

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 225**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2016 PCT/US2016/020499**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16141092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2016 E 16711723 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3097102**

54 Título: **Receptor de tipo toll que modula compuestos de 4,6-diamino-pirido[3,2-d]pirimidina**

30 Prioridad:

04.03.2015 US 201562128397 P
03.11.2015 US 201562250403 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AKTOUDIANKIS, EVANGELOS;
CHIN, GREGORY;
MACKMAN, RICHARD, L.;
METOBO, SAMUEL, E.;
MISH, MICHAEL, R.;
PYUN, HYUNG-JUNG y
ZABLOCKI, JEFF

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 656 225 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

Receptor de tipo toll que modula compuestos de 4,6-diamino-pirido[3,2-d]pirimidina

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos N.º 62/128397, presentada el 4 de marzo de 2015, y 62/250403, presentada el 3 de noviembre de 2015.

Campo

- 10 Esta solicitud se refiere generalmente a compuestos moduladores del receptor tipo toll, incluyendo compuestos de diamino pirido[3,2 D]pirimidina, y composiciones farmacéuticas que, entre otras cosas, modulan receptores de tipo toll (por ejemplo, TLR-8) y métodos para fabricarlos y usarlos.

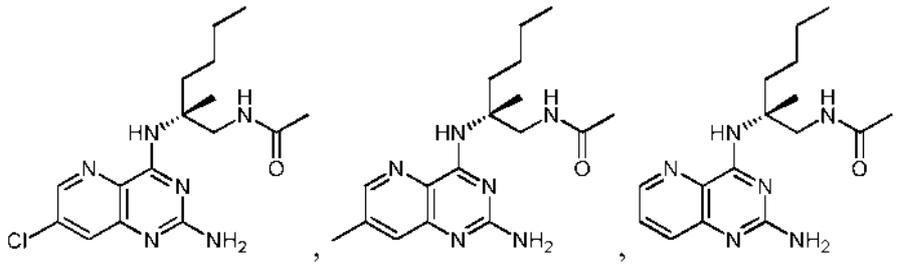
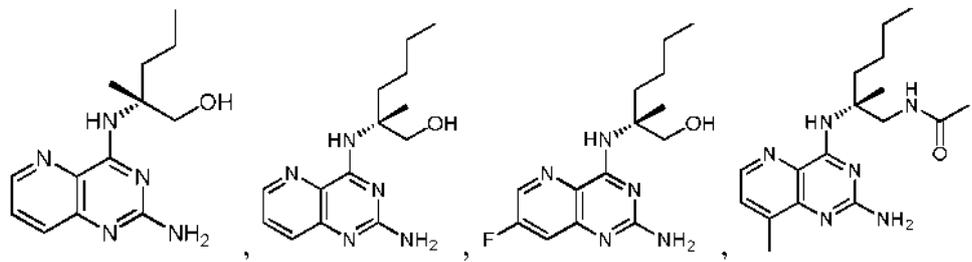
Antecedentes

- 15 La familia del receptor de tipo toll (TLR) desempeña un papel fundamental en el reconocimiento de patógenos y la activación de la inmunidad innata. El receptor de tipo toll 8 (TLR-8) se expresa predominantemente por las células inmunes mieloides y la activación de este receptor estimula una amplia respuesta inmunológica. Los agonistas de TLR-8 activan las células dendríticas mieloides, monocitos, células dendríticas derivadas de monocitos y células de Kupffer que conducen a la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, tales como interleucina-18 (IL-18), interleucina-12 (IL-12), factor-alfa de la necrosis tumoral (TNF- α), e interferón-gamma (IFN- γ). Dichos agonistas también promueven el aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras tales como células CD8+, moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (MAIT, células NK) y receptores de quimiocinas.
- 20
- 25 En conjunto, la activación de estas respuestas inmunitarias innatas y adaptativas induce una respuesta inmune y proporciona un beneficio terapéutico en diversas afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), infección, cáncer y inmunodeficiencia. Por ejemplo, con respecto a la hepatitis B, la activación de TLR8 en células profesionales presentadoras de antígenos (pAPCs) y otras células inmunes intrahepáticas se asocia con la inducción de IL-12 y citocinas proinflamatorias, que se espera que aumenten las respuestas de linfocitos T específicos del VHB, activen las células NK intrahepáticas e impulsen la reconstitución de la inmunidad antiviral. Véase, por ejemplo, Wille-Reece, U. et al. J Exp Med 203, 1249-1258 (2006); Peng, G. et al., Science 309, 1380-1384 (2005); Jo, J. et al., PLoS Pathogens 10, e1004210 (2014) y Watashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013).
- 30
- 35 Dado el potencial para tratar una amplia gama de enfermedades, sigue existiendo la necesidad de nuevos moduladores de receptores de tipo toll, por ejemplo TLR-8. Los moduladores potentes y selectivos de TLR-8 que tienen un potencial reducido para responsabilidades inespecíficas son particularmente deseables.

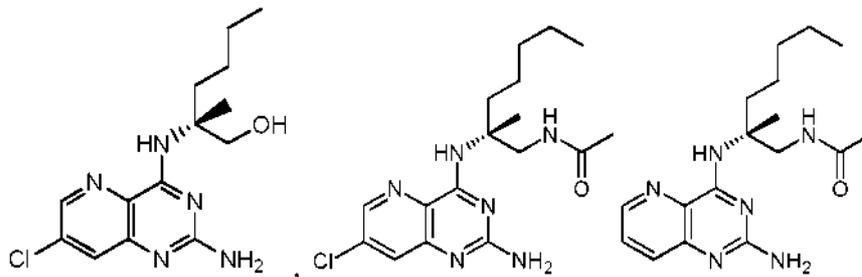
Sumario

- 40 La presente invención proporciona:

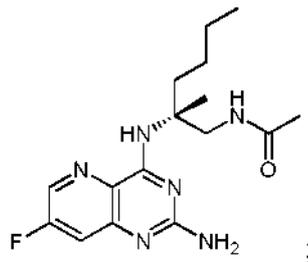
(1) un compuesto seleccionado de



y



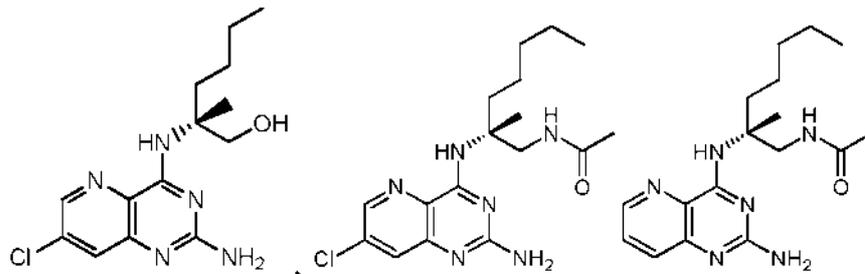
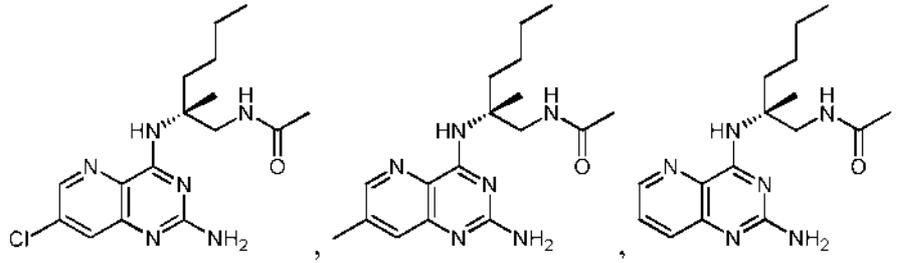
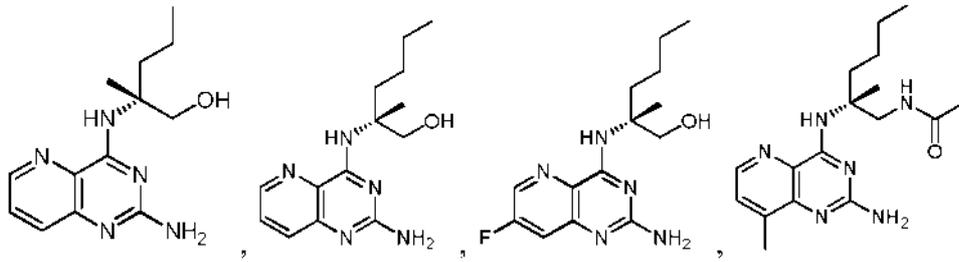
5



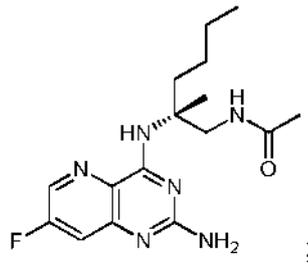
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10

(2) el compuesto de (1), que se selecciona de

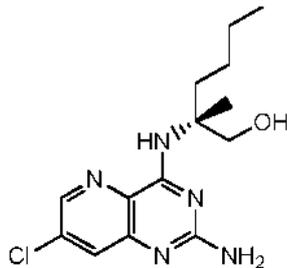


y



5

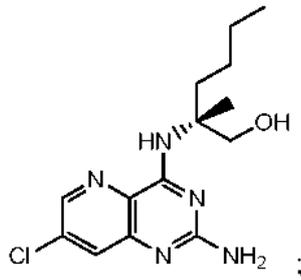
(3) el compuesto de (1), que es



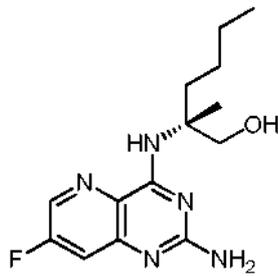
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(4) el compuesto de uno cualquiera del punto (1) a (3), que es



(5) el compuesto de (1), que es

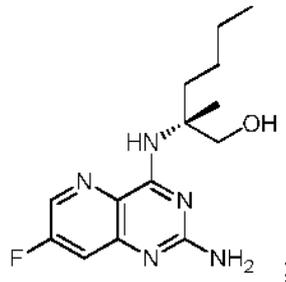


5

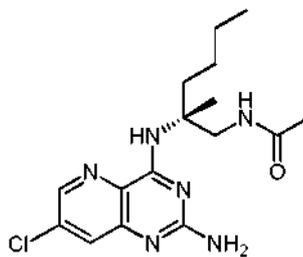
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(6) el compuesto de uno cualquiera del punto (1), (2) o (5), que es

10



(7) el compuesto de (1), que es

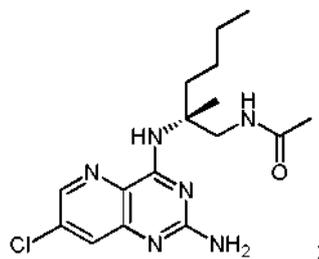


15

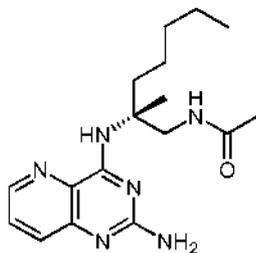
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(8) el compuesto de uno cualquiera del punto (1), (2) o (7), que es

20

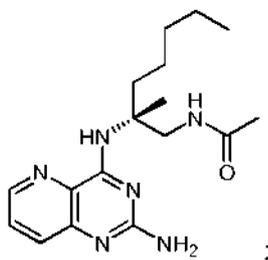


(9) el compuesto de (1), que es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(10) el compuesto de uno cualquiera del punto (1), (2) o (9), que es



10 (11) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera del punto (1) a (10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable;

15 (12) un compuesto de uno cualquiera del punto (1)-(10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica;

(13) un compuesto de uno cualquiera del punto (1)-(10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección vírica por hepatitis B;

20 (14) el compuesto o sal para el uso de (13), en el que el uso es junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales; y

25 (15) el compuesto o sal para el uso de (14), en el que el uso es junto con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de ADN polimerasa del VHB, moduladores del receptor 7 de tipo toll, moduladores del receptor 8 de tipo toll, moduladores del receptor 7 y 8 de tipo toll, moduladores del receptor 3 de tipo toll, ligandos de interferón alfa, inhibidores de HBsAg, compuestos que se dirigen a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm vírico, ARN pequeños de interferencia (ARNsi), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos de VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de la replicación de timosina alfa-1 recombinante y virus de la hepatitis B, inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg),
 35 inhibidores deIDO, y combinaciones de los mismos.

Descripción detallada

40 La siguiente descripción se realiza con el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como una ilustración de la materia objeto reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta descripción se proporcionan por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

45 I. Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por alguien con una habilidad habitual en la técnica. Un guión en el frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia para indicar el punto de

unión a un resto precursor; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Un prefijo, tal como "C_{u-v}" o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono, donde u y v son números enteros. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

5 Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente descripción, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de un síntoma y/o disminución de la extensión de un síntoma y/o prevención del empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más
10 de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o afección, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, retrasando el empeoramiento o el avance de la enfermedad o afección); y c) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocar la regresión de los síntomas clínicos, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión
15 de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

Como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo que se trate.
20 Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, incluir la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad o afección. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo dado y/o reduce el alcance de la enfermedad en un marco de tiempo dado, en comparación con no utilizar el método. Dichas comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse utilizando métodos conocidos, tal como confirmar el estado VIH+ de un individuo y evaluar el recuento de linfocitos T del individuo u otra indicación del desarrollo del SIDA, tal como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (por ejemplo, una afección que generalmente no está presente en individuos con un sistema inmunitario activo pero sí en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye la aparición, recurrencia y comienzo.
30

Como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a un régimen que protege contra el inicio de la enfermedad o trastorno de tal forma que no se desarrollan los síntomas clínicos de la enfermedad. Por lo tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (por ejemplo, administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (por ejemplo, administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de un agente infeccioso detectable (por ejemplo, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno, tal como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con el desarrollo o el inicio de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la expresión "prevenir la infección por VHB" se refiere a la administración a un sujeto que no tiene una infección detectable por VHB de una sustancia terapéutica anti-VHB. Se entiende que el sujeto para la terapia preventiva anti-VHB puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus VHB. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la expresión "prevenir una infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección por VIH detectable, una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto para la terapia preventiva anti-VIH puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus VIH.
45

Como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber presentado una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y se conocen en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, los individuos en riesgo de SIDA son aquellas que tienen VIH.
50

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad, y su gravedad y la edad, el peso, etc., del sujeto que se va a tratar. La cantidad eficaz puede incluir un intervalo de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, puede requerirse una dosis única o múltiples dosis para conseguir el criterio de valoración de tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad eficaz en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un único agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más de otros agentes, puede darse o se consigue un resultado deseable o beneficioso. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (por ejemplo, efectos
60
65

aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

Como se usa en el presente documento, un "agonista" es una sustancia que estimula a su compañero de unión, normalmente un receptor. La estimulación se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la bibliografía a partir de un análisis en el presente documento, que haga una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del compañero de unión particular en circunstancias sustancialmente similares, según aprecia un experto en la técnica. La estimulación puede definirse con respecto a un aumento en un efecto particular o función, que se induce mediante la interacción del agonista o agonista parcial con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.

Como se usa en el presente documento, un "antagonista" es una sustancia que inhibe su compañero de unión, normalmente un receptor. La inhibición se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la bibliografía a partir de un análisis en el presente documento, que haga una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del compañero de unión particular en circunstancias sustancialmente similares, según aprecia un experto en la técnica. La inhibición puede definirse con respecto a un aumento en un efecto particular o función que se induce por la interacción del antagonista con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.

Como se usa en el presente documento, un "agonista parcial" o un "antagonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación o inhibición, respectivamente, a su compañero de unión, que no es completamente o totalmente agonista o antagonista, respectivamente. Se reconocerá que la estimulación y, por lo tanto, la inhibición, se define de forma intrínseca para cualquier sustancia o categoría de sustancias a definir como agonistas, antagonistas o agonistas parciales.

Como se usa en el presente documento, "actividad intrínseca" o "eficacia" se refiere a alguna medida de la eficacia biológica del complejo de compañeros de unión. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el que la actividad intrínseca o eficacia debería definirse, dependerá del contexto del complejo de compañeros de unión (por ejemplo, receptor/ligando) y la consideración de una actividad importante para un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del sistema de segundos mensajeros particular implicado. Cuándo dichas evaluaciones contextualmente específicas son relevantes, y cómo podrían ser relevantes en el contexto de la presente descripción, será evidente para un experto en la técnica.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, emoliente, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que se haya aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptables para su uso en seres humanos o animales domésticos.

Como se usa en el presente documento, la modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial, o agonismo inverso de un receptor.

La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los compuestos objeto se ilustra en los Ejemplos y en otra parte en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "co-administración" incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción, seguido, al cabo de segundos o minutos, de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente divulgación en segundos o minutos. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción.

Se proporcionan también sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

Los compuestos de los descritos en el presente documento se pueden preparar y/o formular como sales

farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivarse de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Por ejemplo, un compuesto que contiene un nitrógeno básico se puede preparar como una sal farmacéuticamente aceptable poniendo en contacto el compuesto con un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, y mandelatos. Las listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en el presente documento también incluyen sales obtenidas a partir de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), un metal alcalino térreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en el que X es alquilo C_1 - C_4). También se incluyen sales de adición de bases, tales como sales de sodio o potasio.

Se proporcionan también compuestos descritos en el presente documento o sales, isómeros farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en los que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos descritos en el presente documento, o sales, isómeros farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos, pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos como se expone a continuación usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento, o su sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z. De forma análoga, se pretende que todas las formas tautómeras estén incluidas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente descripción contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de un protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. La presente descripción incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en el presente documento. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en el presente documento.

Un "profármaco" incluye cualquier compuesto que se convierte en un compuesto descrito en el presente documento

cuando se administre a un sujeto, *por ejemplo*, tras el procesamiento metabólico del profármaco.

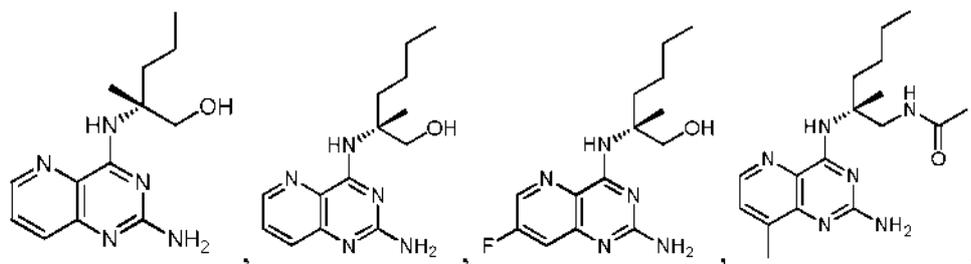
Las expresiones "terapia antirretroviral combinada" ("cART") se refieren a combinaciones o "cócteles" de medicamentos antirretrovirales usados para tratar infecciones virales humanas, incluyendo las infecciones por VIH.

5 Como se usa en el presente documento, las expresiones "terapia antirretroviral de combinación" y "cART" incluyen combinaciones y regímenes a menudo denominados Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART). Las combinaciones y regímenes HAART y cART comúnmente incluyen múltiples, a menudo dos o más, fármacos tales como inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores de la fusión, agonistas de CCR5 y/o inhibidores de la integrasa.

