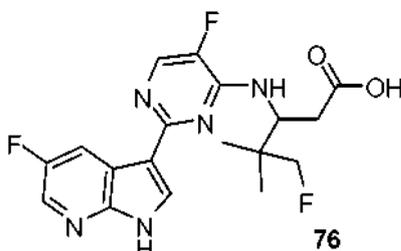
15 Los siguientes análogos pueden prepararse de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto 75:

15



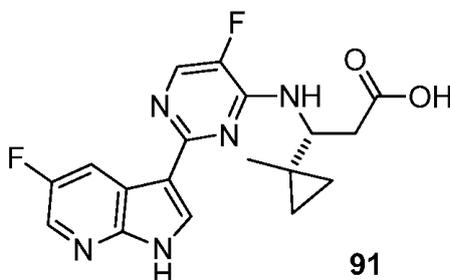
Ácido (+/-)-5,5,5-trifluoro-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico (79)

20 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,66 (d, *J* = 8,9 Hz, H), 8,29 (s, H), 8,22 - 8,18 (m, 2 H), 4,16 - 4,06 (m, H), 2,97 (s, H), 2,92 (s, H), y 1,27 - 1,21 (m, 6H) ppm; Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,22 minutos (M+H) 430,41.



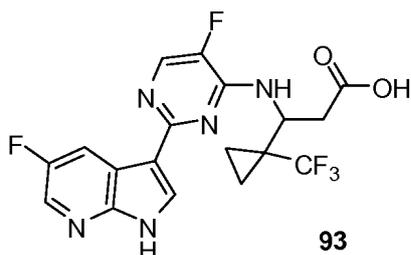
25 Ácido (+/-)-5-fluoro-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (76)

30 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,70 (dd, *J* = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 6,1, 4,0 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 47,9 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 3,31 (dt, *J* = 3,3, 1,6 Hz, 3H), 2,83 (dd, *J* = 15,3, 3,3 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 15,3, 10,8 Hz, 1H), 1,07 (s, 6H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M-H) 394.



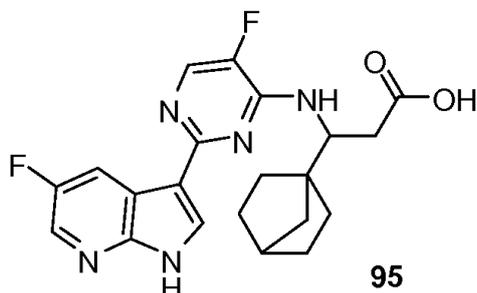
Ácido (R)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclopropil)propanoico (91)

35 Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M-H) 374.



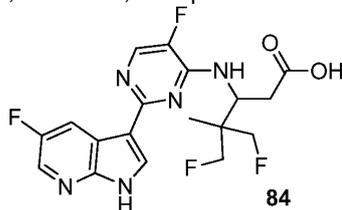
5 Ácido (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanoico (93)

Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,37 minutos (M+H) 428,49.



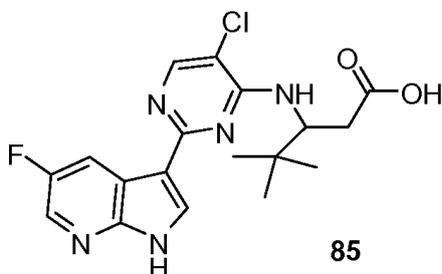
10 Ácido (+/-)-3-(biciclo[2,2,1]heptan-1-il)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoico (95)

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 10,0, 3,4 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,39 (m, 6H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,12 minutos (M+H) 414,28.



20 Ácido (+/-)-5-fluoro-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4-(fluorometil)-4-metilpentanoico (84)

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,67 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,72 - 4,23 (m, 4H), 2,86 (dd, *J* = 15,5, 3,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 15,5, 10,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M-H) 412.

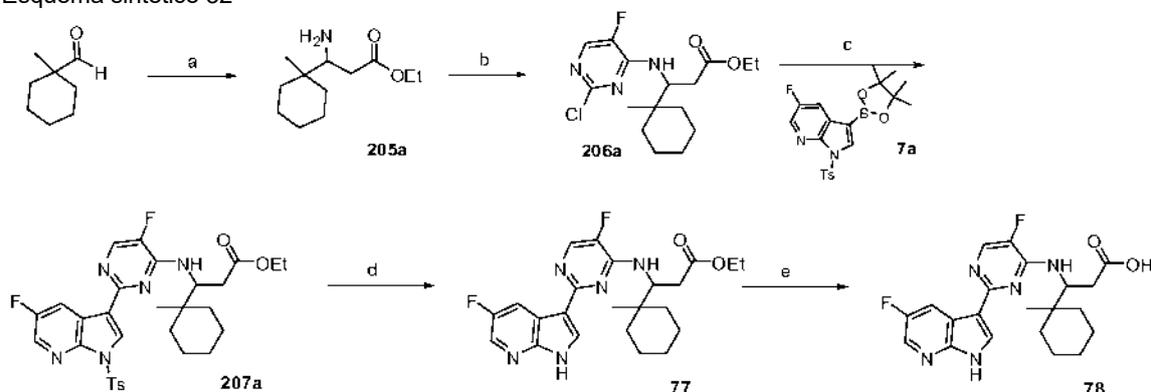


25 Ácido (+/-)-3-((5-cloro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (85)

30 El ácido carboxílico, 203, se preparó de la misma manera que el ácido carboxílico, 4, (véase Esquema sintético 1) usando 5-cloro-3-(5-cloro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de sulfóxido, 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,17 (dd, *J* = 9,8, 3,5 Hz, 1H), 2,87 (m, 2H), 1,06 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,1 minutos (M+H) 383,38.

Preparación de Compuestos 77, 78, 83, 86 y 94

Esquema sintético 32



- 5 (a) NH_4OAc , ácido malónico, EtOH, temperatura de reflujo; (b) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, MeOH, 95 °C; (c) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, K_3PO_4 , X-Phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-MeTHF, agua, 120 °C; (d) HCl 4 N, CH_3CN , 65 °C; (e) LiOH, agua, THF.

Formación de 3-amino-3-(1-metilciclohexil)propanoato de (+/-)-etilo (205a)

10 Una solución de 1-metilciclohexanocarbaldehído (2,75 g, 21,79 mmol), ácido malónico (2,27 g, 21,79 mmol) y acetato de amonio (3,36 g, 43,58 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. El sólido se filtró y se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite espeso, que se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml). El sólido precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4,3 gramos de un aceite de color amarillo. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,16 ml, 21,79 mmol) a una solución del material en bruto en etanol absoluto (25 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un aceite espeso. Se añadió agua (10 ml) y la solución se neutralizó con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,4 gramos del producto deseado: Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,54 minutos (M+H) 214,14.

Formación de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de (+/-)-etilo (206a)

25 Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,83 g, 85,33 mmol), 3-amino-3-(1-metilciclohexil)propanoato de etilo racémico, 205a, (2,34 g, 11,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,79 g, 27,50 mmol) en THF (40 ml) y metanol (10 ml) se calentó a 95 °C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar 620 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,00 (c, 7,2 Hz, 2H), 2,62 (dd, $J = 14,7$, 3,8 Hz, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,17 (m, 10H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,85 (s, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,69 minutos (M+H) 344,39.

Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de (+/-)-etilo (207a)

35 Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 7a, (0,51 g, 1,22 mmol), 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de etilo racémico, 206a, (0,35 g, 1,02 mmol) y K_3PO_4 (0,52 g, 2,44 mmol) en 2-metil THF (8 ml) y agua (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,03 g, 0,07 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,02 g, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 115 °C en un vial a presión durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-35 %/Hexanos) para proporcionar 486 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,89 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,71 (dd, $J = 14,5$, 3,8 Hz, 1H), 2,39 ? 2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,60-1,32 (m, 10H), 0,95 (t, $J = 7,4$, 3H), 0,87 (s, 3H); Gradiente de CLEM 60-98 %, ácido fórmico al 0,1 %, 7 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,81 minutos (M+H) 599,19.

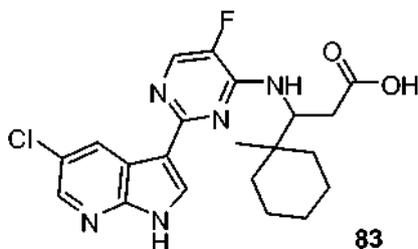
Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de (+/-)-etilo (77)

50 A una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de (+/-)-etilo (77)

propanoato de etilo, 207a, (0,49 mg, 0,81 mmol) en CH₃CN (3 ml) se le añadió HCl (2,0 ml de una solución 4 M en dioxano, 8,1 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El precipitado se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). El disolvente se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hexanos) para proporcionar 230 mg del producto deseado en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,55 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,95 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,67 - 1,15 (m, 10H), 0,94 (m, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,77 minutos (M+H) 444,36.

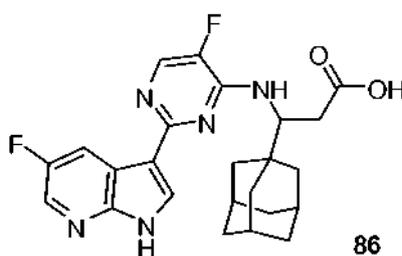
Ácido 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoico (78)

Se añadió LiOH (0,118 mg, 4,927 mmol) a una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de etilo, 77, (0,23 g, 0,49 mmol) en agua (5 ml) y THF (5 ml). La solución se agitó a 95 °C durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se neutralizó con HCl 2 N. El precipitado resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 210 mg del producto deseado en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 1,76 - 1,56 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,29 (m, 4H), 1,02 (s, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,20 minutos (M+H) 416,27.



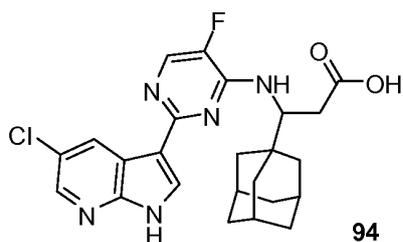
Ácido (+/-)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoico (83)

El Compuesto 83 se sintetizó de una manera similar a 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoico, 78, usando 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de éster de boronato, 7a: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,39 - 8,24 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,58 (m, 7H), 1,37 (m, 3H), 1,05 (s, 3H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,37 minutos (M+H) 442,36.



Ácido (+/-)-3-(1-adamantil)-3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]propiónico (86)

El Compuesto 86 se sintetizó de una manera similar a 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoico, 78, usando adamantin-1-carbaldehído como material de partida: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 15,2, 3,1 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 15,2, 10,8 Hz, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,82-1,49 (m, 12H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,40 minutos (M+H) 454,34.