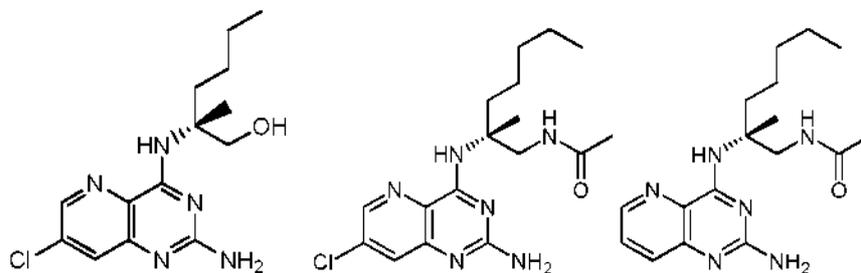
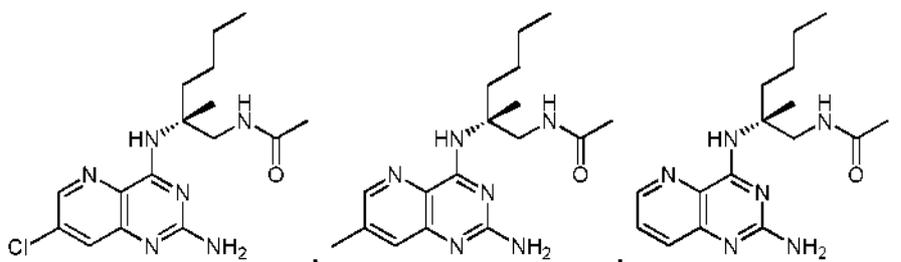
15 Las expresiones "reservorio de VIH latente", "reservorio latente de VIH", "reservorio de VIH", "reservorio latente", e "infección por VIH latente" se refieren a una afección en la que los linfocitos T CD4+ en reposo u otras células están infectadas con VIH pero no están produciendo activamente VIH. Las células infectadas con VIH actualmente inactivas se denominan "células infectadas de forma latente". La terapia antirretroviral (TAR) puede reducir el nivel de VIH en la sangre a un nivel indetectable, mientras que los reservorios latentes de VIH continúan sobreviviendo. Cuando una célula infectada de forma latente se reactiva, la célula comienza a producir VIH (replicación del VIH).

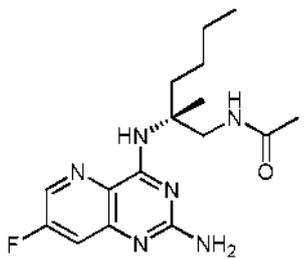
20 II. Compuestos

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado de



25 y





o una sal farmacéuticamente aceptable el mismo.

5 III. Composiciones

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se expone más completamente a continuación.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden seleccionar de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes que incluyen emolientes, cargas, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas pueden prepararse en forma estéril, y cuando se pretende que se administren por una administración diferente a la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes tales como los expuestos en Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6^a edición, American Pharmacists Association, 2009. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes, tales como EDTA, hidratos de carbono, tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico, y similares. En ciertas realizaciones, la composición se proporciona como una forma de dosificación sólida, incluyendo una forma de dosificación oral sólida.

Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para diversas rutas de administración, incluyendo administración oral. Las composiciones se pueden presentar en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo (por ejemplo, un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones se pueden preparar asociando uniforme e íntimamente el principio activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Las composiciones descritas en el presente documento que son adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria), incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo. En una realización, la composición farmacéutica es un comprimido.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes y elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más excipientes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en combinación con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio o sódico, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes de unión, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y

proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los principios inactivos para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto de tratamiento pretendido y el modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable varía de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso).

En ciertas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una variación, no contiene un agente que afecte a la velocidad a la que se metaboliza el principio activo. Por lo tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de la presente descripción en un aspecto no comprenden un agente que afectará (por ejemplo, ralentizará, dificultará o retardará) al metabolismo de un compuesto de la presente descripción o cualquier otro principio activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de la presente descripción. También se entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en el presente documento en un aspecto no comprende un agente que afectará (por ejemplo, ralentizará, dificultará o retardará) al metabolismo de un compuesto de la presente descripción o cualquier otro principio activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de la presente descripción.

IV. MÉTODOS

Se describen en el presente documento métodos para tratar enfermedades o afecciones que son sensibles a la modulación de receptores de tipo toll (por ejemplo, receptores TLR-8). Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los presentes compuestos descritos modulan los receptores TLR-8 como agonistas. Como se entenderá por los expertos en la técnica, los moduladores de TLR-8 pueden modular, en cierto grado, otros receptores de tipo toll (por ejemplo, TLR-7). Como tal, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento también pueden modular TLR-7 en un grado medible. En ciertas realizaciones, aquellos compuestos que modulan TLR-8 en un grado más alto que TLR-7 se consideran moduladores selectivos de TLR-8. Los métodos a modo de ejemplo para medir la modulación respectiva de cada compuesto de TLR-7 y TLR-8 se describen en los Ejemplos proporcionados en el presente documento. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son moduladores selectivos de TLR-8.

En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para modular TLR-8, que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un individuo (por ejemplo, un ser humano).

En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para modular TLR-8 *in vitro*.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como una herramienta de investigación, por ejemplo, para su uso en la identificación de moduladores de TLR-8

En ciertas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, los métodos comprenden administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales. El tratamiento con un compuesto de la presente descripción normalmente da como resultado la estimulación de una respuesta inmune para la enfermedad o afección particular que se trata. Las enfermedades o afecciones que se contemplan por la presente descripción incluyen las afectadas por la modulación de receptores de tipo toll (por ejemplo, TLR-8). En ciertas realizaciones, en el presente documento se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección sensible a la modulación de TLR-8, que comprende administrar a un ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las enfermedades, trastornos y afecciones a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), enfermedades infecciosas, cáncer y inmunodeficiencia.

En ciertas realizaciones, las enfermedades infecciosas incluyen enfermedades tales como hepatitis A, hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), hepatitis D (VHD), VIH, virus del papiloma humano (VPH), virus sincitial respiratorio (VSR), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), influenza, parainfluenza, citomegalovirus, dengue, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, infección por Leishmania, y virus sincitial respiratorio. En ciertas realizaciones, las enfermedades infecciosas incluyen enfermedades tales como hepatitis A, hepatitis B (VHB), hepatitis D (VHD), VIH, virus del papiloma humano (VPH), virus sincitial respiratorio (VSR), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), influenza, parainfluenza, citomegalovirus, dengue, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, infección por Leishmania, y virus sincitial respiratorio.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se describe un método para tratar o prevenir una infección vírica, que comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el método puede usarse para inducir una respuesta inmunitaria contra múltiples epítomos de una infección vírica en un ser humano. La inducción de una respuesta inmunitaria frente a una infección vírica puede evaluarse utilizando cualquier técnica que sea conocida para un experto en la técnica, para la determinación de si una respuesta inmunitaria se ha producido. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmune para la presente descripción incluyen, entre otros, la detección de una disminución de la carga vírica o del antígeno en el suero de un sujeto, la detección de linfocitos T específicos de péptido secretores de interferón-gamma y la detección de niveles elevados de una o más enzimas hepáticas, tales como alanina transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST). En una realización, la detección de los linfocitos T específicos de péptido secretores de IFN-gamma se lleva a cabo utilizando un ensayo de ELISPOT. Otra realización incluye reducir la carga vírica asociada con la infección por VHB, incluyendo una reducción medida mediante análisis por PCR.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se describe un método para potenciar la eficacia de una vacuna mediante la coadministración con la vacuna, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un individuo (por ejemplo, un ser humano). En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede coadministrar con una vacuna para estimular la respuesta inmune permitiendo la producción de una cantidad mayor de anticuerpos o permitiendo una protección más duradera. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden usar como adyuvantes de vacunas para aumentar la eficacia y la respuesta a la inmunización con un antígeno particular. En ciertas realizaciones, la coadministración de los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con una vacuna, puede influir en la forma en que se presenta el antígeno de una vacuna al sistema inmune y mejorar la eficacia de la vacuna.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección sensible a la modulación de TLR-8. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es una infección viral como se expone en el presente documento.

En ciertas realizaciones, se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección sensible a la modulación de TLR-8.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para tratar una infección vírica por hepatitis B, que comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con el virus de la hepatitis B una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Normalmente, el individuo padece una infección crónica de hepatitis B, aunque está dentro del alcance de la presente divulgación tratar a las personas que están infectadas de forma aguda con el VHB.

También se describen en el presente documento métodos para tratar una infección vírica por hepatitis C, que comprenden administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con el virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Normalmente, el individuo padece una infección crónica de hepatitis C, aunque está dentro del alcance de la presente divulgación tratar a las personas que están infectadas de forma aguda con el VHC.

El tratamiento de VHB o VHC de acuerdo con la presente descripción normalmente da como resultado la estimulación de una respuesta inmune contra VHB o VHC en un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con VHB o VHC, respectivamente, y una consiguiente reducción en el carga viral de VHB o VHC en el individuo infectado. Los ejemplos de respuestas inmunitarias incluyen la producción de anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos IgG) y/o la producción de citocinas, tales como interferones, que modulan la actividad del sistema inmune. La respuesta del sistema inmune puede ser una respuesta inducida recientemente, o puede ser el refuerzo de una respuesta inmune existente. En particular, la respuesta del sistema inmune puede ser una seroconversión contra uno o más antígenos del VHB o VHC.

Como se describe más completamente en el presente documento los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales a un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con VHB o VHC. El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse al individuo infectado (por ejemplo, un ser humano) al mismo tiempo que un compuesto de la presente descripción o antes o después de la administración de un compuesto de la presente descripción. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando se usa para tratar o prevenir el VHC, un compuesto de la presente descripción se puede administrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la proteasa NS4 del VHC, inhibidores de la proteasa NS3/NS4 del VHC,

inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos se describen más completamente a continuación.

Además, en ciertas realizaciones, cuando se usa para tratar o prevenir el VHB, un compuesto de la presente descripción se puede administrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, moduladores del receptor 7 de tipo toll, moduladores del receptor 8 de tipo toll, moduladores del receptor 7 y 8 de tipo toll, moduladores del receptor 3 de tipo toll, ligandos de interferón alfa, inhibidores de HBsAg, compuestos que se dirigen a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm vírico, ARN pequeños de interferencia (ARNsi), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos de VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de la replicación de timosina alfa-1 recombinante y virus de la hepatitis B, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos se describen más completamente a continuación.

En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para mejorar un síntoma asociado con una infección por VHB o infección por VHC, en el que el método comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para mejorar un síntoma asociado con la infección por VHB o infección por VHC. Dichos síntomas incluyen la presencia de partículas víricas del VHB (o partículas víricas del VHC) en la sangre, inflamación del hígado, ictericia, dolores musculares, debilidad y cansancio.

En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para reducir la velocidad de avance de una infección vírica por hepatitis B o una infección vírica por hepatitis C, en un individuo (por ejemplo, un ser humano), en el que el método comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la velocidad de avance de la infección viral de hepatitis B o infección viral de hepatitis C. El tasa del avance de la infección puede seguirse midiendo la cantidad de partículas del virus VHB o el virus VHC en la sangre.

En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para reducir la carga vírica asociada con la infección por VHB o infección por VHC, en el que el método comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con VHB o el VHC una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la carga vírica del VHB o la carga vírica del VHC en el individuo.

En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para inducir o potenciar una respuesta inmune contra el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C en un individuo (por ejemplo, un ser humano), en el que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo, en el que se induce una nueva respuesta inmune contra el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C en el individuo, o una respuesta inmune preexistente contra el virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C se potencia en el individuo. La seroconversión con respecto al VHB o al el VHC puede inducirse en el individuo. Los ejemplos de respuestas inmunes incluyen la producción de anticuerpos, tal como moléculas de anticuerpo IgG, y/o la producción de moléculas de citocina que modulan la actividad de uno o más componentes del sistema inmune humano.

En ciertas realizaciones, se puede inducir una respuesta inmune contra uno o más antígenos de VHB o VHC. Por ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), o contra la forma pequeña del antígeno de superficie del VHB (antígeno S pequeño), o contra la forma mediana del antígeno de superficie del VHB (antígeno S mediano), o contra una combinación de los mismos. De nuevo a modo de ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y también contra otros antígenos derivados del VHB, tal como la polimerasa núcleo o proteína x.

La inducción de una respuesta inmunitaria frente a un VHC o VHB puede evaluarse utilizando cualquier técnica que sea conocida para un experto en la técnica, para la determinación de si una respuesta inmunitaria se ha producido. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmune para la presente descripción incluyen, entre otros, la detección de una disminución de la carga vírica en el suero de un sujeto, tal como midiendo la cantidad de ADN del VHB o el ADN del VHC en la sangre de un sujeto utilizando un ensayo PCR, y/o midiendo la cantidad de anticuerpos anti-VHB, o anticuerpos anti-VHC, en la sangre del sujeto usando un método tal como ELISA.

- En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VHB. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VHC. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VHB. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VHC.
- 10 En ciertas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para tratar una infección viral por Retroviridae (por ejemplo, una infección viral por VIH) en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.
- 15 En ciertas realizaciones, también se describen en el presente documentos métodos para tratar una infección por VIH (por ejemplo, una infección por VIH-1), que comprenden administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) infectado con el virus VIH una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.
- 25 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir una infección viral por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.
- 30 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para inhibir la replicación del virus VIH, tratar el SIDA, o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.
- 35 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para prevenir una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo está en riesgo de contraer el virus VIH, tal como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con la contracción del virus VIH.
- 40 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.
- 45 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.
- 50 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se administra a un paciente en el que la expresión del gen del VIH activo se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (incluyendo la terapia antirretroviral de combinación o "cART").
- 55 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para reducir el reservorio de VIH latente en un ser humano infectado con VIH, comprendiendo el método administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar terapia antirretroviral (incluyendo terapia antirretroviral de combinación o "cART"). En ciertas realizaciones, la expresión del gen del VIH activo en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (incluyendo la terapia antirretroviral de combinación o "cART").
- 60 En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la terapia médica de una infección viral por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la
- 65

replicación del virus VIH (por ejemplo, VIH-1) o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano).

5 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral por VIH o la replicación del virus VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano). Se proporciona una realización proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

10 En ciertas realizaciones, se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por el virus VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano). En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus VIH.

15 En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es para un individuo (por ejemplo, un ser humano) que necesita el tratamiento. En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es para un individuo (por ejemplo, un ser humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

20 Se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En una realización, el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en un método para tratar una infección viral por VIH o la replicación del virus VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano).

25 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir el VIH en un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

30 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

35 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

40 En ciertas realizaciones, la infección por VIH es una infección por VIH-1.

45 Además, los compuestos de esta descripción son útiles en el tratamiento de cáncer o tumores (incluyendo displasias, tales como displasia uterina). Estos incluyen neoplasias hematológicas, carcinomas orales (por ejemplo del labio, lengua o faringe), órganos digestivos (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), peritoneo, hígado y vías biliares, páncreas, del sistema respiratorio, tal como de laringe o pulmón (microcítico y no microcítico), hueso, tejido conectivo, piel (por ejemplo, melanoma), mama, órganos reproductores (trompa de Falopio, útero, cuello del útero, testículos, ovarios o próstata), tracto urinario (por ejemplo, vejiga o riñón), cerebro y glándulas endócrinas, tal como la tiroides. En resumen, los compuestos de esta divulgación se emplean para tratar cualquier neoplasia, incluyendo no solo neoplasias hematológicas, sino también tumores sólidos de todos los tipos. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles para tratar una forma de cáncer seleccionado de cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular y cáncer colorrectal.

50 Las neoplasias hematológicas se definen ampliamente como trastornos proliferativos de las células sanguíneas y/o sus progenitores, en las que estas células proliferan de manera no controlada. Anatómicamente, las neoplasias hematológicas se dividen en dos grupos primarios: linfomas - masas malignas de células linfoides, principal, pero no exclusivamente, en nodos linfáticos, y leucemias - neoplasias derivadas normalmente de células linfoides o mieloides y que afectan principalmente a la médula ósea y la sangre periférica. Los linfomas pueden subdividirse en enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (NHL). El último grupo comprende varias entidades distintas, que pueden distinguirse clínicamente (por ejemplo, linfoma agresivo, linfoma indolente), histológicamente (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de células del manto) o basándose en el origen de la neoplasia maligna (por ejemplo, linfocito B, linfocito T). Las leucemias y neoplasias relacionadas incluyen leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia linfoblástica crónica (CLL). Otras neoplasias hematológicas incluyen las discrasias de células plasmáticas incluyendo mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son útiles en el tratamiento de linfoma de células B, linfoma linfoplasmocitoide, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, y cáncer peritoneal.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento de carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico y/o cáncer colorrectal. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de mama y/o cáncer de ovario. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento del carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico.

10 En ciertas realizaciones, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa, que comprende administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer. En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En ciertas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular y cáncer colorrectal. En ciertas realizaciones, el cáncer es un linfoma. En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma de Hodgkin. En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma no Hodgkin. En ciertas realizaciones, el cáncer es un linfoma linfocitos B. En ciertas realizaciones, el cáncer se selecciona de entre linfoma de linfocitos B; cáncer de trompa de Falopio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, y cáncer peritoneal. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe más completamente en el presente documento.

25 En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, el cáncer es carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico. En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama y/o cáncer de ovario. En ciertas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico y/o cáncer colorrectal. En ciertas realizaciones, el cáncer es carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico.

30 V. ADMINISTRACIÓN

Uno o más de los compuestos de la presente descripción (también denominado en el presente documento como principios activos), pueden administrarse por cualquier ruta apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Una ventaja de ciertos compuestos descritos en el presente documento es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

40 Un compuesto de la presente descripción se puede administrar a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, o al menos alrededor de 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra con una programación diaria o intermitente durante la vida del individuo.

45 La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente descripción se puede ajustar a lo largo del tratamiento, basándose en el criterio del médico que lo administra.

El compuesto se puede administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

50 En ciertas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un ser humano, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. Dado que los moduladores de TLR-8 pueden usarse en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, la identidad particular de los agentes terapéuticos adicionales dependerá de la enfermedad o afección particular que se trate.

60 El compuesto de la presente descripción se puede administrar mediante cualquier ruta y medios útiles, tales como administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa). Las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente descripción son de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día, o tal como de aproximadamente 0,3 µg a

aproximadamente 30 mg al día, o tal como de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 300 µg al día.

Un compuesto de la presente descripción se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de la presente descripción (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto). Las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente descripción son de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 10 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente descripción son aproximadamente 1 mg por dosis, o aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o aproximadamente 100 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente descripción son aproximadamente 100 mg por dosis, o aproximadamente 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, o aproximadamente 500 mg por dosis. Se puede administrar una sola dosis por hora, por día o por semana. Por ejemplo, se puede administrar una sola dosis una vez cada hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 horas o una vez cada 24 horas. También se puede administrar una sola dosis una vez cada día, 2, 3, 4, 5, 6 días, o una vez cada 7 días. También se puede administrar una sola dosis una vez cada semana, 2, 3 semanas, o una vez cada 4 semanas. En ciertas realizaciones, se puede administrar una única dosis una vez por semana. Una sola dosis también puede administrarse una vez al mes.

La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente descripción se determinará por las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día o dos o más veces al día. La administración del compuesto continúa durante el tiempo necesario para tratar la infección por VHB o VHC. Por ejemplo, el Compuesto I se puede administrar a un ser humano infectado con VHB o VHC durante un período de 20 días a 180 días o, por ejemplo, durante un período de 20 días a 90 días o, por ejemplo, durante un periodo de 30 días a 60 días.

La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días durante los cuales el paciente recibe una dosis diaria del compuesto de la presente descripción, seguido de un período de varios o más días durante los cuales un paciente no recibe una dosis diaria del compuesto. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada dos días, o tres veces por semana. De nuevo a modo de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada día durante un período de 1 a 14 días, seguido de un período de 7 a 21 días durante los cuales el paciente no recibe una dosis del compuesto, seguido de un período posterior (por ejemplo, de 1 a 14 días) durante el cual el paciente recibe de nuevo una dosis diaria del compuesto. Se pueden repetir los períodos alternos de administración del compuesto, seguidos de la no administración del compuesto, según se requiera clínicamente para tratar al paciente.

En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En ciertas realizaciones, cuando un compuesto de la presente descripción se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, en forma de una forma de dosificación sólida para administración oral.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La co-administración de un compuesto de la presente descripción con uno o más agentes terapéuticos

adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal forma que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del paciente.

5 La co-administración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción, seguido, al cabo de segundos o minutos, de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente divulgación en segundos o minutos. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción.

20 VI. TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA VHB

En ciertas realizaciones, en el presente documento se describe un método para tratar o prevenir una infección por VHB en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, en el presente documento se describe un método para tratar una infección por VHB en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar una infección por VHB, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VHB. En ciertas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VHB. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VHB, inhibidores de ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores, moduladores del receptor de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), compuestos que se dirigen al antígeno central de la hepatitis B (HbcAg), inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP (polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato), oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm vírico, ARN pequeños de interferencia (ARNsi), agentes de terapia génica de ARNmi, moduladores de la endonucleasa, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas recombinantes del receptor scavenger A (SRA), inhibidores de Src cinasa, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, ARN de horquilla sintéticos cortos (sshRNAs), anticuerpos del VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), antagonistas del quimiocina CCR2, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de Arginasa-1, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor linfotóxina beta, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de proteína 4 asociada a linfocitos T, inhibidores de CD 137, inhibidores del miembro 1 de la subfamilia G del receptor de tipo lectina de células asesinas, inhibidores de TIM-3, inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón Lambda, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores

de Tyro, modificadores o editores génicos tales como CRISPR (incluyendo CRISPR Cas9), nucleasas con dedos de cinc o nucleasas sintéticas (TALEN), inhibidores de replicación del virus de hepatitis B, compuestos tales como los descritos en la Publicación de Estados Unidos N.º 2010/0143301 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N.º 2011/0098248 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N.º 2009/0047249 (Gilead Sciences), Patente de Estados Unidos N.º 8722054 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0045849 (Janssen), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), Publicación de Estados Unidos N.º 2008/0234251 (Array Biopharma), Publicación de Estados Unidos N.º 2008/0306050 (Array Biopharma), Publicación de Estados Unidos N.º 2010/0029585 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N.º 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N.º 2012/0082658 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N.º 2012/0219615 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0066432 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0088085 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicación de Estados Unidos N.º 2013/0251673 (Novira Therapeutics), Patente de Estados Unidos N.º 8513184 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N.º 2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N.º 2013/0344029 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), Publicación de Estados Unidos N.º 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), Publicación de Estados Unidos N.º 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), Publicación de Estados Unidos N.º 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicación de Estados Unidos N.º 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), y otros fármacos para tratar el VHB, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona adicionalmente de los inhibidores de secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos tipo TCR, inhibidores deIDO, modificadores epigenéticos de cccDNA, inhibidores de IAP, miméticos SMAC, y compuestos tales como los descritos en el documento US20100015178 (Incyte),

En ciertas realizaciones, el producto terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VHB, inhibidores de ADN polimerasa del VHB, moduladores del receptor 7 de tipo toll, moduladores del receptor 8 de tipo toll, moduladores del receptor 7 y 8 de tipo toll, moduladores del receptor 3 de tipo toll, ligandos del receptor interferón alfa, inhibidores de HBsAg, compuestos que se dirigen a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm vírico, ARN pequeños de interferencia (ARNsi); inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos de VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de BTK, e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el producto terapéutico adicional se selecciona entre inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) e inhibidores de IDO.

En ciertas realizaciones un compuesto de la presente descripción se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VHB. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el VHB, tal como inhibidores de ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores, moduladores del receptor de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), moduladores de 7, moduladores de tlr8, moduladores de tlr7 y tlr8, ligandos del receptor interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), compuestos que se dirigen al antígeno central de la hepatitis B (HbcAg), inhibidores de ciclofilina, inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP (polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato), moduladores de la endonucleasa, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de Src cinasa, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, antagonistas del quimiocina CCR2, agonistas de timosina, inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de Arginasa-1, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor linfotóxica beta, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de proteína 4 asociada a linfocitos T, inhibidores de CD137, inhibidores del miembro 1 de la subfamilia G del receptor de tipo lectina de células asesinas, inhibidores de TIM-3, inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRP alfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, e inhibidores de la replicación del virus de la Hepatitis B, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el VHB, tales como inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), modificadores epigenéticos de cccDNA, inhibidores de IAP, miméticos SMAC, e inhibidores de IDO.

En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación diaria.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- 5 (1) Fármacos de combinación seleccionados del grupo que consiste en tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (TRUVADA®); adefovir + clevidina y GBV-015, así como fármacos de combinación seleccionados de ABX-203+lamivudina+PEG-IFNalfa, ABX-203+adefovir+PEG-IFNalfa, e INO-9112 + RG7944 (INO-1800);
- 10 (2) inhibidores de ADN polimerasa del VHB seleccionados del grupo que consiste en besifovir, entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir dipivoxilo, tenofovir dipivoxil fumarato, tenofovir octadeciloxietil éster, telbivudina (Tyzeka®), pradefovir, Clevidina, emtricitabina (Emtriva®), ribavirina, lamivudina (Epivir-HBV®), fosfazida, famciclovir, SNC-019754, FMCA, fusolin, AGX-1009 y metacavir, así como inhibidores de ADN polimerasa del VHB seleccionados de AR-II-04-26 y HS-10234;
- 15 (3) Inmunomoduladores seleccionados del grupo que consiste en rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina, hidroxiurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-12, polímero polietilenoimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559 e IR-103, así como inmunomoduladores seleccionados de INO-9112, polímero polietilenoimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765 e IR-103;
- 20 (4) Moduladores del receptor 7 de tipo toll seleccionados del grupo que consiste en GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202 RG-7863 y RG-7795;
- (5) Moduladores del receptor 8 de tipo toll seleccionados del grupo que consiste en motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463;
- 25 (6) Moduladores del receptor 3 de tipo toll seleccionados del grupo que consiste en rintatolimod, poli-ICLC, MCT-465, MCT-475, Riboxxon, Riboxxim y ND-1.1;
- (7) Ligandos del receptor interferón alfa seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa-2b (Intron A®), interferón alfa-2a pegado (Pegasys®), interferón alfa 1b (Hapgen®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferón alfa-2a (YPEG-rhIFNalfa-2a), P-1101, Algeron, Alfaron, Ingaron (interferón gamma), rSIFN-co (súper compuesto de interferón recombinante), Ypeginterferón alfa-2b (YPEG-rhIFNalfa-2b), MOR-22, peginterferón alfa-2b (PEG-Intron®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), Multiferon®, interferón alfa-nl (Humoferon®), interferón beta-1a (Avonex®), Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferón-alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zyudus-Cadilla), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b e Interapo (Interapa);
- 30 (8) Inhibidores de hialuronidasa seleccionados del grupo que consiste en astodrimmer;
- (9) Moduladores de IL-10;
- (10) Inhibidores de HBsAg seleccionados del grupo que consiste en HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP 9AC, REP-9C y REP 9AC', así como inhibidores de HBsAg seleccionados de REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 y REP-9AC'
- 35 (11) Moduladores del receptor 9 de tipo toll seleccionados de CYT003, así como moduladores del receptor 9 de tipo toll seleccionados de CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1179, AZD-1419, MGN-1703, y CYT-003-QbG10;
- (12) Inhibidores de ciclofilina seleccionados del grupo que consiste en OCB-030, SCY-635 y NVP-018;
- 50 (13) Vacunas profilácticas para el VHB seleccionadas del grupo que consiste en Hexaxim, Hepelisav, Mosquirix, vacuna para DTwP-VHB, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), vacuna para DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vacuna profiláctica para la hepatitis B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, Engerix B®, vacuna recombinante para la hepatitis B (intramuscular, Kangtai Biological Products), vacuna recombinante para la hepatitis B (Hansensual polymorpha yeast, intramuscular, Hualan Biological Engineering), Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvac, vacuna para DTP-Hib-VHB, vacuna para DTP-VHB, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vacuna para DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan6, vacuna para rhHBsAG, y vacuna para DTaP-rHB-Hib;
- 55 (14) Vacunas terapéuticas para el VHB seleccionadas del grupo que consiste en complejo de HBsAG-HBIG, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenosa), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vacuna peptídica (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX- 6200, FP-02, TG-1050, NU-500, HBVax, vacuna im/TriGrid/antígeno, vacuna con adyuvante de Mega-CD40L, HepB-v, NO-1800, vacuna terapéutica recombinada a base de VLP (infección por VHB, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, y Lm HBV, así como vacunas
- 60
- 65

terapéuticas para el VHB seleccionadas de FP-02.2 y RG7944 (INO-1800);

(15) Inhibidor de la entrada vírica del VHB seleccionado del grupo que consiste en Myrcludex B;

(16) Oligonucleótido antisentido dirigido a ARNm vírico seleccionado del grupo que consiste en ISIS-HBVRx;

(17) ARN de interferencia corto (ARNsi) seleccionado del grupo que consiste en TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, ddRNAi y ARC-520;

(18) Moduladores de endonucleasas seleccionados del grupo que consiste en PGN-514;

(19) Inhibidores de ribonucleótido reductasa seleccionados del grupo que consiste en Trimidox;

(20) Inhibidores del antígeno E del virus de la Hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en wogonin;

(21) Anticuerpos del VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en GC-1102, XTL-17, XTL-19, XTL-001, KN-003 y terapia de anticuerpos monoclonales completamente humanos (infección por virus de la hepatitis B, Humabs BioMed), así como anticuerpos del VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B seleccionados de IV Hepabulin SN;

(22) Anticuerpos del VHB que incluyen anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales seleccionados del grupo que consiste en Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B Hiperimmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina de hepatitis B (intravenosa, pH4, infección por VHB, Shanghai RAAS Blood Products) y Fovepta (BT-088);

(23) Antagonistas de quimiocinas CCR2 seleccionados del grupo que consiste en propagermano;

(24) Agonistas de timosina seleccionados del grupo que consiste en Timalfasina;

(25) Citocinas seleccionadas del grupo que consiste en IL-7 recombinante, CYT-107, interleucina-2 (IL-2, Immunex); interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus) y celmoleucina, así como citocinas seleccionadas de IL-15, IL-21, IL-24;

(26) Inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB) seleccionados del grupo que consiste en NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, morfotiadina mesilato y DVR-23;

(27) Estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico seleccionados del grupo que consiste en SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 y ORI-7170;

(28) Estimuladores de NOD2 seleccionados del grupo que consiste en SB-9200;

(29) Timosina alfa-1 recombinante seleccionada del grupo que consiste en NL-004 y timosina alfa-1 PEGilada;

(30) Inhibidores de la replicación del virus de la Hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en isotiafludina, IQP-HBV, RM-5038 y Xingantie;

(31) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, puqitinin mesilato, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;

(32) Inhibidores de cccDNA seleccionados del grupo que consiste en BSBI-25;

(33) Inhibidores de PD-L1 seleccionados del grupo que consiste en MEDI-0680, RG-7446, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014 Y BMS-936559;

(34) Inhibidores de PD-1 seleccionados del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108 y mDX-400;

(35) Inhibidores de BTK seleccionados del grupo que consiste en ACP-196, dasatinib, ibrutinib, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, MSC-2364447, X-022, espebrutinib, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, AC-0025;

(36) Otros fármacos para tratar VHB seleccionados del grupo que consiste en gentiopicrina (gentiopicróside), nitazoxanida, birinapant, NOV-205 (Molixan; BAM-205), Oligotida, Mivotilato, Feron, levamisol, Ka Shu Ning, Aloferón, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfein, DasKloster 0014-01, Jiangantai (Ganxikang), picróside, GA5 NM-HBV, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B y ZH-2N, así como otros fármacos para tratar VHB seleccionados de glutatión reducido, y RO-6864018; y

(37) Los compuestos descritos en los documentos US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), US20090047249 (Gilead Sciences), US8722054 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/02381 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira therapeutics), US20130251673 (Novira therapeutics), US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), US20130344029 (Gilead Sciences), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), US20140330015 (Ono pharmaceutical), US20130079327 (Ono pharmaceutical), y US20130217880 (Ono pharmaceutical), y los compuestos descritos en el documento US20100015178 (Incyte).

También se incluyen en la lista anterior:

(38) inhibidores deIDO seleccionados del grupo que consiste en epacadostat (INCB24360), F-001287, resminostat (4SC-201), SN-35837, NLG-919, GDC-0919, e indoximod;

(39) Inhibidores de arginasa seleccionados de CB-1158, C-201, y resminostat; e

(40) Inhibidores de proteína 4 (ipi4) asociada a linfocitos T citotóxicos seleccionados de ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, tremelimumab, y JHL-1155.

5 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

15 En una realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de ADN polimerasa del VHB. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de ADN polimerasa del VHB y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores del receptor de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, 20 TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores de HBsAg, compuestos que se dirigen a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm vírico, ARN pequeños de interferencia (ARNsi), agentes de terapia génica de ARNm, moduladores de la endonucleasa, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la Hepatitis B, proteínas recombinantes del receptor scavenger A (SRA), inhibidores de src cinasa, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, ARN de horquilla sintéticos cortos (sshRNAs), anticuerpos del VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), antagonistas del quimiocina CCR2, 30 agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de Arginasa-1, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor linfotóxina beta, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de proteína 4 asociada a linfocitos T, inhibidores de CD 137, inhibidores del miembro 1 de la subfamilia G del receptor de tipo lectina de células asesinas, inhibidores de TIM-3, inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón Lambda, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de BTK, moduladores de TIG IT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, 40 moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores o editores génicos tales como CRISPR (incluyendo CRISPR Cas9), nucleasas con dedos de cinc o nucleasas sintéticas (TALENs), e inhibidores de la replicación del virus de la Hepatitis B. En ciertas realizaciones, el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona adicionalmente de los inhibidores de secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos tipo TCR, modificadores epigenéticos de cccDNA, inhibidores de IAP, miméticos SMAC, e inhibidores deIDO.

50 En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de ADN polimerasa del VHB y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN pequeños de interferencia (ARNsi), agentes de terapia génica de ARNm, ARN de horquilla sintéticos cortos (sshRNAs), e inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB).

55 En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de ADN polimerasa del VHB, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores del receptor de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas para el VHB, anticuerpos del VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de Arginasa-1, inhibidores de PI3K y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos 60 adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del

virus de la hepatitis B, ARN pequeños de interferencia (ARNsi); agentes de terapia génica de ARNm, ARN de horquilla sintéticos cortos (sshRNAs), e inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB). En ciertas realizaciones, uno o dos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan adicionalmente de inhibidores de secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de tipo TCR, e inhibidores deIDO.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (TRUVADA®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®), Clevudine®, emtricitabina (Emtriva®), peginterferón alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferón alfa 1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón alfa-2a peligado (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotida, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, interferón-alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Aloferón y celmoleucina.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®).

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®).

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con un inhibidor de PD-1. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con un inhibidor de PD-L1. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con un inhibidor deIDO. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor deIDO y un inhibidor de PD-1. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor deIDO y un inhibidor de PD-L1. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un modulador de TLR7, tal como GS-9620.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un modulador de TLR7 y un inhibidor deIDO. En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un modulador de TLR7 tal como GS-9620 y un inhibidor deIDO tal como epacadostat.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con (4-amino-2-butoxi-8-({3-[(pirrolidin-1-il)metil]fenil}metil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como se usa en el presente documento, GS-9620 (4-amino-2-butoxi-8-({3-[(pirrolidin-1-il)metil]fenil}metil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona), incluye sales farmacéuticamente aceptables de la misma. J. Med. Chem., 2013, 56 (18), págs. 7324-7333.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®), y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores del receptor de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores de HBsAg, compuestos que se dirigen a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm vírico, ARN

pequeños de interferencia (ARNsi), agentes de terapia génica de ARNm, moduladores de la endonucleasa, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la Hepatitis B, proteínas recombinantes del receptor scavenger A (SRA), inhibidores de src cinasa, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, ARN de horquilla sintéticos cortos (sshRNAs), anticuerpos del VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), antagonistas del quimiocina CCR2, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de Arginasa-1, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor linfotóxica beta, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de proteína 4 asociada a linfocitos T, inhibidores de CD137, inhibidores del miembro 1 de la subfamilia G del receptor de tipo lectina de células asesinas, inhibidores de TIM-3, inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón Lambda, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores o editores génicos tales como CRISPR (incluyendo CRISPR Cas9), nucleasas con dedos de cinc o nucleasas sintéticas (TALEN), e inhibidores de la replicación del virus de la Hepatitis B. En ciertas realizaciones, el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona adicionalmente de los inhibidores de secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos tipo TCR, inhibidores deIDO, modificadores epigenéticos de cccDNA, inhibidores de IAP, y miméticos SMAC.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®), y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en peginterferón alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferón alfa 1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón alfa-2a peligado (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotida, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, interferón-alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Aloferón y celmoleucina.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®), y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN pequeños de interferencia (ARNsi); agentes de terapia génica de ARNm, ARN de horquilla sintéticos cortos (sshRNAs), e inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB).

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®), uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores del receptor de tipo toll (moduladores de TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR- 12 y TLR-13), inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas para el VHB, anticuerpos del VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de Arginasa-1, inhibidores de PI3K y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN pequeños de interferencia (ARNsi), agentes de terapia génica de ARNm, ARN de horquilla sintéticos cortos (sshRNAs), e

inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB). En ciertas realizaciones, el uno o dos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan adicionalmente de inhibidores de secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de tipo TCR, e inhibidores de IDO.

- 5 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg del compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg del compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-150; 100-200; 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 o 300-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 250 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 150 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg del compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg del compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

40 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más principios activos adicionales para tratar el VHB, para su uso en un método para tratar o prevenir el VHB.

45 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir el VHB, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VHB.

50 VII. TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA VHC

En ciertas realizaciones, en el presente documento se describe un método para tratar o prevenir una infección por VHC en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, en el presente documento se describe un método para tratar una infección por VHC en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar una infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VHC.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VHC. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la proteasa NS4 del VHC, inhibidores de la proteasa NS3/NS4 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, y potenciadores farmacocinéticos, compuestos tales como los descritos en los documentos US2010/0310512, US2013/0102525, y WO2013/185093, o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones un compuesto de la presente descripción se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VHC. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el VHC, tales como interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la proteasa NS4 del VHC, inhibidores de la proteasa NS3/NS4 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, y potenciadores farmacocinéticos, o inhibidores de los mismos.