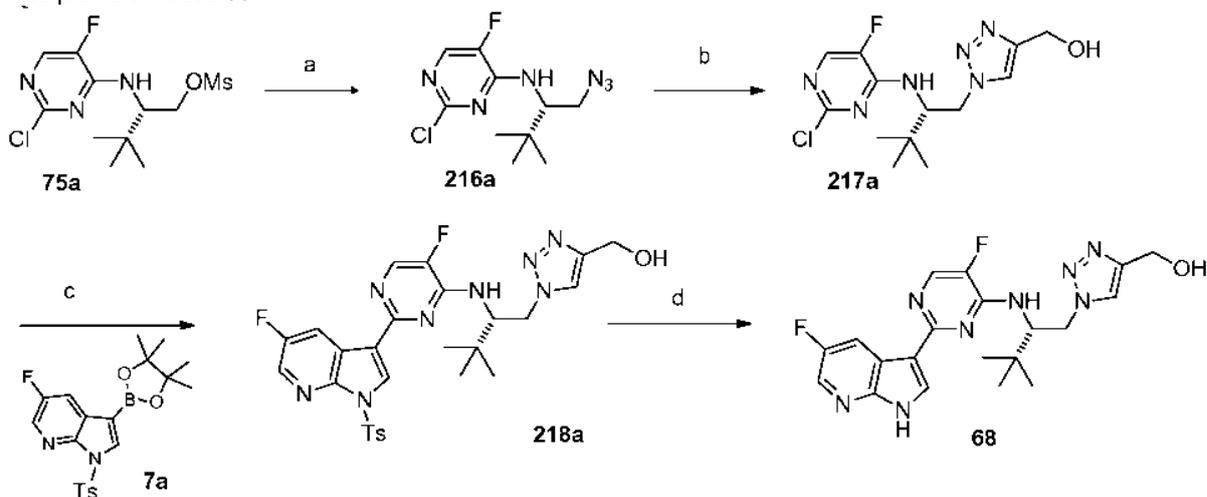


Ácido (+/-)-3-(1-adamantil)-3-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]propanoico (94)

- 5 El Compuesto 94 se sintetizó de una manera similar a ácido 3-(1-adamantil)-3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]proiónico, 86, usando 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de éster de boronato, 7a: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,40 - 8,24 (*m*, 2H), 8,18 (*d*, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 (*d*, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,88 (*dd*, *J* = 16,0, 2,8 Hz, 1H), 2,65 (*dd*, *J* = 15,9, 11,0 Hz, 1H), 2,01 (*s*, 3H), 1,77 (*dd*, *J* = 27,9, 11,9 Hz, 12H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,60 minutos (M+H) 470,27.

Preparación del Compuesto 68

Esquema sintético 33



- 15 (a) NaN₃, DMF, 70 °C; (b) propargil alcohol, THF, tolueno, 120 °C; (c) 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, K₃PO₄, X-Phos, Pd₂(dba)₃, 2-MeTHF, agua, 120 °C; (d) HCl 4 N, CH₃CN, 65 °C.

20 Formación de (S)-N-(1-azido-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina (216a)

Una mezcla de metanosulfonato de (S)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutilo, 75a, (2,37 g, 7,26 mmol) y azida sódica (1,89 g, 29,07 mmol) en DMF (50 ml) se calentó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-20 %/Hexanos) para proporcionar 1,2 g del producto deseado en forma de un sólido cristalino de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (*dd*, *J* = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 5,07 (*m*, 1H), 4,32-4,09 (*m*, 1H), 3,60 (*dd*, *J* = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 3,34 (*dd*, *J* = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 0,96 (*m*, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,28 minutos (M+H) 273,14.

30 Formación de (S)-1-(2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (217a)

Una mezcla de prop-2-in-1-ol (0,22 g, 3,85 mmol) y (S)-N-(1-azido-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina, 216a, (0,21 g, 0,77 mmol) en THF (4 ml) y tolueno (4 ml) se calentó en un vial de presión a 120 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en atmósfera reducida. El producto en bruto que contenía dos regioisómeros se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 100 mg del regioisómero deseado, 217a, así como 70 mg del regioisómero menor (5-hidroximetil triazol).

- 40 Regioisómero de 4-hidroximetil triazol 217a: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (*d*, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (*s*, 1H), 5,31-5,16 (*m*, 1H), 4,86 (*m*, 1H), 4,79-4,60 (*m*, 2H), 4,44 (*m*, 1H), 1,07 (*s*, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,60 minutos (M+H) 470,27.

fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,26 minutos (M+H) 329,31.

Formación de (S)-(1-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)piridin-3-yl)pirimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (218a)

Una solución de 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pirrol-2-yl)piridin-3-yl)pirimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol, 217a, (0,100 g, 0,304 mmol) y K_3PO_4 (0,520 g, 2,440 mmol) en 2-metil THF (8 ml) y agua (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,008 g, 0,018 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,006 g, 0,006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C en un vial a presión durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hexanos) para proporcionar 120 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,3 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,92 ? 4,83 (m, 1H), 4,78 - 4,69 (m, 2H), 4,44 (dd, $J = 13,9, 11,3$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); Gradiente de CLEM 60-98 %, ácido fórmico al 0,1 %, 7 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,29 minutos; (M+H) 583,33

Formación de (S)-(1-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol-2-yl)piridin-3-yl)pirimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (68)

A una solución de (S)-(1-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)piridin-3-yl)pirimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol, 218a, (0,11 g, 0,19 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaOMe (0,17 ml de una solución al 25 % en MeOH, 0,75 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH al 0-10 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 41 mg del producto deseado en forma de un sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,2 (s, 9H); Gradiente de CLEM 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,90 minutos (M+H) 429,26.

Ejemplo 2: Ensayo antivírico contra la gripe

Se llevaron a cabo ensayos antivíricos usando dos métodos basados en células:

Se desarrolló una modificación del ensayo de efecto citopático (CPE) convencional en una placa de microtitulación de 384 pocillos, similar al de Noah, et al. (Antiviral Res. 73:50-60, 2006). En resumen, se incubaron células MDCK con compuestos de ensayo y virus de la gripe A (A/PR/8/34), a una baja multiplicidad de infección (MOI aproximada = 0,005), durante 72 horas a 37 °C, y se midió la viabilidad celular usando detección de ATP (CellTiter Glo, Promega Inc.). Los pocillos de control que contienen células y virus muestran muerte celular mientras que los pocillos que contienen células, virus, y compuestos antivíricos activos muestran supervivencia celular (protección celular). Se evaluaron diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo, por cuadruplicado, por ejemplo, frente a un intervalo de aproximadamente 20 μM a 1 nM. Se prepararon curvas de respuesta a la dosis usando métodos de ajuste de curva de 4 parámetros convencionales, y la concentración de compuesto de ensayo que da como resultado una protección celular del 50 %, o una supervivencia celular equivalente al 50 % de las células no infectadas, se comunicó como la CE_{50} .

Se desarrolló un segundo ensayo antivírico basado en células que depende de la multiplicación de moléculas de ARN específicas de virus en las células infectadas, midiéndose los niveles de ARN directamente usando el método de hibridación de ADN de cadena ramificada (ADNr) (Wagaman et al, J. Virol Meth, 105:105-114, 2002). En este ensayo, se infecta inicialmente a las células en los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos, se deja que el virus se replique en las células infectadas y se disemine a rondas adicionales de células, después, se lisan las células y se mide el contenido de ARN vírico. Este ensayo se detiene antes que el ensayo de CPE, normalmente tras 18-36 horas, mientras que las células diana son aún viables. El ARN vírico se cuantifica por hibridación de los lisados de los pocillos a sondas oligonucleotídicas específicas fijadas en los pocillos de una placa de ensayo, y después por amplificación de la señal por hibridación con sondas adicionales unidas a una enzima indicadora, de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.). El ARN vírico de cadena negativa se mide usando sondas diseñadas para el gen de hemaglutinina de tipo A consenso. Se usaron los pocillos de control que contienen células y virus para definir el nivel de replicación vírica al 100 %, y se analizaron las curvas de respuesta a la dosis para los compuestos de ensayo antivíricos usando métodos de ajuste de curvas de 4 parámetros. La concentración de compuesto de ensayo que dio como resultado niveles de ARN vírico iguales al 50% de los pocillos de control se comunicaron como la CE_{50} .

Métodos de cultivo de virus y células: Se manipularon células de riñón canino Madin-Darby (CCL-34, American Type Culture Collection) en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con L-glutamina 2 mM, 1.000 U/ml de penicilina, 1.000 ug/ml de estreptomina, HEPES 10 mM, y medio bovino fetal al 10 %. Para el ensayo de

CPE, el día antes del ensayo, se suspendieron las células mediante tripsinización y se distribuyeron 10.000 células por pocillo en los pocillos de una placa de 384 pocillos en 50 µl. En el día del ensayo, se lavaron las células adherentes con tres cambios de DMEM que contenía 1ug/ml de tripsina tratada con TPCK, sin suero fetal bovino. Los ensayos se iniciaron con la adición de 30 TCID₅₀ de virus y compuesto de ensayo, en medio que contenía 1 µg/ml de tripsina tratada con TPCK, en un volumen final de 50 µl. Las placas se incubaron durante 72 horas a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. Como alternativa, las células se cultivaron en DMEM + suero fetal bovino como en el caso anterior, pero en el día del ensayo se tripsinizaron, se lavaron 2 veces y se suspendieron en medio para células MDCK EX-Cell asérico (SAFC Biosciences, Lenexa, KS) y se emplacaron en pocillos a 20.000 células por pocillo. Después, estos pocillos se usaron para el ensayo después de 5 horas de incubación, sin necesidad de lavado.

El virus de la gripe, cepa A/PR/8/34 (adaptada a cultivo tisular), se obtuvo de la ATCC (VR-1469). Se prepararon reservas de virus de pases iniciales en células MDCK usando métodos convencionales (WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002), y se efectuaron las mediciones de TCID₅₀ ensayando diluciones seriadas en células MDCK en el formato de ensayo de CPE de 384 pocillos, anterior, y calculando los resultados usando el método de Karber.

Los valores de CI₅₀ medios (media total) para determinados compuestos específicos se resumen en la tabla 1:

- A: CI₅₀ (media total) < 0,3 µM;
- B: 0,3 µM ≤ CI₅₀ (media total) ≤ 3,3 µM;
- C: CI₅₀ (media total) > 3,3 µM.

Asimismo, también se resumen en la tabla 1 los valores de CE₅₀ medios (media total) para determinados compuestos:

- A: CE₅₀ (media total) < 0,3 µM;
- B: 0,3 µM ≤ CE₅₀ (media total) ≤ 3,3 µM;
- C: CE₅₀ (media total) > 3,3 µM.

Asimismo, también se resumen en la tabla 1 los valores de CE₉₉ medios (media total) para determinados compuestos:

- A: CE₉₉ (media total) < 0,3 µM;
- B: 0,3 µM ≤ CE₉₉ (media total) ≤ 3,3 µM;
- C: CE₉₉ (media total) > 3,3 µM.

Algunos datos ilustrativos son los siguientes: Compuesto 1: CI₅₀= 0,006 µM, CE₅₀= 0,009 µM, CE₉₉= 0,0094 µM; Compuesto 2: CI₅₀= 0,004 µM, CE₅₀= 0,009 µM, CE₉₉= 0,0063 µM; Compuesto 6: CI₅₀= 0,004 µM, CE₅₀= 0,015 µM, CE₉₉= 0,082 µM; Compuesto 69: CI₅₀= 2,31 µM, CE₅₀= 0,8 µM, CE₉₉= 8,4 µM; Compuesto 76: CI₅₀= 0,423 µM, CE₅₀= 0,25 µM, CE₉₉= 1,4 µM.

Con fines de comparación, también se ensayaron algunos compuestos divulgados en el documento WO2005/095400 contra el virus de la gripe usando los ensayos de ADNr y protección de células MDCK descritos anteriormente, y se resumen sus valores de CI₅₀, CE₅₀ y CE₉₉ en la tabla 2.

Tabla 1: CI₅₀, CE₅₀, Datos de RMN y CLEM de los compuestos de la invención.