En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación diaria.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Interferones seleccionados del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multiferón, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilado), o belerofon, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, e infergen + actimmuneribavirina y análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497, y viramidina (taribavirina);

(2) Ribavirina y sus análogos seleccionados del grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidina);

(3) Inhibidores de NS5A seleccionados del grupo que consiste en el Compuesto A.1 (descrito a continuación), Compuesto A.2 (descrito a continuación), Compuesto A.3 (descrito a continuación), ABT-267, Compuesto A.4 (descrito a continuación), JNJ-47910382, daclatasvir (BMS-790052), ABT-267, Samatasvir, MK-8742, MK-8404, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), y BMS-790052;

(4) inhibidores de NS5B polimerasa seleccionados del grupo que consiste en sofosbuvir (GS-7977), Compuesto A.5 (descrito a continuación), Compuesto A.6 (descrito a continuación), ABT-333, Compuesto A.7 (descrito a continuación), ABT-072, Compuesto A.8 (descrito a continuación), tegobuvir (GS-9190), GS-9669, TMC647055, ABT-333, ABT-072, setrobuvir (ANA-598), IDX-21437, filibuvir (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, valopicitabina (NM-283), PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, nesbuvir (HCV-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325, BILB-1941, AL-335, AL-516 y ACH-3422;

(5) Inhibidores de proteasa (NS3, NS3-NS4) seleccionados del grupo que consiste en el Compuesto A.9, Compuesto A.10, Compuesto A.11, ABT-450, Compuesto A.12 (descrito a continuación), simeprevir (TMC-435), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), MK-5172, danoprevir (ITMN-191), sovalprevir (ACH-1625), neceprevir (ACH-2684), Telaprevir (VX-950), VX-813, VX-500, faldaprevir (BI-201335), asunaprevir (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065, y BILN-2061;

(6) Inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados del grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231B;

(7) Hepatoprotectores seleccionados del grupo que consiste en emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, y MitoQ;

(8) Agonistas de TLR-7 seleccionados del grupo que consiste en imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), y SM-360320;

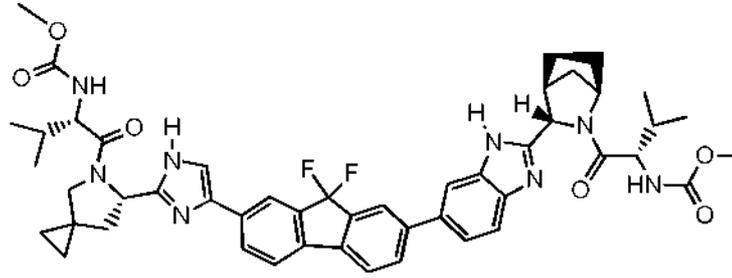
(9) Inhibidores de ciclofilina seleccionados del grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, y NIM811;

(10) Inhibidores de IRES del VHC seleccionados del grupo que consiste en MCI-067;

(11) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina; y

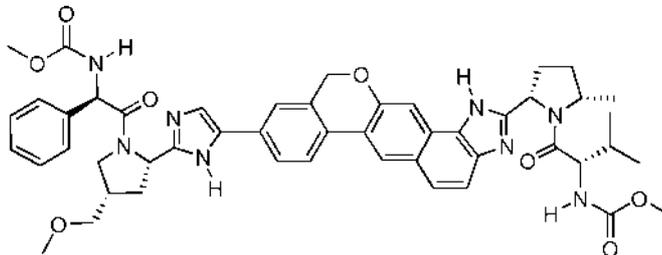
(12) Otros agentes anti-VHC seleccionados del grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, VX-497 (merimepodib) NIM811, derivados de benzoimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina;

El Compuesto A.1 es un inhibidor de la proteína NS5A de VHC y se representa por la siguiente estructura química:



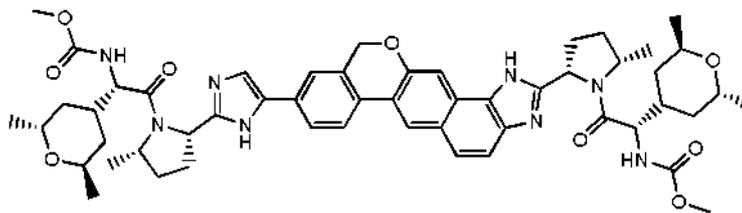
5 (véase, por ejemplo, Publicación de Patente de los Estados Unidos n.º 20100310512 A1).

El Compuesto A.2 es un inhibidor de NS5A y se representa por la siguiente estructura química:



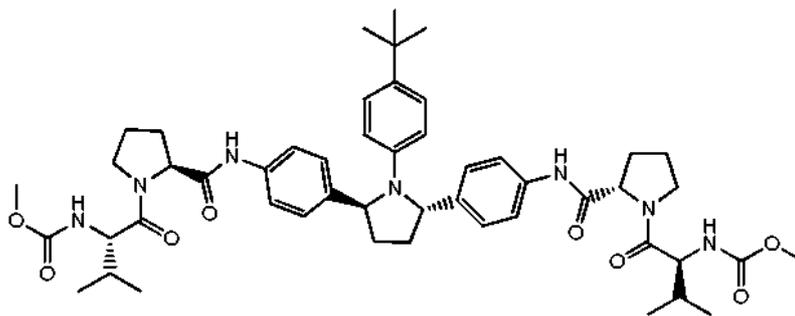
10

El Compuesto A.3 es un inhibidor de NS5A y se representa por la siguiente estructura química:



15

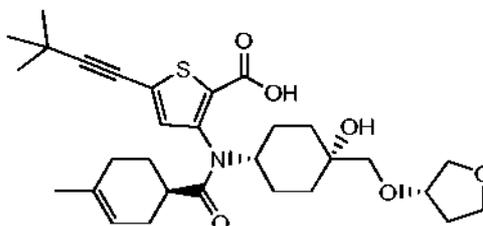
El Compuesto A.4 es un inhibidor de NS5A y se representa por la siguiente estructura química:



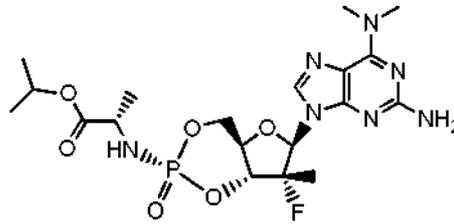
20

(véase la Publicación de Solicitud de Estados Unidos N.º 2013/0102525 y referencias en la misma).

El Compuesto A.5 es un inhibidor de NS5B Thumb II polimerasa y se representa por la siguiente estructura química:

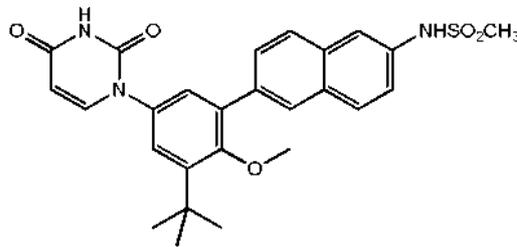


El Compuesto A.6 es un profármaco inhibidor nucleotídico diseñado para inhibir la replicación de ARN vírico por la NS5B polimerasa del VHC, y se representa por la siguiente estructura química:



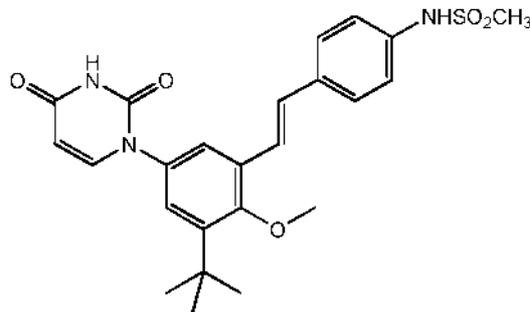
5

El Compuesto A.7 es un inhibidor de polimerasa del VHC y se representa por la siguiente estructura:



10 (véase la Publicación de Solicitud de Estados Unidos N.º 2013/0102525 y referencias en la misma).

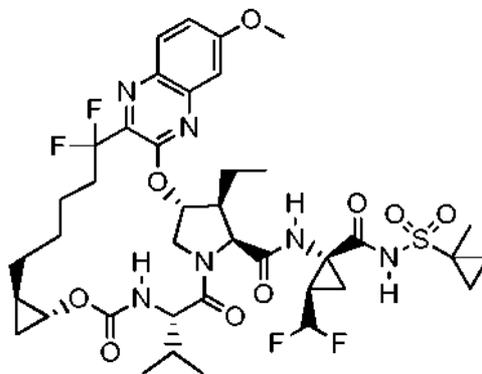
El Compuesto A.8 es un inhibidor de polimerasa del VHC y se representa por la siguiente estructura:



15

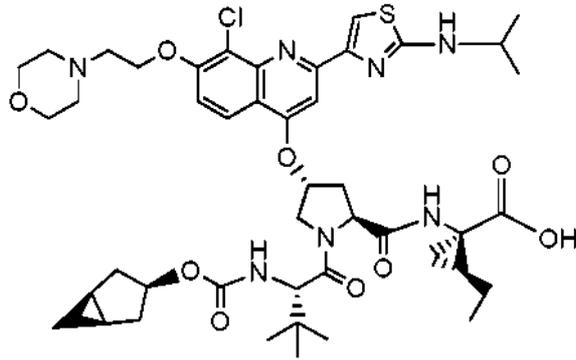
(véase la Publicación de Solicitud de Estados Unidos N.º 2013/0102525 y referencias en la misma).

El Compuesto A.9 es un inhibidor de proteasa del VHC y se representa por la siguiente estructura química:

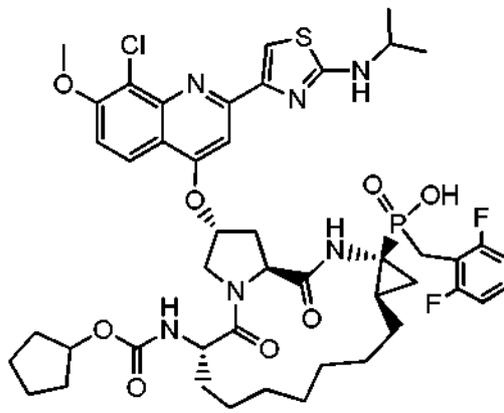


20

El Compuesto A.10 es un inhibidor de proteasa del VHC y se representa por la siguiente estructura química:

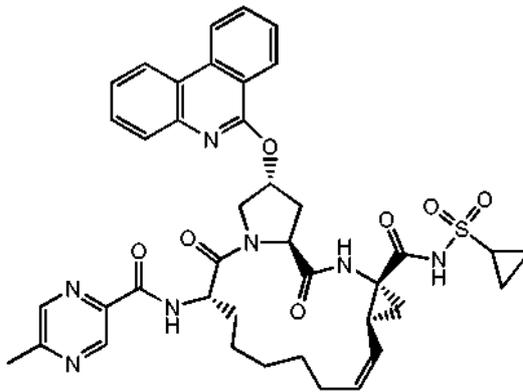


El Compuesto A.11 es un inhibidor de proteasa del VHC y se representa por la siguiente estructura química:



5

El Compuesto A. 12 es un inhibidor de proteasa del VHC y se representa por la siguiente estructura química:

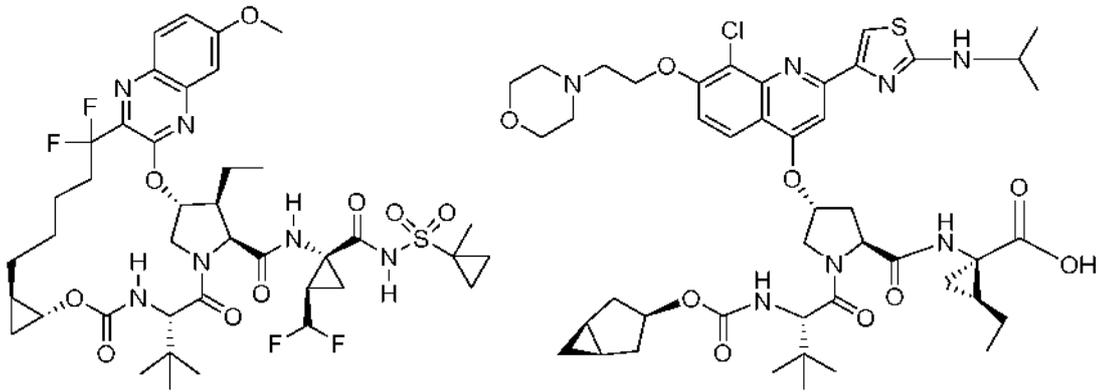


10

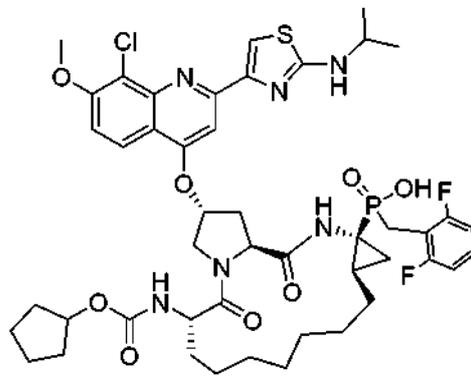
(véase la Publicación de Solicitud de Estados Unidos N.º 2013/0102525 y referencias en la misma).

En una realización, el agente terapéutico adicional usado con las composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento es un inhibidor de NS3 proteasa del VHC. Los ejemplos no limitantes incluyen los siguientes:

15



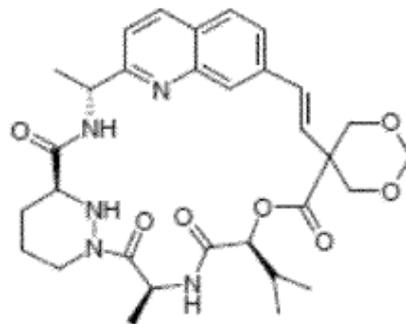
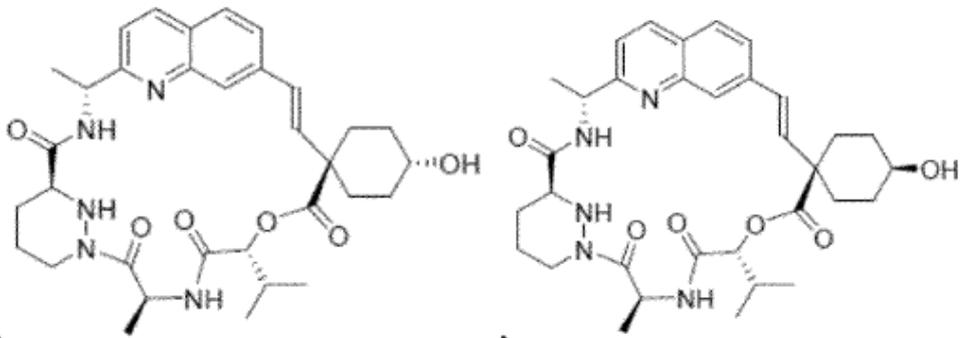
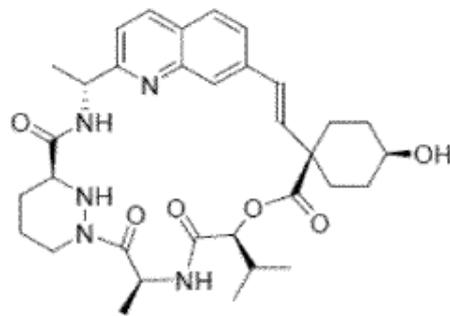
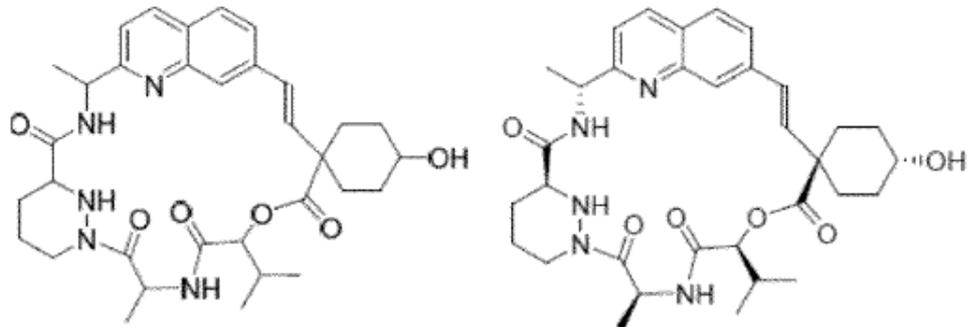
y



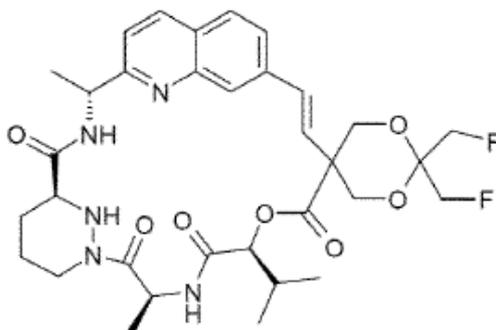
5

En otra realización, el agente terapéutico adicional usado con las composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento es un inhibidor de ciclofilina, incluyendo, por ejemplo, un inhibidor de ciclofilina descrito en el documento WO2013/185093. Los ejemplos no limitantes además de los enumerados anteriormente incluyen los siguientes:

10



y



y estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros de los mismos.

- 5 En una realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS5B polimerasa del VHC. En una realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS5B polimerasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de NS3 proteasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS5B polimerasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS5B polimerasa del VHC, un inhibidor de NS3/NS4 proteasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS3 proteasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS4 proteasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS3/NS4 proteasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS3 proteasa del VHC, un potenciador farmacocinético y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS4 proteasa del VHC, un potenciador farmacocinético y un inhibidor de NS5A del VHC. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de NS3/NS4 proteasa del VHC, un potenciador farmacocinético y un inhibidor de NS5A del VHC.

- 30 En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de simeprevir, MK-8742, MK-8408, MK-5172, ABT-450, ABT-267, ABT-333, sofosbuvir, sofosbuvir + ledipasvir, sofosbuvir + GS-5816, sofosbuvir + GS-9857 + ledipasvir, ABT-450 + ABT-267 + ritonavir, ABT-450 + ABT-267 + ribavirina + ritonavir, ABT-450 + ABT-267 + ribavirina + ABT-333 + ritonavir, ABT-530 + ABT-493, MK-8742 + MK-5172, MK-8408 + MK-3682 + MK-5172, MK-8742 + MK-3682 + MK-5172, daclatasvir, interferón, interferón pegilado, ribavirina, samatasvir, MK-3682, ACH-3422, AL-335, IDX-21437, IDX-21459, tegobuvir, setrobuvir, valopicitabina, boceprevir, narlaprevir, vaniprevir, danoprevir, sozaprevir, neceprevir, telaprevir, faldaprevir, asunaprevir, ledipasvir, GS-5816, GS-9857, ACH-3102, ACH-3422 + ACH-3102, ACH-3422 + sozaprevir + ACH-3102, asunaprevir, asunaprevir + daclatasvir, AL-516, y vedoprevir.

- 40 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con simeprevir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con MK-8742 o MK-8408. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con MK-5172. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con ABT-450, ABT-267, o ABT-333. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con Viekirat (una combinación de ABT-450, ABT-267, y ritonavir). En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con daclatasvir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con sofosbuvir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir). En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con sofosbuvir y GS-5816. En

5 ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con sofosbuvir + GS-9857 + ledipasvir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con ABT-450 + ABT-267 + ribavirina + ritonavir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con ABT-450 + ABT-267 + ribavirina + ABT-333 + ritonavir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con ABT-530 + ABT-493. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con MK-8408 + MK-3682 + MK-5172. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con MK-8742 + MK-5172. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con MK-3682. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con ACH-3422. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con AL-335. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con ACH-3422 + ACH-3102. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con ACH-3422 + sofosbuvir + ACH-3102. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con GS-5816. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con GS-9857. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con IDX-21459. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con boceprevir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con ledipasvir. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con AL-516.

30 En diversos métodos, el Compuesto A.1 se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día. Por ejemplo, la cantidad de Compuesto A.1 puede ser de aproximadamente 30 mg/día, aproximadamente 45 mg/día, aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 90 mg/día, aproximadamente 120 mg/día, aproximadamente 135 mg/día, aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 180 mg/día. En algunos métodos, el Compuesto A.1 se administra a aproximadamente 90 mg/día. En diversos métodos, el Compuesto A.2 se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 800 mg/día. Por ejemplo, la cantidad de Compuesto A.2 puede ser de aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, o aproximadamente 400 mg/día. En algunos métodos, la cantidad de Compuesto A.3 es de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día. Por ejemplo, la cantidad de Compuesto A.3 puede ser de aproximadamente 25 mg/día, aproximadamente 50 mg/día, aproximadamente 75 mg/día, o aproximadamente 100 mg/día.

40 En diversos métodos, sofosbuvir se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día. Por ejemplo, la cantidad de sofosbuvir puede ser de aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 600 mg/día, aproximadamente 700 mg/día, aproximadamente 800 mg/día. En algunos métodos, sofosbuvir se administra a aproximadamente 400 mg/día.

45 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VHC, para su uso en un método para tratar o prevenir el VHC.

50 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir el VHC, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VHC.

55 VIII. TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA VIH

60 En ciertas realizaciones, en el presente documento se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, en el presente documento se describe un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

65 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar una infección por VIH, que

comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH. En ciertas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de fusión) e inhibidores de unión a CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia (por ejemplo, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de proteasoma, activadores de proteína cinasa C (PKC), e inhibidores de BRD4), compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos de interrupción de la cápside, inhibidores de nucleocápside p7 (NCp7) del VIH, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, inmunoterapias (por ejemplo, moduladores de Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores del receptor de tipo toll, agonistas de IL-15), anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (por ejemplo, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab) incluyendo aquellos que se dirigen a gp120 o gp41 del VIH, fármacos de combinación para VIH, inhibidores de proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de Hck tirosina cinasa, inhibidores de cinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, inhibidores de proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de Ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de no integrina 1 de agarre de ICAM-3 dentríticos, inhibidores de proteína GAG del VIH, inhibidores de proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de ubiquitina ligasa, inhibidores de desoxicitidina cinasa, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de transcriptasa inversa, inhibidores de PI3K, compuestos tales como los descritos en los documentos WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona adicionalmente de antagonistas de dimerización de Vif y terapia génica de VIH.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones un compuesto de la presente descripción se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación diaria.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Fármacos de combinación seleccionados del grupo que consiste en ATRIPLA® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), STRIBILD®(elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), dolutegravir + abacavir sulfato +lamivudina, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir+rilpivirina, atazanavir sulfato + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato + emtricitabina + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidepsin, darunavir + tenofovir alafenamida hemifumarato+ emtricitabina + cobicistat, APH-0812, raltegravir +

- lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ritonavir), atazanavir sulfato + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, abacavir sulfato +lamivudina, ABC+3TC), TRIZIVIR® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina, TDF+FTC), tenofovir + lamivudina y lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, así como combinaciones de fármacos seleccionadas de dolutegravir+clorhidrato de rilpivirina, atazanavir + cobicistat, tenofovir alafenamida hemifumarato + emtricitabina, tenofovir alafenamida + emtricitabina, tenofovir alafenamida hemifumarato + emtricitabina + rilpivirina, tenofovir alafenamida + emtricitabina + rilpivirina, doravirina + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, doravirina + lamivudina + tenofovir disoproxil;
- 5 (2) Inhibidores de proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcico, indinavir, indinavir sulfato, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, nelfinavir mesilato, saquinavir, saquinavir mesilato, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310911;
- 10 (3) inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en delavirdina, delavirdina mesilato, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinano y AIC-292;
- 15 (4) inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, abacavir sulfato, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, fosfazid, fozivudina tidoxilo, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir alafenamida fumarato, adefovir, adefovir dipivoxilo, y festinavir;
- 20 (5) Inhibidores de integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido caféico, derivados de éster fenético del ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir, así como inhibidores de integrasa del VIH seleccionados de JTK-351;
- 25 (6) Inhibidores de integrasa del sitio no catalítico, o alosterico (NCINI), del VIH sseleccionados del grupo que consiste en CX-05168, CX-05045 y CX-14442;
- (7) Inhibidores de gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;
- 30 (8) inhibidores de la entrada del VIH seleccionados del grupo que consiste en cenicriviroc;
- (9) Inhibidores de gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste en Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;
- (10) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220), nifeviroc (TD-0232), TD-0680, y vMIP (Haimipu);
- (11) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab;
- 35 (12) inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste en plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;
- (13) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y ritonavir;
- (14) Inmunoterapias seleccionadas del grupo que consiste en dermaVir, interleucina-7, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina (aldesleucina, IL-2), interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma, hidroxiourea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-12, polímero polietilenoimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de los receptores de tipo toll (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y TLR-13), rintatolimod e IR-103;
- 40 (15) Vacunas del VIH seleccionadas del grupo que consiste en vacunas peptídicas, vacunas de proteína de subunidad recombinante, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas de partículas pseudovíricas (vacuna de pseudovirión), vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante (rAd5) de ADN multiciclado, Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna de Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/NSSP ISA-51, vacunas con adyuvante de poli-I-CLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, vacuna de rVSVIN HIV-1 gag, vacuna de SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HI VAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clado C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01 y DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), así como vacunas para el VIH seleccionadas de
- 45 vacuna del subtipo C monoméricas de gp120 del VIH-1 (Novartis), HIV-TriMix-ARNm, MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, andrcAd26.MOS1.HIV-Env;
- (16) Anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab) incluyendo BMS-936559, TMB-360 y aquellos que se dirigen a gp120 o gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 y VRC07, así como anticuerpos del VIH tales como VRC-07-523;
- 50 (17) agentes de inversión de latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de histona desacetilasa tales como Romidepsina, vorinostat, panobinostat; inhibidores de Proteasoma tales como Velcade; activadores de proteína cinasa C (PKC) tales como Indolactama, Prostratina, Ingenol B y DAG-lactonas, lonomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram, y anfotericina B;
- 55 (18) Inhibidores de nucleocápside nucleocapsid p7 (NCp7) del VIH seleccionados del grupo que consiste en
- 60
- 65

azodicarbonamida;

(19) Inhibidores de maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste en BMS-955176 y GSK-2838232;

(20) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, puquitinib mesilato, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR- 1401;

(21) los compuestos descritos en los documentos WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences); y

(22) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK- 8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimune, Prolastina, ácido 1,5-dicafeoilquinico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ, terapia génica de MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexona y PA-1050040 (PA-040); y otros fármacos para tratar el VIH seleccionados de terapia génica con AAV-eCD4-Ig, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, deferiprona, y HS-10234.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un compuesto descrito en el documento US 2014-0221356 (Gilead Sciences, Inc.), por ejemplo, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamida, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamida, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, y (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamida, US2015-0018298 (Gilead Sciences, Inc.) y US2015-0018359 (Gilead Sciences, Inc.),

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En una realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico del VIH de transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleosídico del VIH de transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico del VIH de transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En una realización más, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico del VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleosídico del VIH de transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico del VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleosídico del VIH de transcriptasa inversa, y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del inhibidor nucleosídico del VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor de integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos del VIH de transcriptasa inversa.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Triumeq® (dolutegravir+abacavir+lamivudina), dolutegravir + abacavir sulfato + lamivudina, raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato +lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxilo, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de

rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), atazanavir, atazanavir sulfato, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, atazanavir sulfato + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir calcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC),
 5 etravirina, nelfinavir, nelfinavir mesilato, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, indinavir sulfato, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, saquinavir mesilato, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, delavirdina mesilato, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazid, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida
 10 hemifumarato. En ciertas realizaciones, el uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan adicionalmente de raltegravir + lamivudina, atazanavir sulfato + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, atazanavir sulfato + cobicistat, atazanavir + cobicistat.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Trumeq® (dolutegravir+abacavir +lamivudina), dolutegravir + abacavir sulfato + lamivudina, raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato +lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxilo, Stribild ® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), atazanavir, atazanavir sulfato, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, atazanavir sulfato + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir calcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC),
 20 etravirina, nelfinavir, nelfinavir mesilato, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, indinavir sulfato, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, saquinavir mesilato, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, delavirdina mesilato, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazid, lamivudina + nevirapina + zidovudina, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamida, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamida, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, y (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamida abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato.
 30
 35

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.
 40

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.
 45

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.
 50

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.
 55

En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir
 60
 65

alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg del compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

5 En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 10 300-400; o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg del compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente. Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg del compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

20 En ciertas realizaciones un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamida, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamida, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida, o (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a: 1',2'-d]pirazin-9-carboxamida.

35 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VIH, para su uso en un método para tratar o prevenir el VIH.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir el VIH, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el VIH.

40 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar trastornos hiperproliferativos tal como cáncer en un ser humano, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se describe en el presente documento un método para tratar trastornos hiperproliferativos tal como cáncer en un ser humano, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

IX. TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA CÁNCER

55 En ciertas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar trastornos hiperproliferativos tales como cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar trastornos hiperproliferativos tales como cáncer.

60 En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-cáncer. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes radioterapéuticos, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-hormonales, agentes antiangiogénicos, agentes anti-fibróticos, anticuerpos terapéuticos, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de Hedgehog, inhibidores de HDAC, inhibidores del receptor del dominio de Discoidina (DDR), inhibidores de MMP9, inhibidores de LOXL, inhibidores de ASK1, inhibidores de PI3K, inhibidores de BTK, inhibidores de SYK, inhibidores de mTOR, inhibidores de AKT, inhibidores de cinasa regulada de mitógeno o extracelular (MEK), bloqueadores de Raf cinasas (rafk), inhibidores de CDK, inhibidores de JNK, inhibidores de

MAPK, inhibidores de Raf, inhibidores de ROCK, inhibidores de Tie2, inhibidores de la señalización de Myo-inositol, bloqueadores de fosfolipasa C, anticuerpos anti-CD19, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-MN-14, anticuerpos de DR4 y DR5 anti-TRAIL, anticuerpos anti-CD74, vacunas contra el cáncer basadas en la conformación genética de un tumor de un paciente individual, inhibidores de IDH1, inhibidores de BRD4, inhibidores de TPL2; inhibidores de A2B; inhibidores de TBK1; inhibidores de IKK; inhibidores de BCR, agentes que inhiben la ruta RAS/RAF/ERK, moduladores de proteína cinasa C (PKC), moduladores de receptores del factor de crecimiento tales como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFr), tirosina cinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y con homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento insulina-I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrinas (eph), y el protooncogén RET, moduladores de tirosina cinasas que incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal) y Bcr-Abl, moduladores de cinasas de la familia PKB, moduladores de cinasas del receptor de TGF beta, inhibidores de oncogén Ras que incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa, y CAAX proteasas, oligonucleótidos anti-sentido, ribozimas, inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2, inhibidores de proteasoma, inhibidores de proteínas de choque térmico HSP90, fármacos de combinación e inmunoterapia, y otros fármacos para tratar trastornos hiperproliferativos tales como cáncer, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones un compuesto de la presente descripción se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el cáncer. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el cáncer, tales como agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes radioterapéuticos, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-fibróticos, agentes anti-hormonales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de Hedgehog, inhibidores de HDAC, inhibidores del receptor del dominio de Discoidina (DDR), inhibidores de MMP9, inhibidores de LOXL, inhibidores de ASK1, inhibidores de PI3K, inhibidores de BTK, inhibidores de SYK, inhibidores de mTOR, inhibidores de AKT, inhibidores de cinasa regulada de mitógeno o extracelular (MEK), bloqueadores de Raf cinasas (rafk), inhibidores de CDK, inhibidores de JNK, inhibidores de MAPK, inhibidores de Raf, inhibidores de ROCK, inhibidores de Tie2, inhibidores de la señalización de Myo-inositol, bloqueadores de fosfolipasa C, inhibidores de IDH1, inhibidores de BRD4, inhibidores de TPL2; inhibidores de A2B; inhibidores de TBK1; inhibidores de IKK; inhibidores de BCR, agentes que inhiben la ruta RAS/RAF/ERK, moduladores de proteína cinasa C (PKC), moduladores de receptores del factor de crecimiento tales como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFr), tirosina cinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y con homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento insulina-I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrinas (eph), y el protooncogén RET, moduladores de tirosina cinasas que incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal) y Bcr-Abl, moduladores de cinasas de la familia PKB, moduladores de cinasas del receptor de TGF beta, inhibidores de oncogén Ras que incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa, y CAAX proteasas, oligonucleótidos anti-sentido, ribozimas, inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2, inhibidores de proteasoma, inhibidores de proteínas de choque térmico HSP90, fármacos de combinación e inmunoterapia, y otros fármacos para tratar trastornos hiperproliferativos tales como cáncer, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación diaria. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Agentes quimioterapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: anti-metabolitos/agentes anti-cáncer, tal como análogos de pirimidina (floxuridina, capecitabina, y citarabina); análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados, agentes antiproliferativos/antimitóticos incluyendo productos naturales tales como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina) y microtúbulos tal como taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epidipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido); agentes dañinos del ADN (actinomicina, amsacrina, busulfán, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, Cytosan, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, procarbazona, taxol, taxotere, tenipósido, etopósido, trietilenotiofosforamida); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo, y (hexametilmelamina y tiotepa), alquil nitrosoureas (BCNU) y análogos, estreptozocina, trazenos-dacarbazinina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxourea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos de hormonas (estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de la trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel; agentes antimigratorios; agentes antiseoretos (breveldin);

inmunosupresores tacrolimus, sirolimus azatioprina, micofenolato; compuestos (TNP-470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos); bloqueador del receptor de angiotensina, donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores,

5 inhibidores de topoisomerasa (doxorubicina (adriamicina), daunorrubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, idarrubicina, irinotecán y mitoxantrona, topotecán, irinotecán), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y prednisolona); inhibidores de cinasa de transducción de señal del factor de crecimiento; inductores de disfunción, toxinas tales como toxina del cólera, ricina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina de adenilato ciclasa de *Bordetella pertussis* o toxina de la difteria, y

10 activadores de la caspasa, cromatina, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (Cytosan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa, y uredopa; emileruminas y memilamelaminas incluyendo alfretamina, triemilamelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético de

15 topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (especialmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina,

20 trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma II y caliqueamicina phi11, véase, por ejemplo, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl, 33:183-186 (1994); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una

25 esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos del antibiótico enediina de la cromoproteína relacionada), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina, doxorubicina liposomal PEGilada y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas,

30 peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos, tales como

35 calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico tal como ácido folínico; aceglatol; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicouona; elformtina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona;

40 mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK(r); razoxana; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicouona; 2,2',2"-triclorotriemilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; taxonomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; taxoides, paclitaxel (Taxol) y docetaxel (Taxotere);

45 clorambucilo; gemcitabina (Gemzar); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; platino; ifosfamida; mitoxantrona; vancristina; vinorelbina (Navelbine); novantrona; tenipósido; edatraxato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina y FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina, e irinotecán);

50 (2) Agentes anti-hormonales seleccionados del grupo que consiste en: anti-estrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo Nolvadex), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY1117018, onapristona, y toremifeno; inhibidores de la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, tal como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol, exemestano, formestano, fadrozol, vorozol, letrozol y anastrozol, y anti-andrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina;

55 (3) Agentes anti-angiogénicos seleccionados del grupo que consiste en: ácido retinoide y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATINA, ENDOSTATINA, suramina, escualamina, inhibidores tisulares de metaloproteínasa-1, inhibidores tisulares de metaloproteínasa-2, inhibidor 1 del activador del plasminógeno, inhibidor 2 del activador del plasminógeno, inhibidores derivados de cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de cáscaras de cangrejo de las nieves), complejo de peptidoglicano polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de matriz, incluyendo, por ejemplo, análogos de prolina ((ácido 1-azetidina-2-

60 carboxílico (LACA), cishidroxirolina, d,l-3,4-dehidroprolina, tiaprolina, .alfa.-dipiridilo, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3h)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticolagenasa-suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno,

lobenzarit disódico, disodio del ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantrónico o "CCA", talidomida; esteroide angiostático, carbboxinaminolmidazol; inhibidores de metaloproteinasas tal como BB94, anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF, Ang-1/Ang-2 y los compuestos descritos en Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364;

(4) Agentes anti-fibróticos seleccionados del grupo que consiste en: beta-aminopropionitrilo (BAPN), aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidasas, y más particularmente aquellas que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, tal como las siguientes aminas primarias: emilenamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados, semicarbazida, y derivados de urea, aminonitrilos, tal como beta-aminopropionitrilo (BAPN), o 2-nitroetilamina, haloaminas saturadas o insaturadas, tales como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina, p-halobencilaminas, selenohomocisteína lactona, agentes quelantes de cobre, inhibidores indirectos tales como compuestos que bloquean los derivados de aldehído que se originan de la desaminación oxidativa de los residuos de lisilo e hidroxilisilo por las lisil oxidasas, tales como las tiolaminas, en particular D-penicilamina, o sus análogos tales como ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, ácido D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoico, -4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano sulfurato sódico, sulfanato de 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol, 4-mercaptobutanossulfinato sódico trihidrato, los compuestos descritos en la Pat. de Estados Unidos N.º 4.965.288, Pat. de Estados Unidos N.º 4.997.854, Pat. de Estados Unidos N.º 4.943.593, Pat. de Estados Unidos N.º 5.021.456; Pat. de Estados Unidos N.º 5.5059.714; Pat. de Estados Unidos N.º 5.120.764; Pat. de Estados Unidos N.º 5.182.297; Pat. de Estados Unidos N.º 5.252.608, y la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2004/0248871;

(5) Anticuerpos terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, disigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farietuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, narnatumab, naptumomab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, alemtuzumab, veltuzumab, apolizumab, bevacizumab, epratuzumab, tositumomab, galiximab, ibritumomab, lumiliximab, milatuzumab, obinutuzumab, ofatumumab, CC49 y 3F8, en los que el anticuerpo puede marcarse o combinarse adicionalmente con una partícula de radioisótopo, tal como indio In 111, itrio Y 90, yodo I-131;

(6) Inhibidores de JAK seleccionados del grupo que consiste en: ruxolitinib, fedratinib, tofacitinib, baricitinib, lestaurtinib, pacritinib, momelotinib, XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543, y NS018;

(7) Inhibidores de Hedgehog seleccionados del grupo que consiste en: saridegib;

(8) Inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) seleccionados del grupo que consiste en: pracinostat, romidepsin, vorinostat y panobinostat;