Compuestos n.º	CI ₅₀ de MDCK (uM)	CE ₅₀ de ADNr (uM)	CE ₉₉ de ADNr (uM)	RMN	M+1	CLEM TA
1 (referencia)	A	A	A	12,25 (s, 1H); 12,0 (s a, 1H); 8,8 (s, 1 H); 8,3 (s, 1 H); 8,25 (s, 1 H); 8,1 (s, 1 H); 7,45 (d, 1H); 4,75 (t, 1H); 2,5 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).	392,21	2,07
2	A	A	A	12,25 (s, 1H); 12,0 (s a, 1H); 8,6 (d, 1 H); 8,3 (s, 1 H); 8,2 (s, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 7,45 (d, 1 H); 4,8 (t, 1 H); 2,5 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).	376,21	1,92
3 (referencia)	B	B	C		392,21	2,06
4 (referencia)	C	C	C		376,21	1,93
5 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) d 8,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 5,08 (t, J = 17,2 Hz, 1 H), 2,93 (dd, J = 16,3, 2,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 16,3, 10,6 Hz, 1 H), 1,08 (s, 9H).	377,24	2,17
6 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) d 8,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,06 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 13,3, 8,7 Hz, 1 H), 0,98 (s, 9H).	394,19	2,92

ES 2 618 919 T3

Compuestos n.º	Cl ₅₀ de MDCK (uM)	CE ₅₀ de ADNr (uM)	CE ₉₉ de ADNr (uM)	RMN	M+1	CLEMTA
7 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) ? 8,86 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,26 - 8,14 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 5,04 (dd, J = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 15,4, 3,0 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 15,4, 11,0 Hz, 1 H), 0,99 (s, 9H).	400,27	2,99
8 (referencia) (diastereómero del compuesto 15)	A	A	A		401,94	2,1
9 (referencia)	A	A	A		390,23	2,04
10 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,60 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 3,39 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,08 (s, 9H).	428	2,02
11 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,44 (s, 1 H), 8,34 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 5,16 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 3H), 1,10 (d, J = 19,9 Hz, 10H).	412,13	1,91
12 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,64 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (cd, J = 15,9, 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (dd, J = 11,8, 6,0 Hz, 1 H), 1,36 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1 H), 1,11 (s, 3H).	403,22	2,37
13 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,64 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (cd, J = 15,9, 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (dd, J = 11,8, 6,0 Hz, 1 H), 1,36 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1 H), 1,11 (s, 3H).	426,25	3,21
14 (referencia)	A	A	A		402,32	2,13
15 (referencia) (diastereómero del compuesto 8)	B	B	C		402,38	2,12
16 (referencia)	A	A	A		390,35	2,03
17 (referencia)	B	B	C		389,97	2,03
18 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, DMSO) ? 12,37 (s, 1 H), 12,12 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2H), 7,83 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 5,00 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,80 (t, J = 18,7 Hz, 9H).	414,31	3,14
19 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃)? 9,75 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,67 (s a, 1 H), 4,93 - 4,78 (m, 2H), 3,08 (m, 1 H), 2,76 (s, 3H), 0,99 (m, 9H).	425,3	1,98
20 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, DMSO) ? 12,23 (s, 1 H), 11,93 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,07 (m, 3H), 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 10,2 Hz, 1 H), 2,38 - 2,07 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1 H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,00 (d, J = 20,2 Hz, 9H).	390,06	2,14
21 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,68 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 8,03 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,48 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 1 H), 0,68- 0,48 (m, 4H).	451,14	2,2

ES 2 618 919 T3

Compuestos n.º	Cl ₅₀ de MDCK (µM)	CE ₅₀ de ADN _r (µM)	CE ₉₉ de ADN _r (µM)	RMN	M+1	CLEMTA
22 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,65 (d, J = 9,3, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,34 (m, , 2H), 5,28 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,55 (dt, J = 14,5, 13,0 Hz, 2H), 1,20 - 1,03 (m, 9H).	411	1,96
23 (referencia)	B	B	C	RMN 1H (400 MHz, DMSO) ? 12,23 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,32 -8,06 (m, 3H), 7,18 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,67 (m, 2H), 2,41 - 2,13 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 1 H), 1,87 - 1,65 (m, 1H), 1,06- 0,84 (m, 12H).	419,08	2,41
24 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) ? 10,27 (s a, 1 H), 8,25 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 5,20 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 3,82 - 3,58 (m, 1 H), 0,99 (d, J = 19,5 Hz, 9H).	373,03	3,08
25 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 9,26 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,66 - 7,35 (m, 1 H), 5,00 (m, 1H), 3,45 - 3,17 (m, 2H), 1,03 (m, 9H).	436	2,54
26 (referencia)		A	A	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,68 (s, 1H), 8,45 - 8,33 (m, 1 H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,90 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,52 (s, 1 H), 3,04 (dd, J = 15,0, 10,5 Hz, 1 H), 2,67 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).	449,22	2,97
27 (referencia)		A	B	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 8,59 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 5,12 (s a, 1H), 4,97 (s a, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 2,70 (s, 6H), 0,95 (m, 9H).	463,49	3,12
28 (referencia)		A	A		475	3,12
29 (referencia)		A	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,71 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 5,08 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,32 (m, 5H), 3,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H) 1,03 (s, 9H)	493,5	3,05
30 (referencia)		A	A		435,46	2,8
31 (referencia)		A	A		477,65	3,27
32 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) ? 10,77 (s a, 1 H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 5,59 (s a, 1 H), 4,36 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).	348,13	1,83
33 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,89 (s a, 1 H), 8,07 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 4,95 (t, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,38 (m, , 1 H), 3,18 - 2,96 (m, 3H), 1 1,35 - 1,12 (m, 3H), 1,08 - 0,90 (m, 9H).	439,3	2,25
34 (referencia)	A	A	B	.RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,84 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,19 - 2,84 (m, 3H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	453,44	2,42
35 (referencia)	A	A	B		469,18	2,11
36 (referencia)	B	C	C		390,29	1,98

ES 2 618 919 T3

Compuestos n.º	Cl ₅₀ de MDCK (uM)	CE ₅₀ de ADNr (uM)	CE ₉₉ de ADNr (uM)	RMN	M+1	CLEMTA
37 (referencia)	C	C	C	RMN 1 H (300 MHz, d6-DMSO) ? 12,21 (s, 1 H), 8,52 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,30 - 8,23 (m, J = 2,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,53 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,44 - 4,27 (m, J = 9,1, 5,8 Hz, 1 H), 3,77 (ddd, J = 11,0, 5,1, 3,5 Hz, 1 H), 3,59 (ddd, J = 11,1, 8,9, 5,8 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).		
38 (referencia)	C	C	C	RMN 1 H (300 MHz, d6-DMSO) ? 12,21 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,29 - 8,23 (m, 1 H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,77 - 6,69 (m, 1 H), 4,88 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, J = 10,5 Hz, 1 H), 2,55 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).	425,03	2,11
39 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,89 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,68 (s, 2H), 4,96 (t, J = 9,8 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,60 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,09 - 2,86 (m, 1 H), 1,20 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 0,97 (s, 9H).	453,19	2,22
40 (referencia)	A	A	B		467,2	2,36
41 (referencia)	A	A	B		386,39	3,09
42 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (300 MHz, CDCl ₃) ? 10,70 (s, 1 H), 8,42 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,40 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,83 (t, J = 9,4 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 2,34 (dd, J = 12,8, 9,6 Hz, 1 H), 1,92 - 1,37 (m, 8H), 1,32 - 1,24 (m, 1 H), 1,20 - 1,06 (m, 3H).	426,31	3,27
43 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (300 MHz, CDCl ₃) ? 11,16 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 2,81 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 2,34 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H).	426,47	2,49
44 (referencia)	A	B	B	RMN 1H (400 MHz, DMSO) ? 12,26 (s, 2H), 8,55 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 45,1, 15,8 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,58 (dd, J = 20,6, 12,2 Hz, 2H), 1,85 (ddd, J = 29,4, 26,5, 21,1 Hz, 7H).	374,02	2,1
45 (referencia)	B	A	C	RMN 1 H (300 MHz, CDCl ₃) ? 10,42 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,26 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 3,65 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,54 (td, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 2,17 - 1,99 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 14,0, 11,9 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 18,4 Hz, 9H), 0,90 - 0,73 (m, 1 H).	362,39	1,89
46 (referencia)	A	B	C	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,06 (s, 1 H), 5,09 - 4,89 (m, 1 H), 3,42 - 3,31 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,84 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).	410,19	2,03
47 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 15,9, 1,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 15,9, 11,2 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 0,8 Hz, 9H)	358,02	2,17

ES 2 618 919 T3

Compuestos n.º	Cl ₅₀ de MDCK (µM)	CE ₅₀ de ADNr (µM)	CE ₉₉ de ADNr (µM)	RMN	M+1	CLEMTA
48 (referencia)	A	B	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,63 - 8,45 (m, 2H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 15,4, 2,4 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 15,9, 10,7 Hz, 2H), 0,98 (s, 9H).	359,02	2,12
49 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) ? 8,73 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,37 - 8,22 (m, 2H), 4,69 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1 H), 4,11 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 11,4, 10,0 Hz, 1H), 3,32 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 1 H), 1,12 (s, 9H).	364,44	2,1
50 (referencia) (diastereómero de los compuestos 51 y 52)	A	A	B		402,45	1,98
51 (referencia) (diastereómero de los compuestos 50 y 52)	A	A	C		402,45	2,06
52 (referencia) (diastereómero de los compuestos 50 y 51)	A	A	B		402,25	2,16
53 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, DMSO) ? 12,57 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 8,34 (s, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 3,52 (s, 1 H), 1,20 (s, 9H).	377,42	2,5
54 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, DMSO) ? 12,65 (s, 1 H), 12,41 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,97 - 3,70 (m, 1 H), 3,51 (s, 1 H), 1,18 (s, 9H)	427,4	2,92
55 (referencia)	A	A	B		400,46	1,94
56 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, DMSO) ? 12,65 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 2H), 3,93 (s, 1 H), 3,54 (s, 1 H), 1,19 (d, J = 20,0 Hz, 9H).	393,32	2,7
57 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 5,87 (t, J = 54,9 Hz, 1 H), 5,03 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,86 (m, 1 H), 3,68 (s a, 1 H), 3,43 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H).	475,23	2,26
58 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 8,03 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,46 (s, 1H), 5,07 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,45 (m, 1 H), 3,16 - 2,99 (m, 1 H), 0,97 - 0,86 (m, 9H).	493,31	2,37
59 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) ? 8,54 (s, 1H), 8,50 - 8,18 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 15,7, 7,1 Hz, 1 H), 6,08 (dd, J = 15,7, 1,3 Hz, 1 H), 5,21 (t, J = 22,5 Hz, 1 H), 1,12 (s, 9H).	388,23	2,21
60 (referencia)	A	B	C		454,21	2,01
61 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) ? 8,95 (s, 1 H), 8,29 - 8,14 (m, 2H), 8,08 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,21 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 3,92 (dd, J = 30,0, 14,5 Hz, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).	470,14	2,23
62 (referencia)	A	B	B		416,04	2,15
63 (referencia)	A	A	A		389,06	2,08