(9) Inhibidores de tirosina cinasa seleccionados del grupo que consiste en: lestaurtinib, gefitinib, erlotinib y sunitinib;

(10) Inhibidores del receptor del dominio de Discoidina (DDR) seleccionados del grupo que consiste en: los inhibidores descritos en los documentos US2009/0142345, Ups2011/0287011, WO2013/027802, WO2013/034933, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 61/705.044;

(11) Inhibidores de MMP9 seleccionados del grupo que consiste en: marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), y los inhibidores descritos en el documento WO2012/027721;

(12) Inhibidores de LOXL seleccionados del grupo que consiste en: los anticuerpos descritos en el documento WO2009/017833, los anticuerpos descritos en los documentos WO2009/017833, WO2009/035791 y WO/2011/097513;

(13) Inhibidores de ASK1 seleccionados del grupo que consiste en: los compuestos descritos en los documentos WO2011/008709 y WO/2013/112741;

(14) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en: los compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N.º 7.932.260, Solicitudes Provisionales de Estados Unidos N.º 61/543.176; 61/581.528; 61/745.429; 61/745.437; y 61/835.333, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, duvelisib, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, TGX221, RG-7666, CUDC-907, PQR-309, DS-7423, panulisib, AZD-8186, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, UCB-5857, taselisib, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, puqitinib mesilato, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, alpelisib, buparlisib, BAY 80-6946, BYL719, PX-866, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, RP-6530, AS252424, LY294002, TG100115, LY294002, BEZ235, XL147 (SAR245408), SAR-245409, GDC-0941, BKM120, CH5132799, XL756, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib,

GDC-0980, CLR-1401, perifosina y wortmanina;

(15) Inhibidores de BTK seleccionados del grupo que consiste en: ibrutinib, HM71224, ONO-4059 y CC-292;

(16) Inhibidores de SYK seleccionados del grupo que consiste en: tamatinib (R406), fostamatinib (R788), PRT062607, BAY-61-3606, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, y los compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N.º 8.450.321;

(17) Inhibidores de mTOR seleccionados del grupo que consiste en: temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, deforolimus, OSI-027, AZD2014, CC-223, RAD001, LY294002, BEZ235, rapamicina, Ku-0063794, y PP242;

(18) Inhibidores de AKT seleccionados del grupo que consiste en: perifosina, MK-2206, GDC-0068 y GSK795;

(19) Inhibidores de MEK seleccionados del grupo que consiste en: trametinib, selumetinib, cobimetinib, MEK162, PD-325901, PD-035901, AZD6244, y CI-1040;

(20) Inhibidores de CDK seleccionados del grupo que consiste en: AT-7519, alvocidib, palbociclib y SNS-032;

(21) Inhibidores de JNK seleccionados del grupo que consiste en: CC-401;

(22) Inhibidores de MAPK seleccionados del grupo que consiste en: VX-702, SB203580 y SB202190;

(23) Inhibidores de Raf seleccionados del grupo que consiste en: PLX4720;

(24) Inhibidores de ROCK seleccionados del grupo que consiste en: Rho-15;

(25) Inhibidores de Tie2 seleccionados del grupo que consiste en: AMG-Tie2-1;

(26) Inhibidores de la señalización de Myo-inositol tales como bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de Myoinositol descritos en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, London;

(27) Inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 seleccionados del grupo que consiste en: ABT-263, ABT-199 y ABT-737;

(28) Inhibidores de IKK seleccionados del grupo que consiste en: BMS-345541;

(29) Inhibidores de proteasoma seleccionados del grupo que consiste en: bortezomib;

(30) Inhibidores de proteína cinasa C (PKC) seleccionados del grupo que consiste en: briostatina 1 y enzastaurina;

(31) Inhibidores de proteína de choque térmico HSP90 seleccionados del grupo que consiste en: Geldanamicina;

(32) Fármacos de combinación seleccionados del grupo que consiste en: FR (fludarabina, rituximab), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-CVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), MCP (mitoxantrona, clorambucilo, y prednisolona), y R MCP (R MCP); y

(33) otros fármacos para tratar el cáncer seleccionados del grupo que consiste en aldesleucina, alvocidib, CHIR-12.12, ha20, tiuxetan, PRO131921, SGN-40, vacuna peptídica del análogo WT-1, vacuna peptídica de WT1 126-134, HSPPC-96 derivado de tumor humano autólogo, GTOP-99 (MyVax®), antineoplaston AS2-1, antineoplaston A10, globulina anti-timocitos, beta aletina, trióxido de arsénico, amifostina, aminocampotecina, lenalidomida, caspofungina, clofarabina, ixabepilona, cladribina, clorambucilo, curcumina, vinorelbina, tipifarnib, tanespimicina, citrato de sildenafil, denileucina diftotox, simvastatina, epoyetina alfa, fenretinida, filgrastim, mesna, mitoxantrona, lenalidomida, fludarabina, micofenolato de mofetilo, nelarabina, octreotida, oxaliplatino, pegfilgrastim, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, ligando de flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, sargramostim, células asesinas activadas por linfocina, ácidos grasos omega-3, interferón alfa recombinante, linfocitos alogénicos terapéuticos y análogos de ciclosporina.

En una realización particular, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ibrutinib, aldesleucina, alvocidib, antineoplaston AS2-1, antineoplaston A10, globulina anti-timocitos, amifostina trihidrato, aminocampotecina, trióxido de arsénico, beta aletina, ABT-263, ABT-199, ABT-737, BMS-345541, bortezomib, briostatina 1, busulfán, carboplatino, campath-1H, CC-5103, carmustina, caspofungina acetato, clofarabina, cisplatino, Cladribina (Leustarin), Clorambucilo (Leukeran), curcumina, ciclosporina, Ciclofosfamida (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), denileucina diftotox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, Doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastine), clorhidrato de doxorubicina, enzastaurina, epoyetina alfa, etopósido, everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalán, mesna, flavopiridol, fludarabina (Fludara), Geldanamicina (17 AAG), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, lenalidomida (Revlimid®), células asesinas activadas por linfocina, melfalán, metotrexato, mitoxantrona clorhidrato, motexafin gadolinio, micofenolato de mofetilo, nelarabina, oblimersen Obatoclox, oblimersen, octreotida acetato, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, PD0332991, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, pegfilgrastim, Pentstatina (Nipent), perifosina, Prednisolona, Prednisona, seliciclib, interferón alfa recombinante, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, ligando de flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, Estiril sulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus, talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, Vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, Vorinostat (SAHA), vorinostat, FR (fludarabina, rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), MCP (mitoxantrona, clorambucilo, y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-CVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE), y R MCP (R MCP).

Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento se puede usar para tratar el cáncer en varios estadios. A modo de ejemplo, el estadio del cáncer incluye, pero sin limitación, remisión temprana, avanzada, localmente avanzada, refractaria, recurrente después de la remisión y progresiva.

5 Además, el sujeto puede ser un ser humano que está experimentando una o más terapias estándar, tales como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía, o una combinación de las mismas. Por consiguiente, uno o más agentes anticancerosos pueden administrarse antes, durante, o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de los mismos.

10 Los tratamientos terapéuticos se pueden complementar o combinar con cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente con trasplante o tratamiento de células madre. Un ejemplo de enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, tal como indio In 111, itrio Y 90, yodo I-131. Los ejemplos de terapias combinadas incluyen, pero sin limitación, Yodo-131 tositumomab (Bexxar®), Itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.

15 Otros procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante de médula ósea autóloga, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica inmunoenzimática, estudio farmacológico, terapia con rayos gamma de cobalto 60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mieloablativas.

20 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el cáncer, para su uso en un método para tratar el cáncer.

25 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el cáncer.

30 X. KITS

35 La presente descripción proporciona un kit que comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además instrucciones de uso, *por ejemplo*, para su uso en la modulación de un receptor de tipo toll (por ejemplo, TLR-8), tal como para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. En ciertas realizaciones, el uso es para tratar una infección por VIH, VHB o VHC. En ciertas realizaciones, el uso es para tratar una infección por HBV. Las instrucciones de uso son generalmente instrucciones escritas, aunque también son aceptables los medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contienen instrucciones.

40 La presente descripción también proporciona un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede ser un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) se puede empaquetar en recipientes separados o se pueden combinar algunos componentes en un recipiente cuando la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes de dosis múltiples) o dosis de subunidades. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones de uso y pueden empaquetarse en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).

55 XI. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden una dosificación unitaria de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para su uso en los métodos descritos en el presente documento. El envase adecuado se conoce en la técnica e incluye, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles, y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

60 Las realizaciones también se dirigen a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos objeto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 Están disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas de síntesis química comúnmente

conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos desvelados (véase, *por ejemplo*, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013.)

5 Los compuestos como se describen en el presente documento se pueden purificar por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Puede utilizarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo fases normales e inversas, así como resinas iónicas. Más normalmente, los compuestos desvelados se purifican a través de cromatografía sobre gel de sílice y/o alúmina. Véase, *por ejemplo*, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª ed., ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

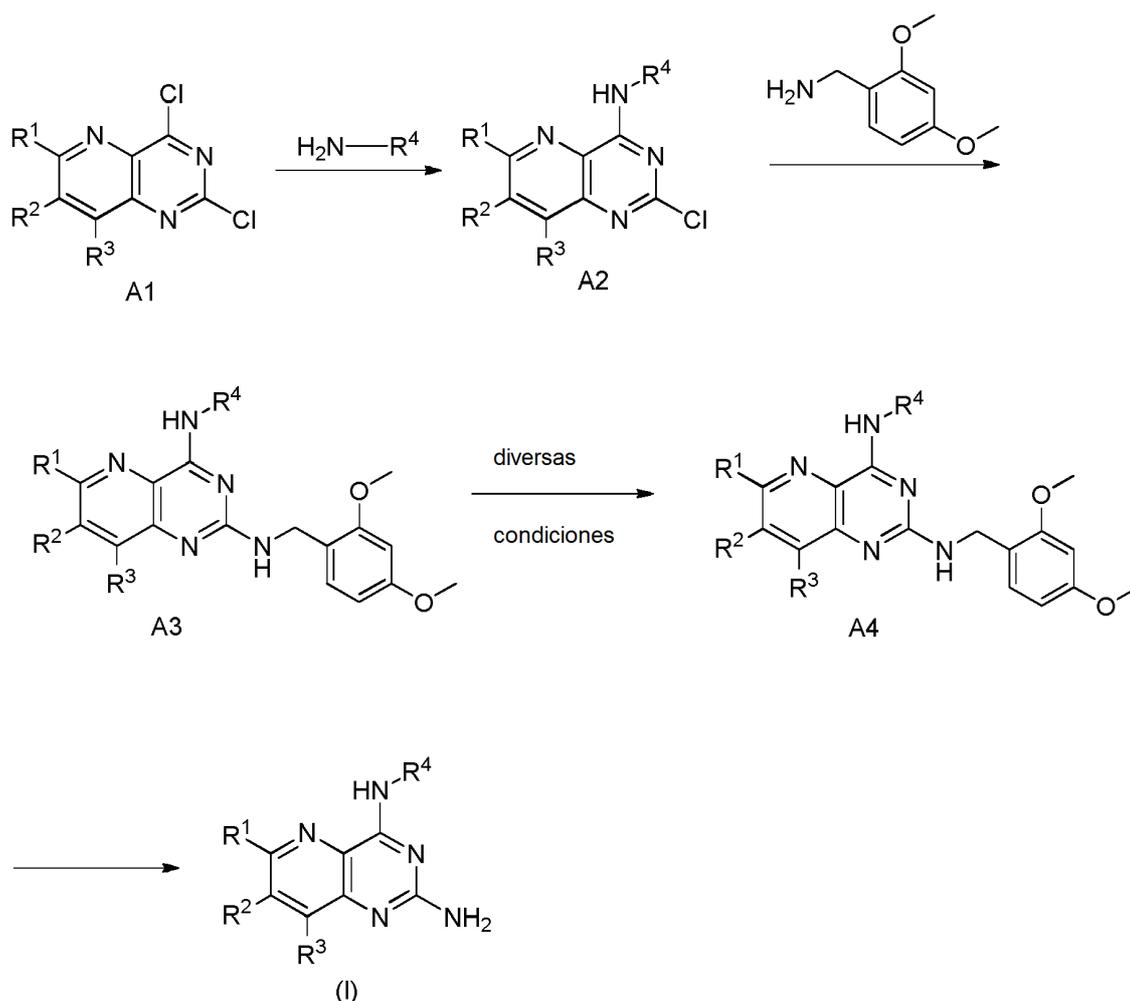
15 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajo estándar, tal como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4ª ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

20 XII. Ejemplos

Las entidades químicas a modo de ejemplo útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora por referencia a esquemas de síntesis ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos del presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes finalmente deseados se llevarán a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda usarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos pendientes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico utilizado. A menos que se especifique otra cosa, las variables son como se han definido anteriormente en referencia a los compuestos de la presente descripción.

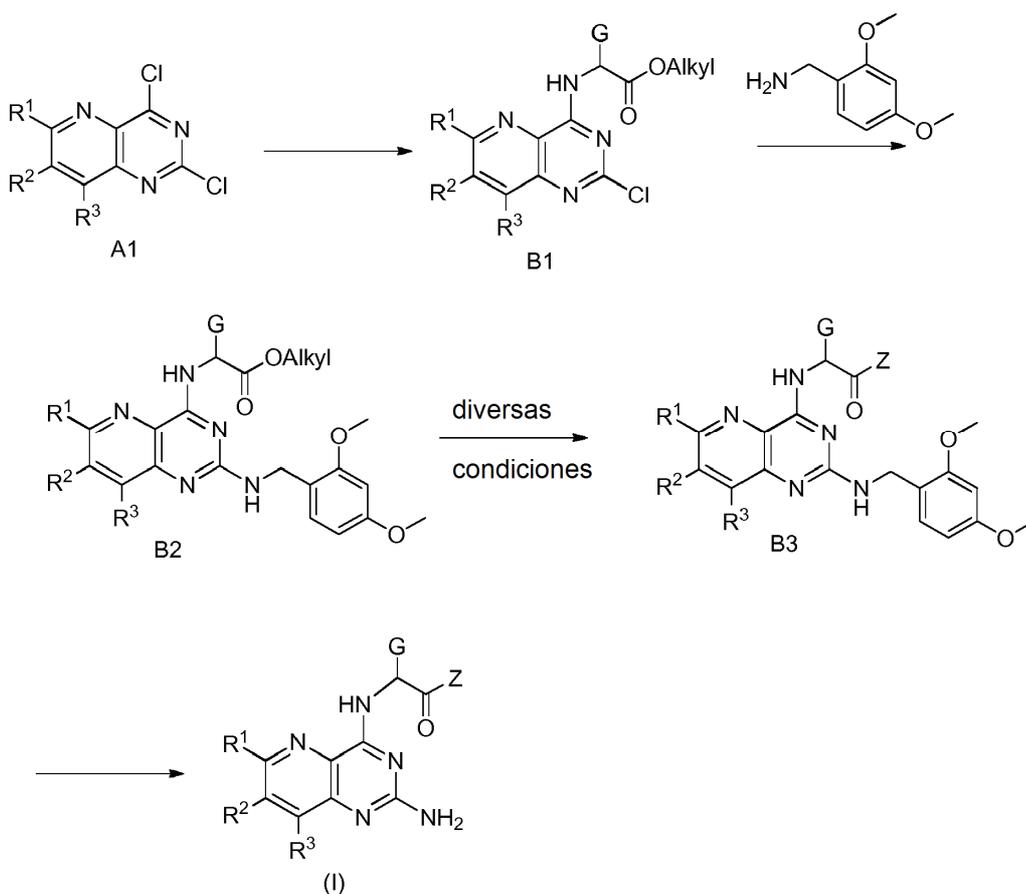
35 Las síntesis representativas de los compuestos de la presente descripción se describen en los siguientes esquemas, y los ejemplos particulares que siguen.

El Esquema 1 muestra una síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia diversidad de funcionalidades.

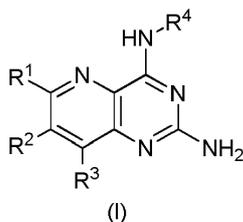
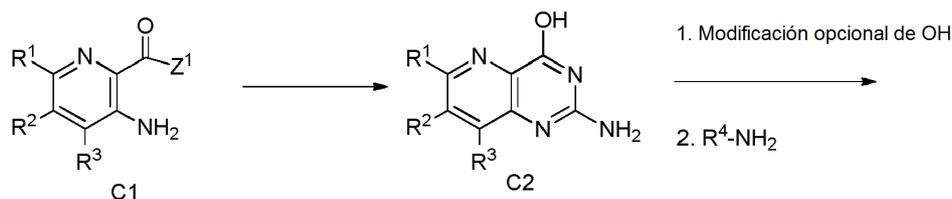


En el Esquema 1, los compuestos de fórmula A1 (donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en el presente documento o son derivados adecuadamente protegidos de R^1 , R^2 , y R^3) se convierten en el heterociclo 4-amino,2-cloro correspondiente por reacción con una amina nucleófila en presencia de una base adecuada (tal como DIPEA) a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula A2 se trata a continuación con 2,4-dimetoxibencilamina a temperatura elevada, dando como resultado una 2,4-diaminopirimidina de fórmula A3. En los casos en los que R^1 , R^2 , y R^3 es un grupo químico diversificable, tal como Cl o Br, el reemplazo adicional de R^1 , R^2 , y R^3 por una diversidad de métodos que incluyen cianación, desplazamiento aromático nucleófilo, y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal tal como acoplamientos de Suzuki se realiza para proporcionar productos de fórmula A4. El tratamiento con un ácido adecuado (tal como ácido trifluoroacético) conduce a ciertos compuestos de la presente descripción. Cuando sea adecuado, se pueden usar otros grupos salientes en lugar de los grupos Cl de A1.

El Esquema 2 describe una ruta general que se usa para preparar ciertos compuestos de la presente descripción.

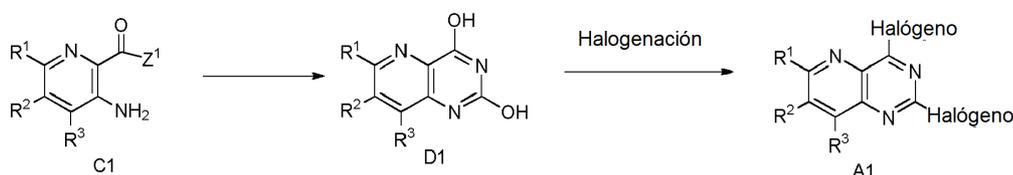


- 2,4-dicloropirido-pirimidinas de fórmula A1 (donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en el presente documento o son derivados adecuadamente protegidos de R^1 , R^2 , y R^3) se convierten en el heterociclo 4-amino,2-cloro correspondiente por reacción con un éster de aminoácido (tal como L-novalina metil éster), en presencia de una base adecuada (tal como DIPEA) a temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de fórmula B1, donde G está en la cadena lateral del aminoácido. El compuesto de fórmula B1 se trata entonces con 2,4-dimetoxibencilamina en un reactor de microondas a una temperatura adecuada (tal como aproximadamente 135 °C), dando como resultado una 2,4-diaminopirimidina de fórmula B2. La hidrólisis del grupo éster por tratamiento con una base adecuada (tal como KOH/THF acuoso) proporciona un producto de fórmula B3 donde Z es hidroxilo. La reacción adicional del ácido carboxílico resultante conduce a la modificación de Z a través de la formación de amida promovida por HATU con diversas aminas. La eliminación del grupo de protección con un ácido adecuado (tal como ácido trifluoroacético) a temperatura ambiente conduce luego a ciertos compuestos de la presente descripción.
- El Esquema 3 muestra una síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia diversidad de funcionalidades.



Una amida de fórmula C1 (donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en el presente documento o son derivados adecuadamente protegidos de R^1 , R^2 , y R^3 , y Z^1 es NH^2 u O-alquilo) se convierte en un compuesto de fórmula C2, en condiciones de reacción adecuadas. Por ejemplo, el compuesto de fórmula C1 se pone en contacto con clorhidrato de cloroformamidina en condiciones adecuadas para proporcionar C2. El grupo hidroxilo puede modificarse adicionalmente, por ejemplo introduciendo cualquier grupo saliente adecuado, tal como un grupo tosilo, antes del contacto con $R^4\text{-NH}_2$. Como alternativa, $R^4\text{-NH}_2$ se puede acoplar directamente a C2 en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo, reactivo BOP, en condiciones adecuadas.

Además, un compuesto de Fórmula A1 (donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en el presente documento o son derivados adecuadamente protegidos de R^1 , R^2 , y R^3) puede prepararse como se describe en el esquema a continuación. Se entiende que A1 puede modificarse adicionalmente para preparar compuestos de la presente descripción como se describe más completamente en el presente documento.



Como se ha descrito anteriormente, C1 se pone en contacto con un agente adecuado, tal como trifosgeno y dioxano, para dar como resultado un compuesto de D1. El compuesto D1 puede halogenarse adicionalmente en condiciones adecuadas, tal como tratamiento con POCl_3 y PCl_5 , para proporcionar un compuesto de fórmula A1.

En ciertos casos, los procesos anteriores implican además la etapa de formar una sal de un compuesto de la presente descripción. Las realizaciones se dirigen a los otros procesos descritos en el presente documento; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

Salvo que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales ya conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se mencionan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, *por ejemplo*, Loudon, *Organic Chemistry*, 5ª edición, Nueva York: Oxford University Press, 2009; Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013.

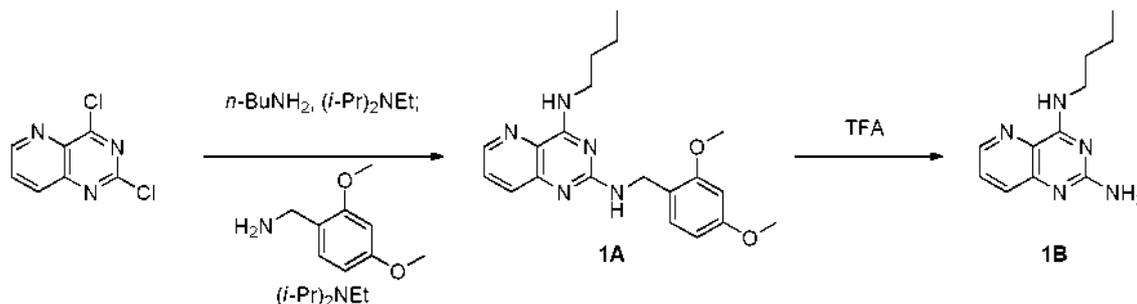
Los ejemplos proporcionados en el presente documento describen la síntesis de compuestos descritos en el presente documento, así como los intermedios usados para preparar los compuestos. Debe apreciarse que las etapas individuales descritas en el presente documento pueden combinarse. También debe entenderse que los lotes separados de un compuesto pueden combinarse y luego usarse en la siguiente etapa de síntesis. En los ejemplos proporcionados en el presente documento, los compuestos 59, 61, 62, 65, 66, 80, 98, 101, 114, 116 y 117 son compuestos de la invención, y los otros compuestos son para referencia.

En la siguiente descripción de los Ejemplos, se describen realizaciones específicas. Estas realizaciones se describen con suficiente detalle para permitir a los expertos en la técnica poner en práctica ciertas realizaciones de la presente descripción. Se pueden utilizar otras realizaciones y se pueden realizar cambios lógicos y de otro tipo sin apartarse

del alcance de la descripción. La siguiente descripción, por lo tanto, no pretende limitar el alcance de la presente descripción.

- 5 Los métodos generalmente proporcionan un enantiómero o diastereómero específico como el producto deseado, aunque la estereoquímica del enantiómero o diastereómero no se determinó en todos los casos. Cuando no se determina la estereoquímica del estereocentro específico en el enantiómero o diastereómero, el compuesto se dibuja sin mostrar ninguna estereoquímica en ese estereocentro específico, aunque el compuesto puede ser sustancialmente enantiomérica o diastereoméricamente puro.

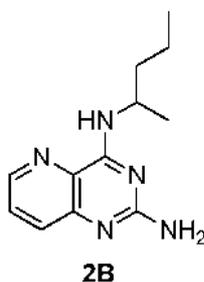
10 **Ejemplo 1**



- 15 **Síntesis de N⁴-butil-N²-(2,4-dimetoxibencil)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (1A):** A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (CAS N.º 39551-54-7, suministrada por Astatech, Inc.) (50 mg, 0,25 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron butan-1-amina (0,03 ml, 0,28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,19 ml, 1,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto (1A) se obtuvo después de cromatografía ultrarrápida. MS (*m/z*): 368,14 [M+H]⁺.
- 20

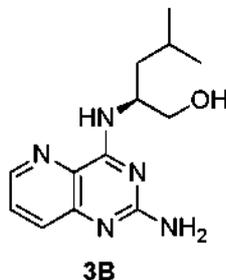
- Síntesis de N⁴-butilpirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (1B):** 1A se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml). Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con agua y metanol. Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. Después, el residuo se co-evaporó con metanol tres veces y se filtró en metanol para proporcionar el producto del título 1B en forma de una sal de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,59 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,43 (dc, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (*m/z*): 218,10 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6.
- 25

30 **Ejemplo 2**



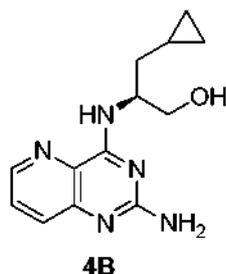
- 35 **Síntesis de N²-(2,4-dimetoxibencil)-N⁴-(pentan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (2A):** 2A se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 1A, reemplazando butan-1-amina con 2-aminopentano. MS (*m/z*) 382,17 [M+H]⁺.

- 40 **Síntesis de N⁴-(pentan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (2B):** 2B se preparó siguiendo el procedimiento descrito para 1B para producir el compuesto del título (2B) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,61 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 1,74 (dtd, *J* = 13,5, 8,3, 6,7 Hz, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (*m/z*) 232,11 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,5.

Ejemplo 3

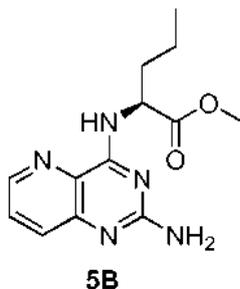
5 **Síntesis de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpentan-1-ol (3A):** 3A se sintetizó siguiendo los procedimientos anteriores para 1A, reemplazando butan-1-amina con (S)-(+)-leucinol. MS (m/z) 412,19 [M+H]⁺.

10 **Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpentan-1-ol (3B):** 3B se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 1B para producir el compuesto del título (3B) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 3,71 (h, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,52 (tc, *J* = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 0,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS (m/z) 262,15 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6

15 **Ejemplo 4**

20 **Síntesis de (S)-3-ciclopropil-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (4A):** 4A se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 1A, reemplazando butan-1-amina con sal HCl de (2S)-2-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol. MS (m/z) 410,20 [M+H]⁺

25 **Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropan-1-ol (4B):** 4B se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para 1B para producir el compuesto del título (4B) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,63 (dc, *J* = 7,3, 5,5 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,65 (h, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,78 (dddd, *J* = 15,0, 10,1, 5,1, 2,1 Hz, 1H), 0,45 (dddd, *J* = 11,1, 9,4, 7,9, 4,6 Hz, 2H), 0,19 - 0,07 (m, 2H). MS (m/z) 260,15 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6

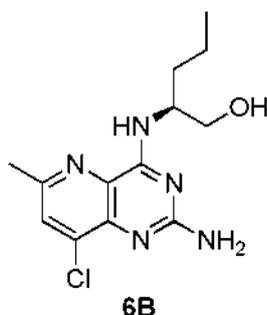
30 **Ejemplo 5**

35 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentanoato de (S)-metilo (5A):** 5A se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para 1A, reemplazando butan-1-amina con 2-aminopentanoato de (S)-metilo. MS (m/z) 426,19 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentanoato de (S)-metilo (5B): 5B se preparó siguiendo

el procedimiento descrito anteriormente para 1B para producir el compuesto del título (5B) en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,66 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 5,02 (dd, $J = 8,7, 5,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,56 - 1,39 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (m/z) 276,13 [M+H] $^+$. ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,8.

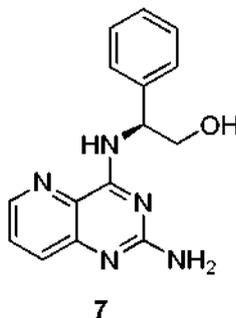
5

Ejemplo 6

10 **Síntesis de (S)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilpirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (6A):** 6A se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para 1A, reemplazando butan-1-amina con 2-aminopentanoato de (S)-metilo y en su lugar partiendo de 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2- d]pirimidina en lugar de 2,4-dicloropirido[3,2- d]pirimidina. MS (m/z) 446,20 [M+H] $^+$.

15 **Síntesis de (S)-2-((2-amino-8-cloro-6-metilpirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (6B):** 6B se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para 1B para producir el compuesto del título (6B) en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,84 (s, 1H), 4,55 (ddd, $J = 12,6, 7,2, 5,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,51 - 1,35 (m, 3H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H). MS (m/z) 296,18 [M+H] $^+$. ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,6.

20

Ejemplo 7

25 El Compuesto 7, (S)-2-((2-aminopirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-2-feniletanol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 1B indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con (S)-2-amino-2-feniletanol para producir el compuesto del título (7) en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,68 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 5,57 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,7. MS (m/z) 282,1 [M+H] $^+$.

30

Ejemplo 8

35

El Compuesto 8, (R)-2-((2-aminopirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto 1B indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con (R)-2-

aminopentan-1-ol para producir el compuesto del título (8) en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,55 (dc, $J = 7,4, 5,4$ Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,56. MS (m/z) 248,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 9**9**

10 El Compuesto 9, (2S,3S)-2-((2-aminopirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpentan-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **1B** indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con (2S,3S)-2-amino-3-metilpentan-1-ol para producir el compuesto del título (9) en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,39 (dt, $J = 8,1, 5,0$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,58 (dddd, $J = 16,8, 11,2, 7,6, 3,8$ Hz, 1H), 1,33 - 1,16 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,71. MS (m/z) 262,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 10**10**

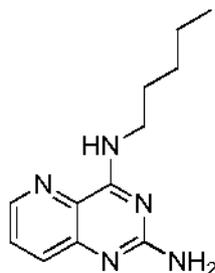
20

El Compuesto 10, (S)-2-((2-aminopirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-4-(metiltio)butan-1-ol, se preparó siguiente el procedimiento de 2 etapas para el compuesto 1B indicado anteriormente, reemplazando butan-1-amina con (S)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol para producir el compuesto del título (10) en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,66 (dc, $J = 8,1, 5,4$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 5H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,63. MS (m/z) 280,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 11

30

**11**

El Compuesto **11**, N^4 -pentilpirido[3,2- d]pirimidin-2,4-diamina, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **1B** indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con n-pentilamina para producir el compuesto del título (11) en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 7,8, 6,8$ Hz, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,49 - 1,32 (m, 4H), 0,99 - 0,85 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,58. MS (m/z) 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

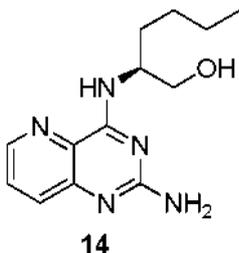
Ejemplo 12

- 5 El Compuesto 12, 2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)etanol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 1B indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con etanolamina para producir el compuesto del título (12)

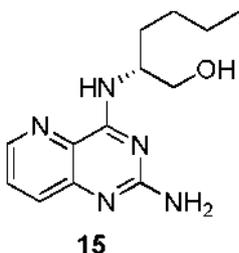
10 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,72 (m, 2H), 3,82 (d, J = 2,3 Hz, 4H), ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,58. MS (*m/z*) 206,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

- 15 El Compuesto 13, 3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)propan-1-ol, se preparó siguiente el procedimiento de 2 etapas para el compuesto 1B indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con propanolamina para producir el compuesto del título (13) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (td, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,70 (m, 2H), 3,80 (dt, J = 11,7, 6,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,58. MS (*m/z*) 220,1 [M+H]⁺.
- 20

Ejemplo 14

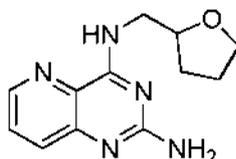
- 25 El Compuesto 14, (*S*)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto 1B indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con (*S*)-2-aminohexan-1-ol para producir el compuesto del título (14) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,63 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,53 (dc, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 1,87 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,31 (m, 4H), 1,01 - 0,85 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,63. MS (*m/z*) 262,2 [M+H]⁺.
- 30

Ejemplo 15

- 35 El Compuesto 15, (*R*)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol, se preparó siguiendo el procedimiento

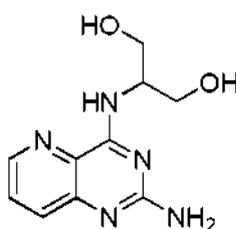
para el compuesto **1B** indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con (*R*)-2-aminohexan-1-ol para producir el compuesto del título (**15**) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,66 - 8,59 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 1,90 - 1,65 (m, 2H), 1,49 - 1,35 (m, 4H), 1,03 - 0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,60. MS (*m/z*) 262,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 16**16**

10 El Compuesto **16**, *N*⁴-((tetrahydrofurano-2-il)metil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **1B** indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con (tetrahydrofurano-2-il)-metanamina para producir el compuesto del título (**16**) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,62 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,24 (cd, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 3,93 (dt, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 3H), 2,16 - 1,82 (m, 3H), 1,71 (ddt, J = 11,6, 8,0, 6,5 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,50. MS (*m/z*) 246,1 [M+H]⁺.

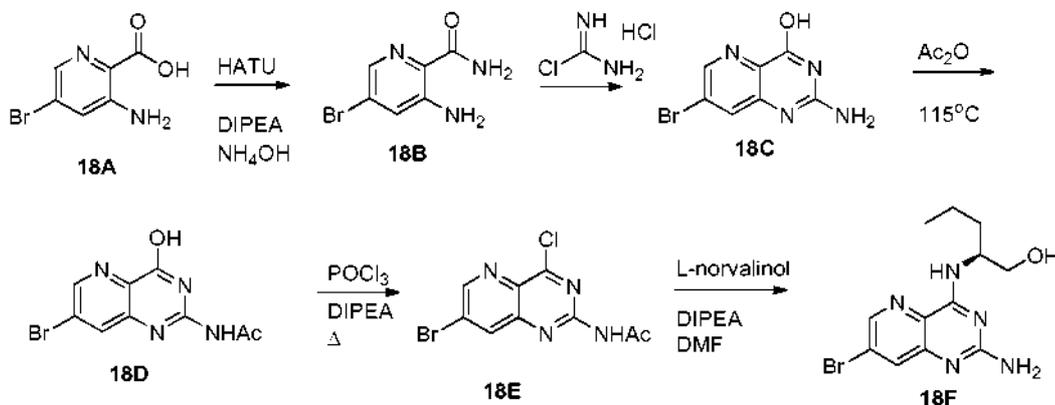
15

Ejemplo 17**17**

20

El Compuesto **17**, 2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)propano-1,3-diol, se preparó siguiendo el procedimiento para el compuesto **1B** indicado anteriormente, reemplazando en su lugar butan-1-amina con 2-aminopropano-1,3-diol para producir el compuesto del título (**17**) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,54 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 4H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,66. MS (*m/z*) 236,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 18

30

Síntesis de 3-amino-5-bromopicolinamida (18B): A una solución de ácido 3-amino-5-bromopicolínico **18A** (300 mg, 1,38 mmol, 1 equiv.) en DMF (11 ml, 0,1 M) se le añadió HATU (598 mg, 1,57 mmol, 1,1 equiv.) seguido de DIPEA (0,48 ml, 2,76 mmol, 2 equiv.) e hidróxido de amonio (0,8 ml, 5,55 mmol, 4 equiv.). La mezcla se dejó en agitación durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo entonces con EtOAc (3 veces). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto (**18B**) se obtuvo después de cromatografía ultrarrápida. MS (*m/z*): 216,8 [M+H]⁺

35

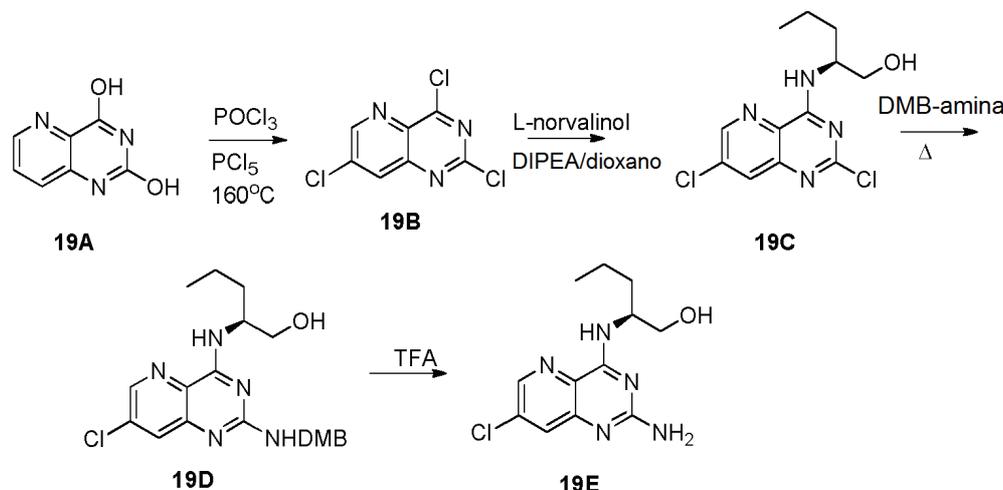
Síntesis de 2-amino-7-bromopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol (18C): En un matraz que contenía 3-amino-5-bromopicolinamida (18B) (205 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) se añadió clorhidrato de cloroformamida (140 mg, 1,3 equiv.). La mezcla se calentó a 165 °C durante una noche. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se filtró y se lavó con agua y éter etílico. El residuo se dejó secar al aire para formar 2-amino-7-bromopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol (18C) que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 239,9 [M+H]⁺

Síntesis de *N*-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)acetamida (18D): En un matraz que contenía 2-amino-7-bromopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol (18C) (155 mg, 0,64 mmol, 1 equiv.) se añadió anhídrido acético (3 ml). La mezcla se calentó a 115 °C durante 4 h. Se concentró a presión reducida. Se filtró y se lavó con éter dietílico y hexano y se dejó secar al aire para obtener *N*-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)acetamida (18D). MS (m/z): 282,9 [M+H]⁺.