ES 2 618 919 T3

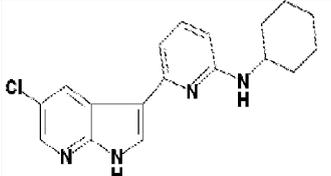
Compuestos n.º	Cl ₅₀ de MDCK (µM)	CE ₅₀ de ADNr (µM)	CE ₉₉ de ADNr (µM)	RMN	M+1	CLEMTA
64 (referencia)		A	C	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,60 - 8,52 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 5,16 (m, 2H), 4,00 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 13,9, 1H), 1,12 (s, 9H).	438,25	1,93
65 (referencia)	A	A	B		416,07	2,11
66 (referencia) (diastereómero del compuesto 67)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) ? 10,15 (s, 1 H), 8,49 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 5,30 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 5,19 - 5,10 (m, 1 H), 4,32 - 4,24 (m, 1 H), 4,23 - 4,17 (m, 1 H), 2,37 (dt, J = 14,9, 3,4 Hz, 1 H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).	430,47	2,37
67 (referencia) (diastereómero del compuesto 66)	A	A	B	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,40 (s, 1 H), 8,47 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,84 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 1 H), 2,07 - 1,97 (m, 1 H), 1,62 (t, J = 13,0 Hz, 1 H), 1,01 (s, 9H).	430,44	2,42
68 (referencia)	B	A	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1 H), 5,08 (m, 1 H), 5,00 - 4,90 (m, 1 H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (m, 1 H), 1,2 (s, 9H).	429,26	1,9
69 (referencia)	B	B	C	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) ? 8,59 - 8,39 (m, 2H), 8,32 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 1 H), 1,79 (dddd, J = 28,6, 23,0, 13,2, 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 9,5 Hz, 9H).	426,09	1,81
70 (referencia) (diastereómero del compuesto 71)	A	A	B	RMN 1 H (400 MHz, DMSO) ? 8,61 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,29 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 3,35 (s, 1 H), 3,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,69 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 1,59-1,45 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).	392,46	1,76
71 (referencia) (diastereómero del compuesto 70)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,61 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,01 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 10,0Hz, 1H), 3,75-3,56 (m, 2H), 3,48 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 1 H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,75 (dt, J = 28,7, 9,4 Hz, 1 H), 1,04 (s, 9H).	392,46	1,79
72 (referencia) (diastereómero del compuesto 73)			C	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,99 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 1 H), 1,97 (ddd, J = 14,2, 5,8, 2,9 Hz, 1 H), 1,66? 1,58 (m, 1 H), 1,28 (dd, J = 6,5, 5,5 Hz, 4H), 1,04 (d, J = 10,1 Hz, 9H).	376,46	1,93
73 (referencia) (diastereómero del compuesto 72)	C	B	C	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) ? 10,81 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 1 H), 4,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 ? 4,14 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 1,83? 1,70 (m, 1 H), 1,48 ? 1,32 (m, 1 H), 1,24 ? 1,11 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).	376,46	2,01

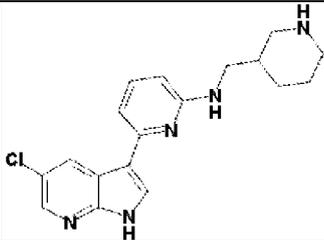
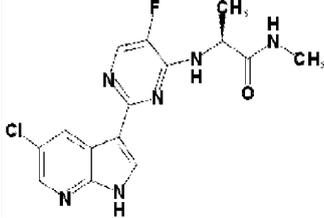
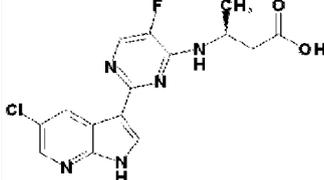
ES 2 618 919 T3

Compuestos n.º	Cl ₅₀ de MDCK (µM)	CE ₅₀ de ADNr (µM)	CE ₉₉ de ADNr (µM)	RMN	M+1	CLEM TA
74 (referencia)	B	B	B	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) ? 8,59 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1 H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,85 (dt, J = 9,7, 6,7 Hz, 1 H), 0,64 (dt, J = 9,4, 4,9 Hz, 1 H), 0,47 - 0,33 (m, 1 H), 0,27 (ddd, J = 21,3, 12,8, 10,1 Hz, 1H).	374,42	1,94
75 (referencia)	C	B	C		456,45	2,55
76 (referencia)	B	A	B	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) ? 8,70 (dd, J = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 6,1, 4,0 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 3,31 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 3H), 2,83 (dd, J = 15,3, 3,3 Hz, 1 H), 2,63 (dd, J = 15,3, 10,8 Hz, 1 H), 1,07 (s, 6H).	394,45	1,87
77 (referencia)	C	B	C	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,55 (s, 1 H), 8,58 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,95 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,84 (m, 2H), 2,72 (m, 1 H), 2,38 (m, 1H), 1,67 - 1,15 (m, 10H), 0,94 (m, 3H).	444,36	2,77
78 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,78 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 5,20 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 2,86 - 2,69 (m, 1 H), 2,53 (dd, J = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 1,76-1,56 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,29 (m, 4H), 1,02 (s, 3H).	416,27	2,2
79 (referencia)	B	A	B	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,66 (d, J = 8,9 Hz, H), 8,29 (s, H), 8,22 - 8,18 (m, H), 5,49 (s, H), 4,16 - 4,06 (m, H), 2,97 (s, H), 2,92 (s, H), 2,86 - 2,78 (m, H), 2,45 (s, H), 2,06 (s, H), 1,93 (s, H), 1,80 (s, H) y 1,27 - 1,21 (m, 6 H) ppm	430,41	2,22
80 (referencia)	C	B	C	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 8,66 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,43 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 5,27 - 5,13 (m, 1 H), 3,60 (s, 3H), 3,02 - 2,87 (m, 2H), 1,94 (s, 1 H), 1,06 (s, 9H).	406,09	2,41
81 (referencia)	C	C	C	RMN 1 H (300 MHz, CDCl ₃) ? 9,83 (s, 1 H), 8,58 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 5,32 - 5,16 (m, 1 H), 4,71 - 4,32 (m, 4H), 4,04 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,94 - 2,77 (m, 1 H), 2,70 (dd, J = 15,1, 9,1 Hz, 1 H), 1,26 (s, 3H), 1,08 - 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).	440,45	2,35
82 (referencia)	C	C	C	RMN 1 H (400 MHz, CDCl ₃) ? 9,93 (s, 1 H), 8,89 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,98 - 3,65 (m, 2H), 2,73 (dd, J = 14,3, 3,6 Hz, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 1,69 - 1,23 (m, 10H), 0,93 (t, J = 6,8, 3H).	460,29	3,08
83 (referencia)	B	A	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 9,05 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,39 - 8,24 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,65 (m, 1 H), 1,58 (m, 7H), 1,37 (m, 3H), 1,05 (s, 3H).	432,36	2,37

Compuestos n.º	Cl ₅₀ de MDCK (uM)	CE ₅₀ de ADNr (uM)	CE ₉₉ de ADNr (uM)	RMN	M+1	CLEM TA
84 (referencia)	B	B	C	RMN 1 H (300 MHz, MeOD) ? 8,67 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1 H), 8,16 (m, 2H), 8,04 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,38 (dd, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,72 - 4,23 (m, 4H), 2,86 (dd, J = 15,5, 3,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 15,5, 10,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H).	412,43	1,9
85 (referencia)	B	A	C	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,68 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 5,17 (dd, J = 9,8, 3,5 Hz, 1 H), 2,87 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).	392,1	2,23
86 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,75 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 2,81 (dd, J = 15,2, 3,1 Hz, 1 H), 2,55 (dd, J = 15,2, 10,8 Hz, 1 H), 2,00 (m, 3H), 1,82 - 1,49 (m, 12H).	454,34	2,4
87 (referencia)	A	A	A		389,13	2,02
88 (referencia)	A	A	B		388,36	2,01
89 (referencia)	A	A	B		383,38	2,1
90 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (300 MHz, DMSO) ? 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 8,23 (s, 1 H), 4,96 (s, 2H), 2,88 - 2,55 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).	372,5	1,8
91 (referencia)	A	A	B		374,42	1,96
92 (referencia)	B	B	C		374,42	1,94
93 (referencia)	B	B	C		428,49	2,37
94 (referencia)	A	A	A	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,40 - 8,24 (m, 2H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 2,88 (dd, J = 16,0, 2,8 Hz, 1 H), 2,65 (dd, J = 15,9, 11,0 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (dd, J = 27,9, 11,9 Hz, 12H).	470,27	2,6
95 (referencia)	A	A	B	RMN 1 H (400 MHz, MeOD) ? 8,62 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,48 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,42 (dd, J = 10,0, 3,4 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,39 (m, 6H).	414,28	2,12
96 (referencia)	A	A	B		407,37	2,79
97 (referencia)	A	A	A	RMN ¹ H (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 5,12 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 16,5, 2,9 Hz, 1 H), 2,73 (dd, J = 16,4, 10,7 Hz, 1H), 1,10 (s, 9H); Gradiente de CLEM del 10-90%, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,79 min, (M+H) 407,37	393,43	2,5

Tabla 2: Cl₅₀, CE₅₀, Datos de RMN y CLEM de los compuestos del documento WO2005/095400

Compuestos	Molécula	Cl ₅₀ de células MDCK (uM)	CE ₅₀ de ADNr (uM)	CE ₉₉ de ADNr (uM)
C1		>20 (C)		

Compuestos	Molécula	Cl ₅₀ de células MDCK (uM)	CE ₅₀ de ADNr (uM)	CE ₉₉ de ADNr (uM)
C2		>20 (C)		
C3		>20 (C)	3,38 (C)	9,37 (C)
C4		2,33 (B)	6,4 (C)	>16,7 (C)

Ejemplo 3: Ensayo in vivo

5 Para los estudios de eficacia, se expuso a ratones Balb/c (4-5 semanas de edad) a 5×10^3 TCID₅₀ en un volumen total de 50 µl mediante instilación intranasal (25 µl/fosa nasal) con anestesia general (ketamina/xilazina). A los controles no infectados se les expuso a medio de cultivo (DMEM, volumen total de 50 µl). 48 horas después de la infección, se inició el tratamiento de los ratones con los compuestos 1 y 2 a 30 mg/kg bid durante 10 días. Se puntúan los pesos corporales y la supervivencia a diario durante 21 días. Además, Se lleva a cabo una pletismografía de cuerpo completo aproximadamente cada tres días después de la exposición y se comunica como pausa potenciada (Penh). Se comunican la supervivencia total, el porcentaje de pérdida de peso corporal en el día 8 después de la exposición y la Penh en el día 6/7 del estudio.

Tabla 3. Modelo terapéutico de ratón para la gripe (dosificación a las 48 horas después de la infección con 30 mg/kg BID X 10 días)

Compuestos	Porcentaje de supervivencia	Porcentaje de pérdida de peso (día 8) ¹	PPP (Penh; día 6) ²
1	100	26,6	1,88
2	100	14	2,03

¹ La pérdida media de peso para controles no tratados en el día 8 es del 30-32%.

² Las puntuaciones Penh medias para los controles no tratados en el día 6 o 7 del estudio son 2,2-2,5, y para los ratones no infectados son de ~ 0,35-0,45.

Ejemplo 4: Análisis de antagonismo/sinergia

15 Para el análisis de sinergia/antagonismo, se evaluaron los compuestos de ensayo en un ensayo basado en CPE con células MDCK de tres días, infectadas con A/Puerto Rico/8/34 a una MOI de 0,01, en experimentos combinados con los inhibidores de neuraminidasa carboxilato de oseltamivir o zanamivir, o el inhibidor de polimerasa T-705 (véase, por ejemplo, Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections"), usando el método de independencia de Bliss (Macsynergy, Pritchard y Shipman, 1990). Véase, por ejemplo, Prichard, M.N. y C. Shipman, Jr., A three-dimensional model to analyze drug-drug interactions. Antiviral Res, 1990. 14(4-5): p. 181-205. Este método convencional implica probar diferentes combinaciones de concentración de inhibidores a modo de damero y se calcula un volumen de sinergia comparando la superficie de respuesta observada con el resultado esperado calculado a partir de la simple aditividad solo de los agentes individuales. Los volúmenes de sinergia mayores de 100 se consideran sinergia fuerte y los volúmenes entre 50 y 100 se consideran sinergia moderada. Los volúmenes de sinergia de cero representan aditividad y los volúmenes de sinergia negativos representan antagonismo entre los agentes.

Tabla 4. Datos de sinergia/antagonismo

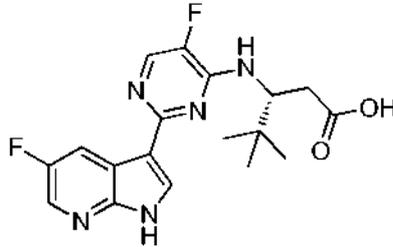
Experimentos de combinación usando el método de independencia de Bliss (Macsynergy)		
Independencia de Bliss	Volumen de sinergia, confianza al 95 %	Resultado
Compuesto 1 (referencia) + oseltamivir	360	fuerte sinergia

Experimentos de combinación usando el método de independencia de Bliss (MacSynergy)		
Independencia de Bliss	Volumen de sinergia, confianza al 95 %	Resultado
Compuesto 1 (referencia) + favipiravir	1221	fuerte sinergia
Compuesto 1 (referencia) +zanamivir	231	fuerte sinergia
Compuesto 2 + oseltamivir	250	fuerte sinergia
Compuesto 2 + favipiravir	100	sinergia
Compuesto 2 + zanamivir	220	fuerte sinergia
Compuesto 14 (referencia) + oseltamivir	545	fuerte sinergia
Compuesto 14 (referencia) + favipiravir	349	fuerte sinergia
Compuesto 14 (referencia) +zanamivir	255	fuerte sinergia
Compuesto 57 (referencia) + oseltamivir	268	fuerte sinergia
Compuesto 57 (referencia) + favipiravir	430	fuerte sinergia
Compuesto 57 (referencia) + zanamivir	171	fuerte sinergia
Compuesto 87 (referencia) + oseltamivir	348	fuerte sinergia
Compuesto 87 (referencia) + favipiravir	412	fuerte sinergia
Compuesto 87 (referencia) + zanamivir	2,7	insignificante

Tal como se usa en el presente documento, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones son coherentes con aquellas empleadas en la bibliografía científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2ª Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

REIVINDICACIONES

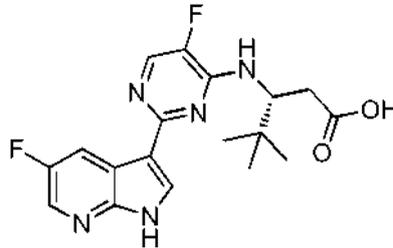
1. Un compuesto de la fórmula:



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula:

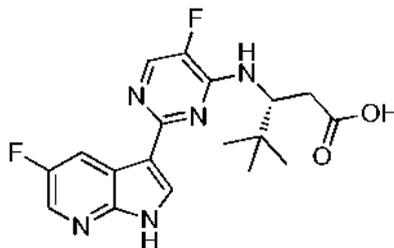


10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un método para inhibir la replicación de los virus de la gripe en una muestra biológica *in vitro* que comprende la etapa de administrar a dicha muestra biológica una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula:

15



20

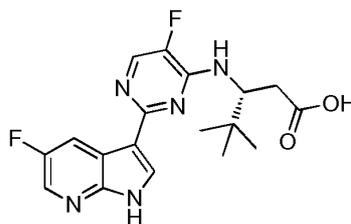
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El método de la reivindicación 3, que comprende además co-administrar un agente terapéutico adicional.

5. El método de la reivindicación 4, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un agente antivírico o una vacuna para la gripe.

25

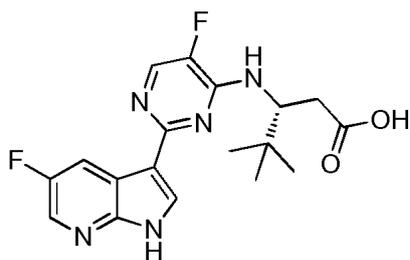
6. Un compuesto de la fórmula:



30

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la gripe.

7. Un método de preparación de un compuesto de la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

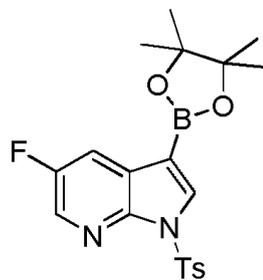
i) hacer reaccionar el compuesto 6a:



6a

5

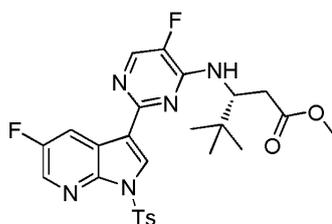
con el compuesto 7a:



7a

10

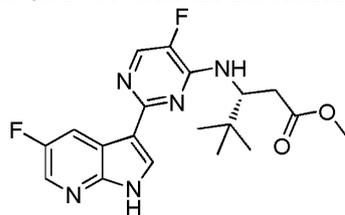
para formar un compuesto 8a:



8a

;

ii) desproteger el grupo Ts del compuesto 8a en condiciones adecuadas para formar el compuesto 9a



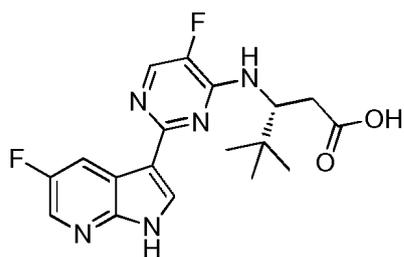
9a

;

15

y

iii) tratar el compuesto 9a con un reactivo adecuado para generar el compuesto



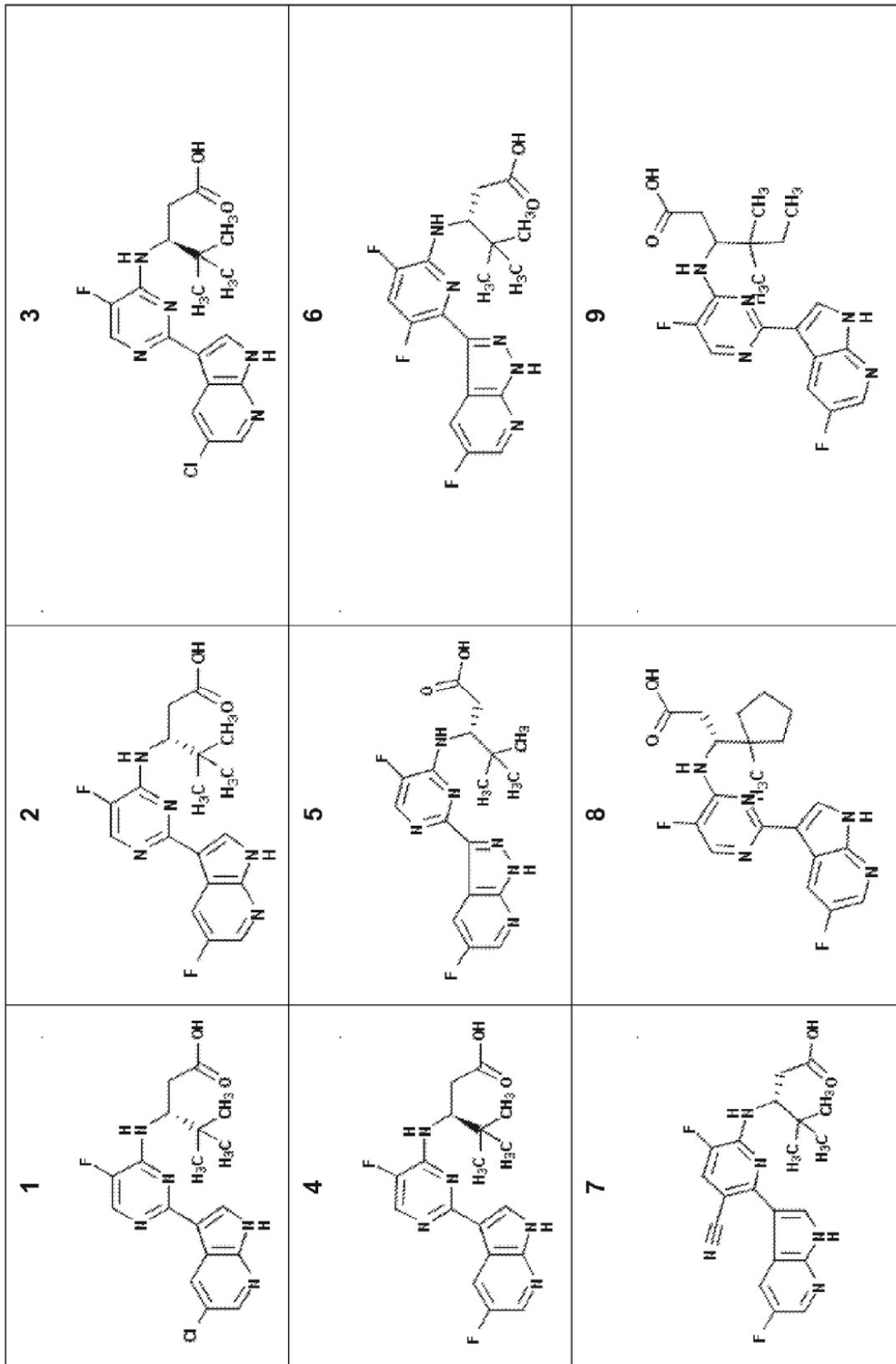


FIG. 1

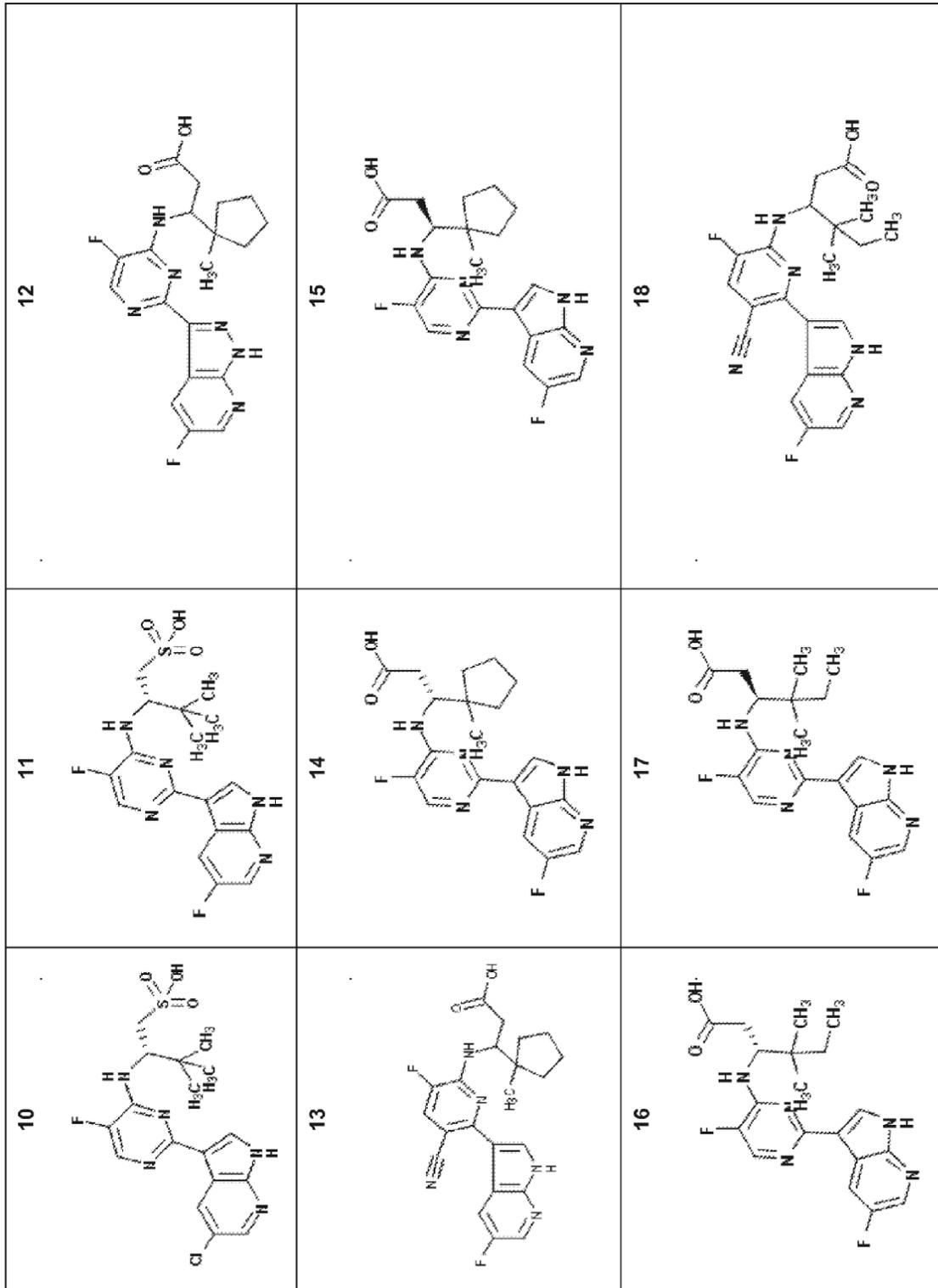


FIG. 1

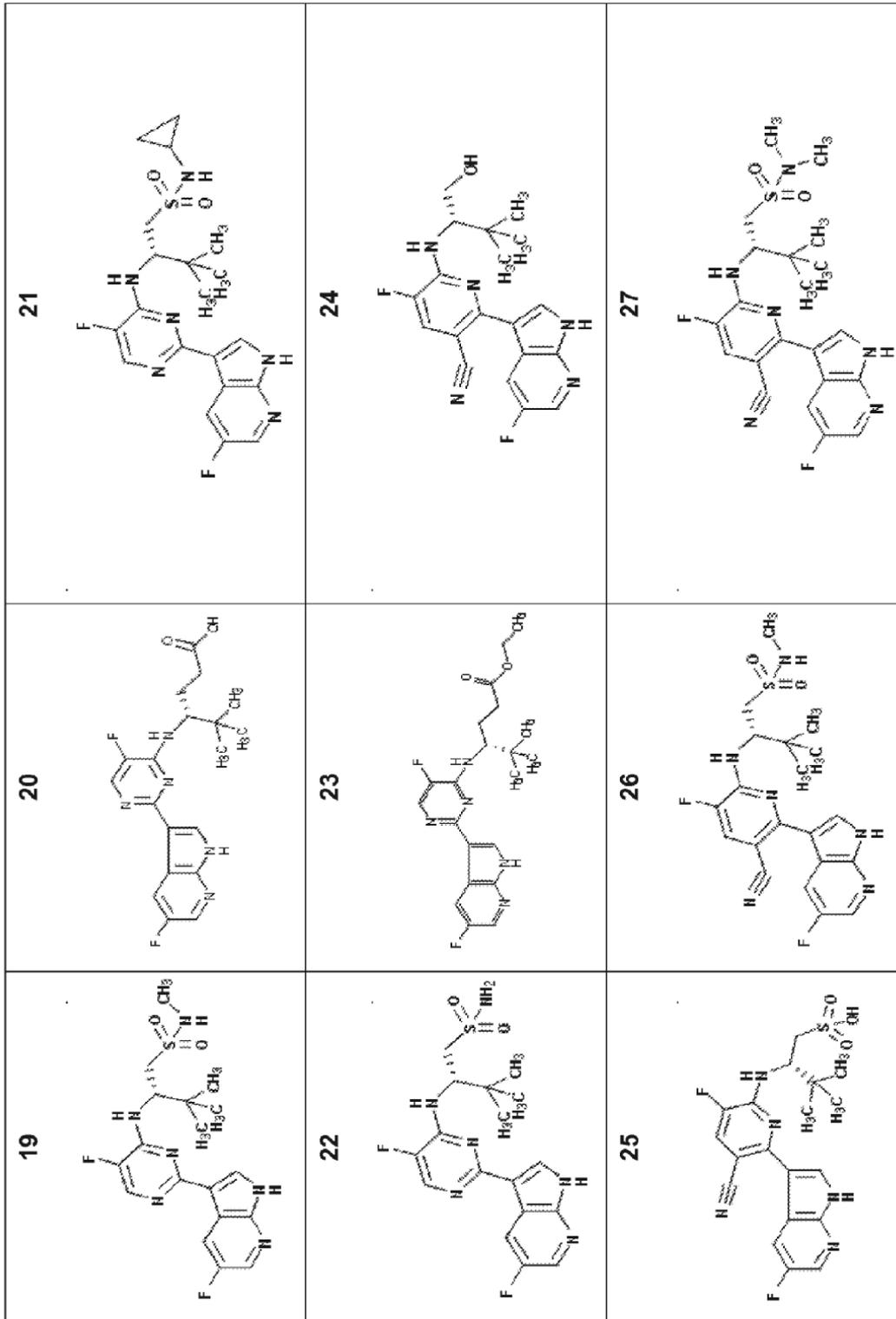


FIG. 1

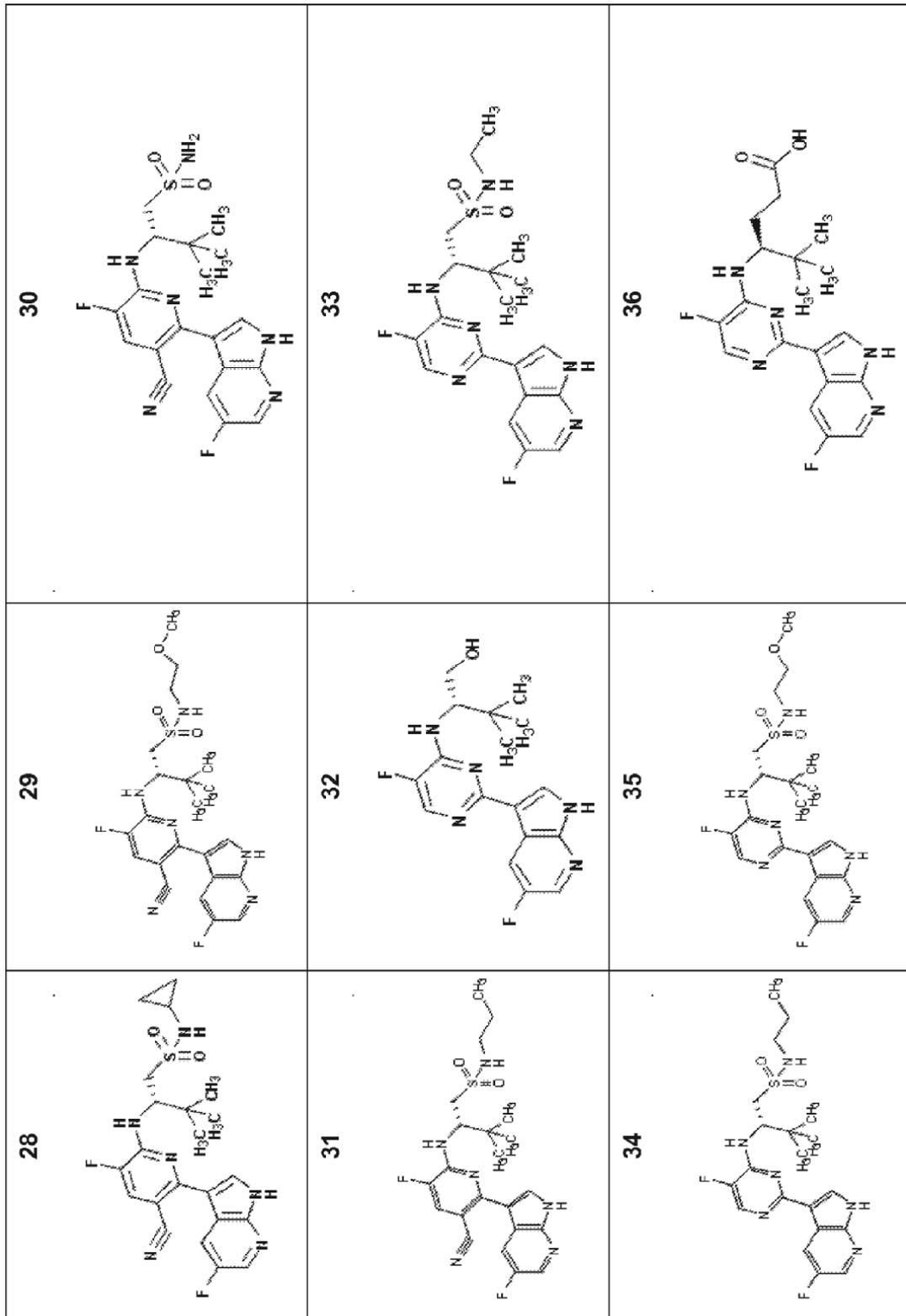


FIG. 1

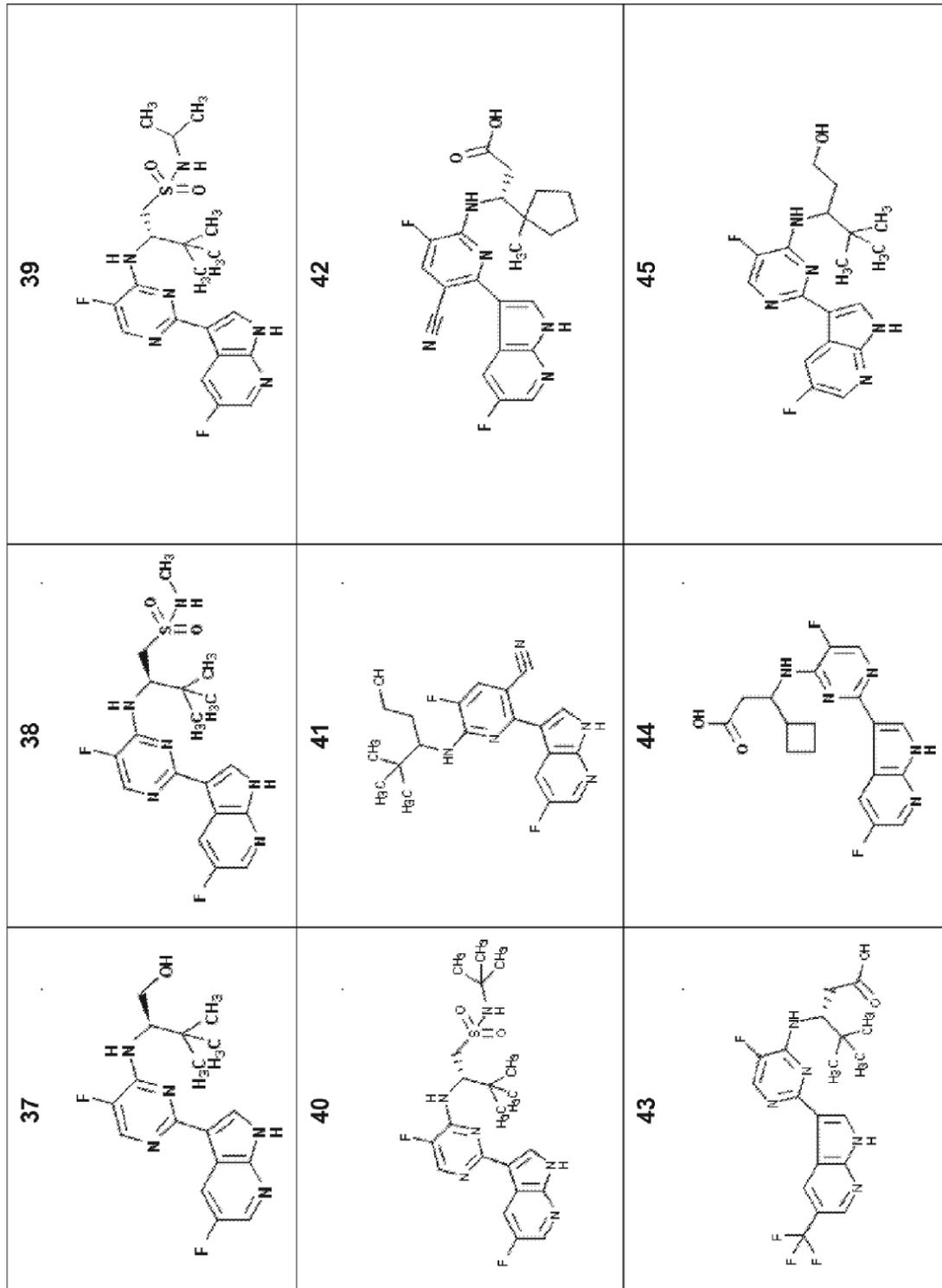


FIG. 1

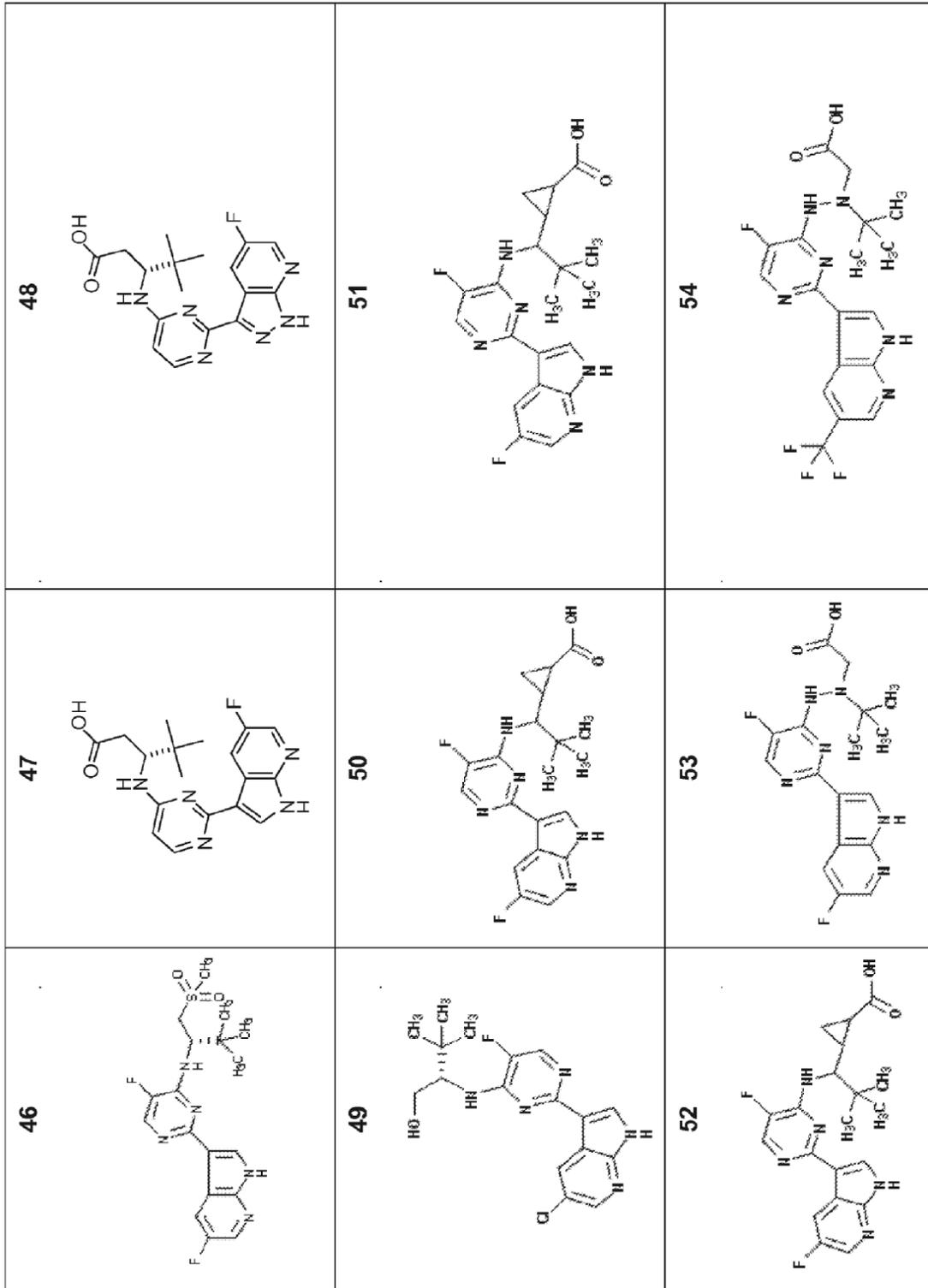


FIG. 1

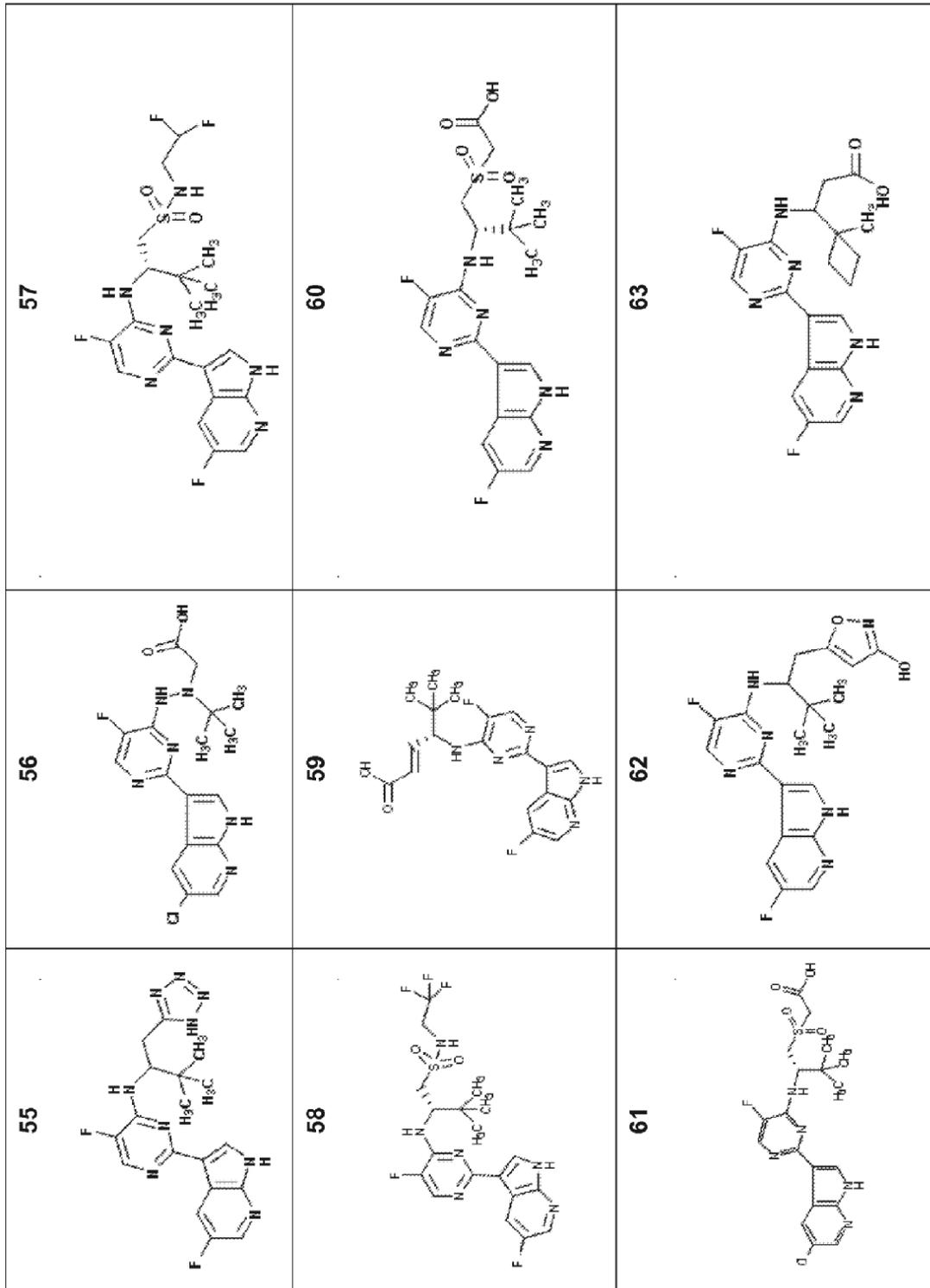


FIG. 1

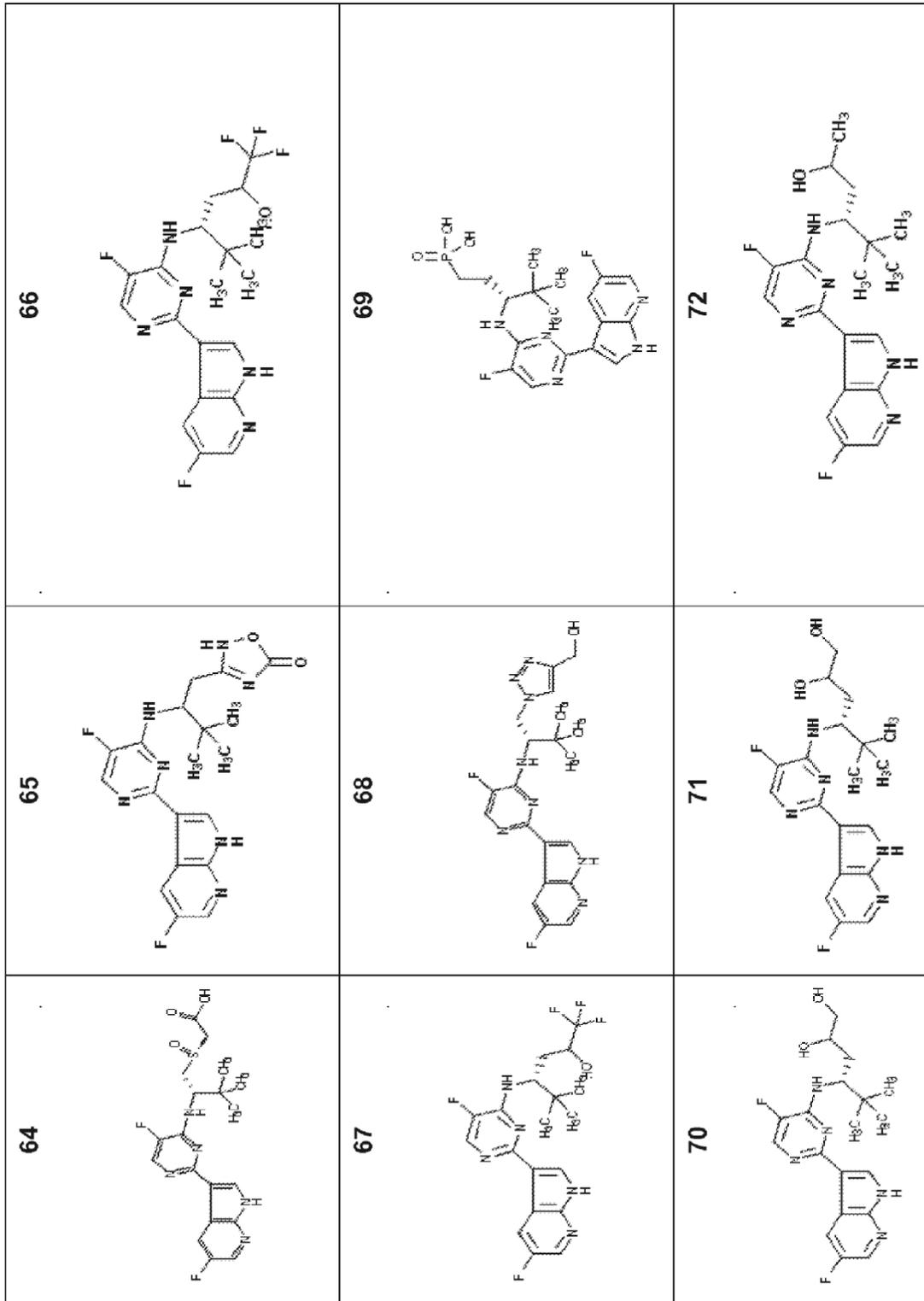


FIG. 1

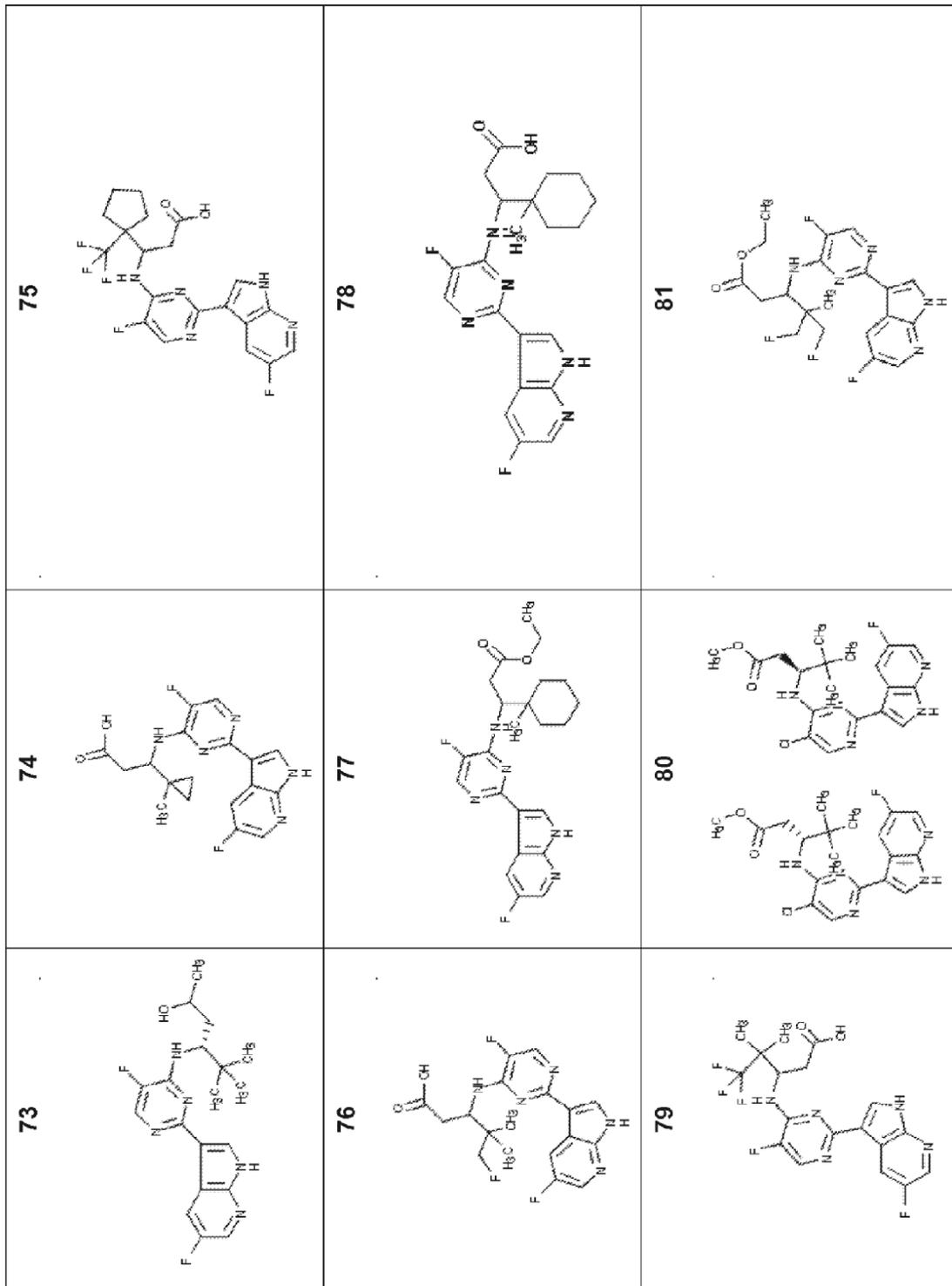


FIG. 1

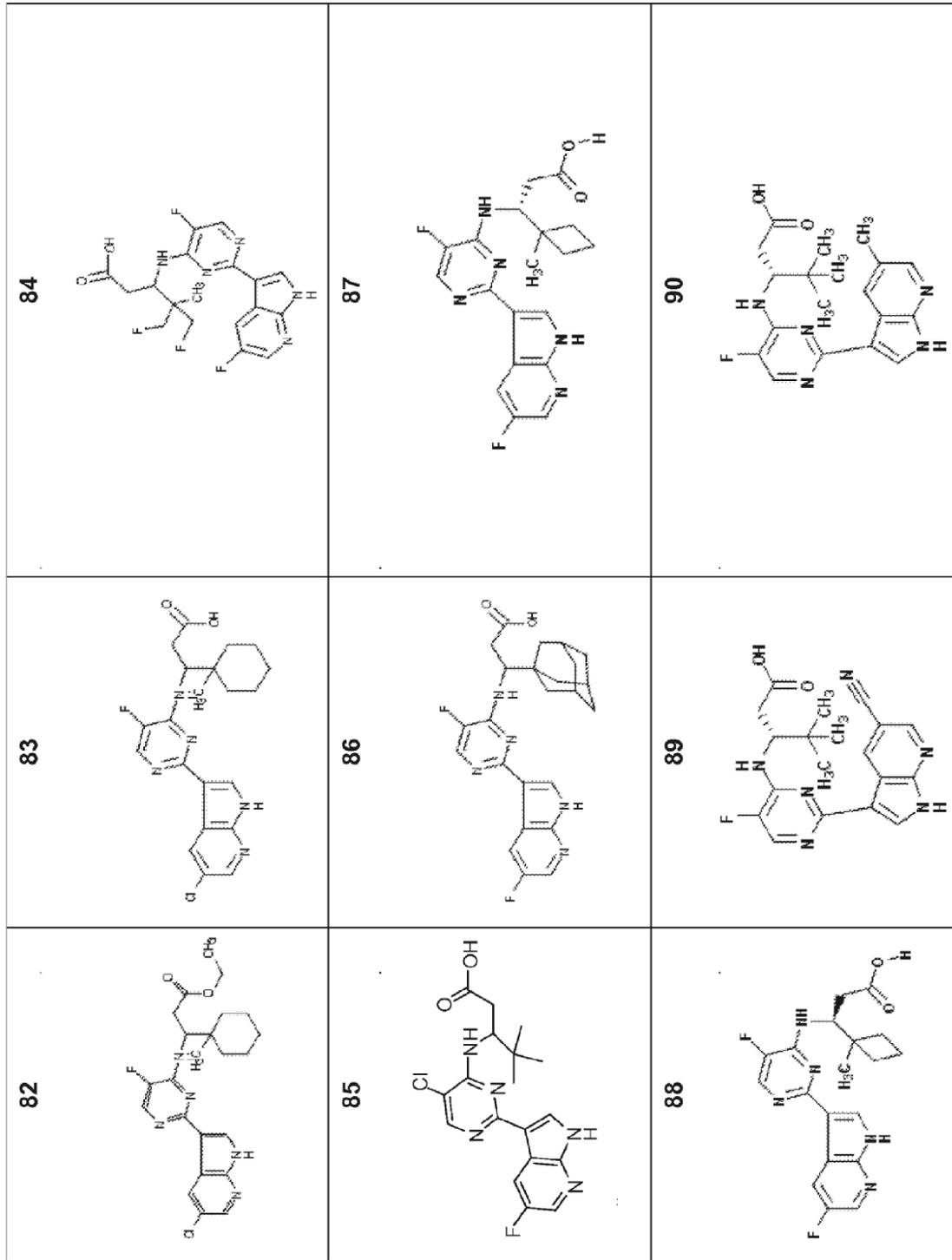


FIG. 1

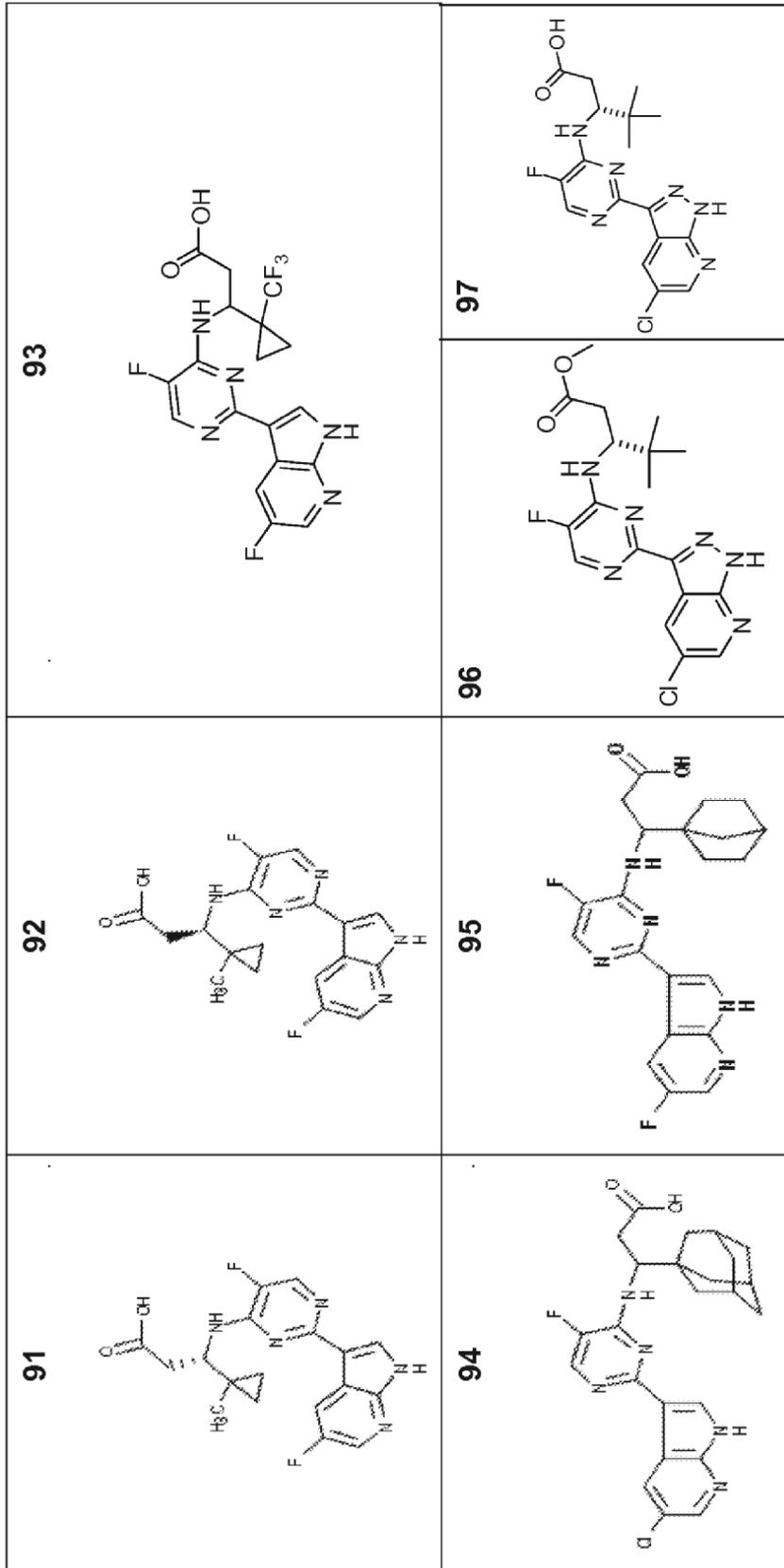


FIG. 1