Síntesis de *N*-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)acetamida (18E): A una solución de *N*-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)acetamida (18D) (200 mg, 0,71 mmol, 1 equiv.) se le añadió acetonitrilo (2 ml) y POCl₃ (1 ml) seguido de DIPEA (0,12 ml, 0,71 mmol, 1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. A ésta se le añadió agua (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 veces). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título *N*-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)acetamida (18E). MS (m/z): 298,9 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-bromopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (18F): A una solución de *N*-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)acetamida (18E) (215 mg, 0,71 mmol, 1 equiv.) se le añadió DMF (1,5 ml) seguido de DIPEA (0,38 ml, 2,1 mmol, 3 equiv.) y (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol (55 mg, 3,6 mmol, 5 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante una noche. Se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para formar el compuesto del título (18F) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 3H), 1,67 - 1,49 (m, 3H), 1,41 - 1,24 (m, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 5H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃OD) δ -77,52. MS (m/z): 368,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19



Síntesis de 2,4,7-tricloropirido[3,2-*d*]pirimidina (19B): En un vial para microondas se añadieron pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diol (19A) (200 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.) y POCl₃ (2,5 ml) y PCl₅ (1,53 g, 7,4 mmol, 6 equiv.). La mezcla se calentó a 160 °C durante 3 h en un reactor para microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre EtOAc y H₂O. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 236,6[M+H]⁺.

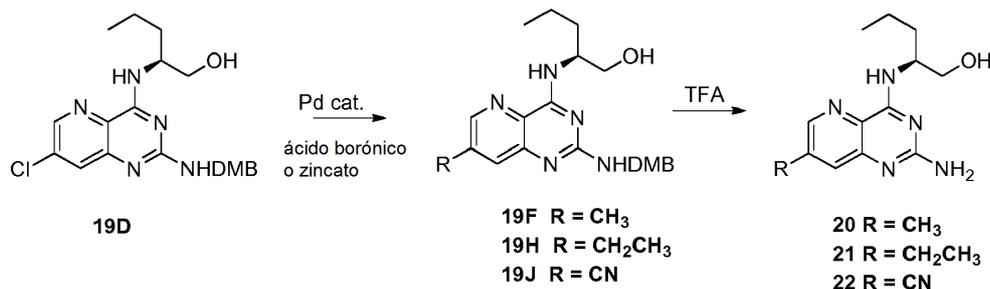
Síntesis de (S)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19C): A una solución de 2,4,7-tricloropirido[3,2-*d*]pirimidina (19B) (160 mg, 0,68 mmol, 1 equiv.) se le añadió dioxano (4 ml) seguido de DIPEA (0,18 ml, 1,2 mmol, 1,5 equiv.) y (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol (85 mg, 0,82 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante una h. Se concentró a presión reducida y se usó tal cual para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 301,1[M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19D): A una solución de (*R*)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19C) (206 mg, 0,68 mmol, 1 equiv.) se le añadió dioxano (4 ml) seguido de DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol, 2 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,30 ml, 2,0 mmol, 3 equiv.). La reacción se dejó calentar a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por

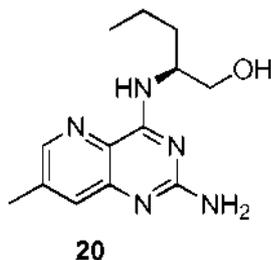
cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 432,2 [M+H].⁺

Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19E): A una solución de (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19D) (35 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) se le añadieron DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para formar el compuesto del título (19E) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 3,71 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,77 - 1,57 (m, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 1H), 1,28 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ - 77,59 (d, J = 80,2 Hz). MS (m/z): 282,1 [M+H]⁺

Esquema general para los Ejemplos 20-22



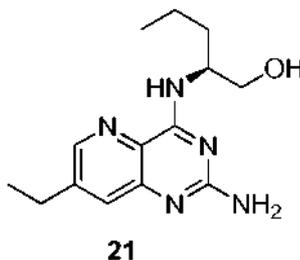
15 Ejemplo 20



Síntesis de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19F): En un vial que contenía (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19D) (25 mg, 0,06 mmol, 1 equiv.) se le añadieron ácido metilborónico (8 mg, 0,14 mmol, 2,5 equiv.), fosfato potásico tribásico (37 mg, 0,17 mmol, 3 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (7 mg, 0,006 mmol, 0,1 equiv.) junto con dioxano (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío para formar el compuesto del título que se usó directamente. MS (m/z): 474,3 [M+H].⁺

Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (20): En un matraz que contenía 19F se añadieron THF (2 ml), agua (2 ml) seguido de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (26 mg, 20,11 mmol, 2 equiv.) Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. La purificación se realizó usando cromatografía en columna ultrarrápida para formar el compuesto del título (20). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,54 - 4,34 (m, 1H), 3,70 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (m/z): 262,1 [M+H]⁺

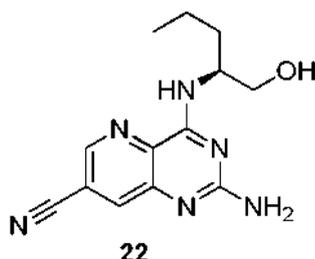
35 Ejemplo 21



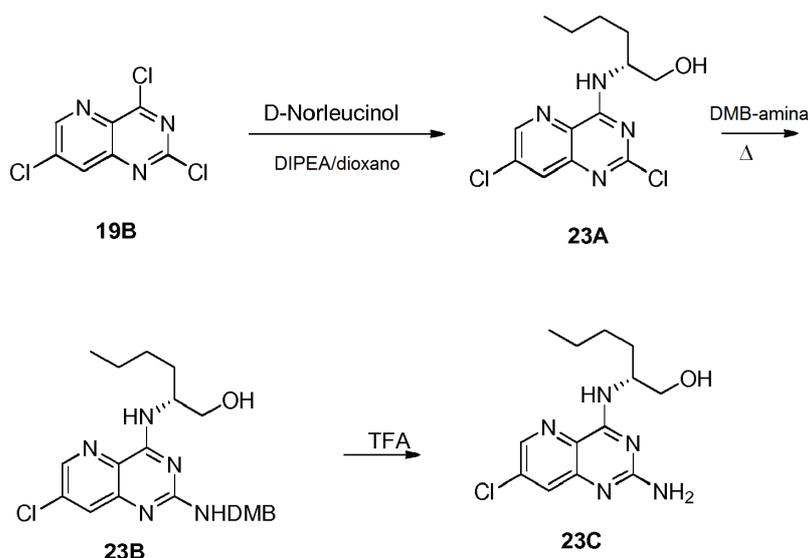
La síntesis de (S)-2-((2-amino-7-etilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (21) se preparó de acuerdo con

el procedimiento usado para 20, usando en su lugar ácido etilborónico en lugar de ácido metilborónico. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,65 - 8,30 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,61 - 4,38 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,84 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,71 (tdd, $J = 8,3, 6,5, 2,2$ Hz, 2H), 1,43 (dddd, $J = 12,4, 7,4, 5,1, 2,5$ Hz, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 4H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (m/z): 276,2 [M+H] $^+$.

5

Ejemplo 22

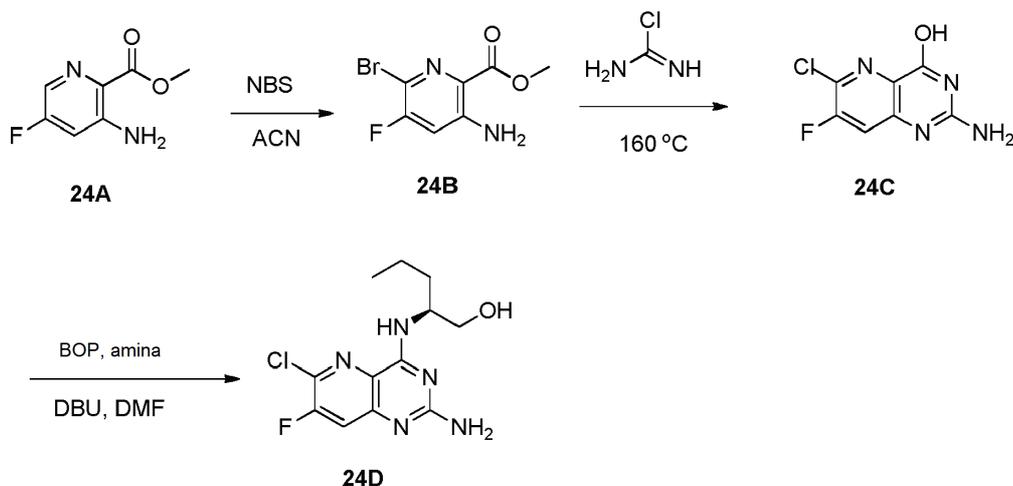
- 10 La **síntesis de (S)-2-amino-4-((1-hidroxipentan-2-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carbonitrilo (22)** se preparó de acuerdo con el procedimiento de dos etapas usado para 20, usando en su lugar $\text{Zn}(\text{CN})_2$ en lugar de ácido metilborónico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,95 - 2,68 (m, 3H), 0,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 0,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H). MS (m/z): 273,3 [M+H] $^+$

15 **Ejemplo 23**

- 20 **Síntesis de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (23A):** A una solución de 2,4,7-tricloropirido[3,2-d]pirimidina (19B) (45 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) se le añadió dioxano (4 ml) seguido de DIPEA (41 μl , 0,23 mmol, 1,2 equiv.) y (R)-(-)-2-Amino-1-hexanol al 97 % (24,7 mg, 0,21 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante una h. Se concentró a presión reducida y se usó tal cual para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 316,2[M+H] $^+$

- 25 **Síntesis de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (23B):** A una solución de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (23A) (60 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) se le añadió dioxano (4 ml) seguido de DIPEA (68 μl , 0,38 mmol, 2 equiv.) y 2,4-demetoxibencilamina (85 μl , 3,0 mmol, 3 equiv.). La reacción se dejó calentar a 120°C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H_2O . Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por
30 cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 446,9 [M+H] $^+$

- 35 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (23C):** A una solución de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (20B) (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se le añadieron DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para formar el compuesto del título (23C) en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,24 (m, 5H), 1,01 - 0,79 (m, 4H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,61. MS (m/z): 296,2 [M+H] $^+$

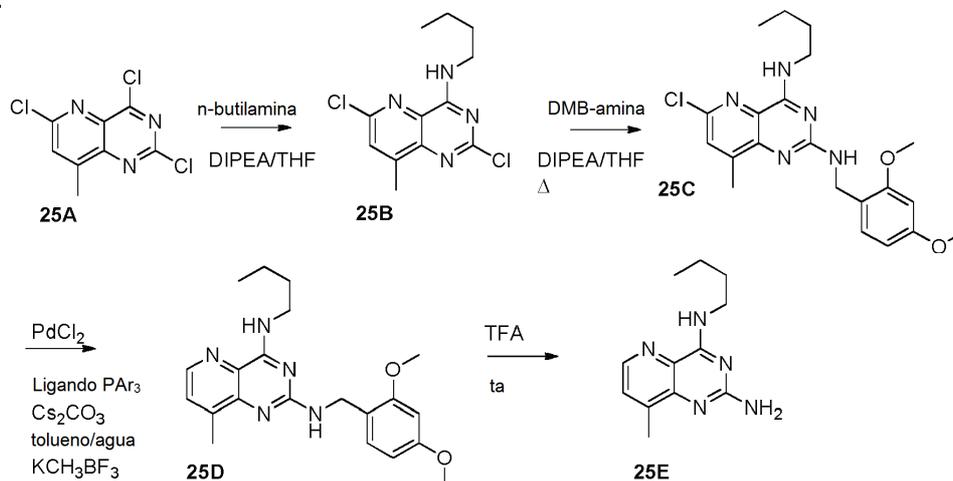
Ejemplo 24

- 5 **Síntesis de 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato de metilo (24B):** A una solución de 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo (24A) (270 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.) se le añadieron acetonitrilo (5 ml) y *N*-bromosuccinimida (310 mg, 0,24 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 250,2 [M+H].+
- 10

Síntesis de 2-amino-6-cloro-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol (24C):

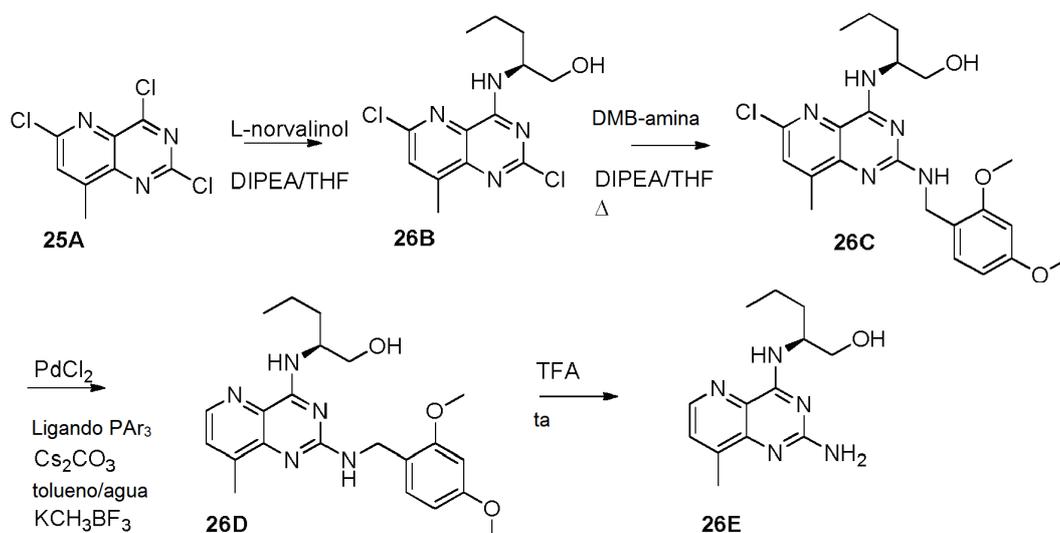
- 15 En un matraz que contenía 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato de metilo (24B) (200 mg, 0,80 mmol, 1 equiv.) se le añadió clorhidrato de cloroformamada (185 mg, 1,61 mmol, 2 equiv.). La mezcla se calentó a 165 °C durante una noche. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con agua y éter etílico. El residuo se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título (24C). Aproximadamente, el 25 % del producto es el subproducto correspondiente 2-amino-6-bromo-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol. El material se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 260,0 [M+H] +
- 20

- Síntesis de Síntesis de 2-amino-6-cloro-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol (24D):** En un matraz con 2-amino-6-cloro-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol (24C) (50 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) se añadió hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio al 97 % (reactivo BOP) (123 mg, 0,28 mmol, 1,2 equiv.), (*S*)-(+)-2-Amino-1-pentanol, al 97 % (48 mg, 0,47 mmol, 2 equiv.) y DBU (105 µl, 0,70 mmol, 3 equiv.) y DMF (3 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y se purificó por HPLC de fase inversa para formar el compuesto del título (24D) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,86 - 7,63 (m, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 1H), 3,72 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,82 - 1,61 (m, 3H), 1,56 - 1,35 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ - 77,54, -110,63 (d, J = 8,2 Hz). MS (m/z): 300,2 [M+H]⁺.
- 25
- 30

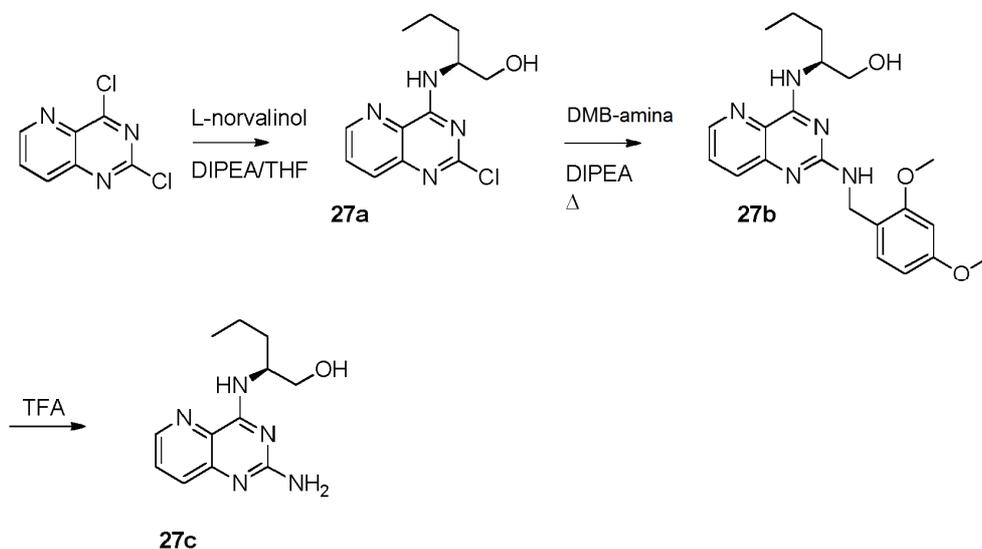
Ejemplo 25

Síntesis de *N*⁴-butil-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (25E).

Comenzando desde el intermedio 25A, el tratamiento con 1,05 equiv. de butan-1-amina en THF/DIPEA a TA dio 25B, que se concentró para dar un residuo y se usó en la siguiente etapa directamente. El calentamiento con exceso de 2,4-dimetoxibencilamina en THF/DIPEA condujo al compuesto 25C, con MS característica (*m/z*): 416,2 [M+H]⁺. Siguiendo el procedimiento informado por Hasnik et. al en *Synthesis*, 2009, 1309-1317, en lugar de la 6-metilación esperada a través de trifluorborato potásico de metilo, la protonólisis del complejo intermedio heteroaril-Pd condujo principalmente al aislamiento de 25D, y finalmente a *N*⁴-butil-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina 25E tras el tratamiento de 25D en exceso de TFA y la purificación final por HPLC para proporcionar el compuesto del título (25E) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,48 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*4) δ -77,6. MS (*m/z*): 232,1 [M+H]⁺

Ejemplo 26

Síntesis de (S)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (26E): Comenzando a partir del intermedio 25A y siguiendo la secuencia de síntesis indicada anteriormente para la síntesis de 25E, pero usando en su lugar L-norvalinol en lugar de butan-1-amina, se obtuvo 26E en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,50 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,63 (dc, *J* = 4,5, 0,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*4) δ -77,7. MS (*m/z*): 262,2 [M+H]⁺

Ejemplo 27

Síntesis de (S)-2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27C): A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (160 mg, 0,68 mmol, 1 equiv.) se le añadió THF (4 ml) seguido de DIPEA (0,18 ml, 1,2 mmol, 1,5 equiv.) y (S)-(+)-2-amino-1-pentanol (85 mg, 0,82 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y se usó tal cual para proporcionar 27A. MS (m/z): 267,1[M+H].+

Síntesis de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27B): A una solución de (S)-2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27A) (206 mg, 0,68 mmol, 1 equiv.) se le añadió THF (4 ml) seguido de DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol, 2 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,30 ml, 2,0 mmol, 3 equiv.). La reacción se calentó a 135 °C a través de un reactor para microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar 27B. MS (m/z): 398,2 [M+H].+

Síntesis de (S)-2-((2-amino-[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27C): En una solución de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27B) (35 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) se le añadieron DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para formar el compuesto del título (27C) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,65 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,44 (td, J = 7,3, 4,2 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,6. MS (m/z): 248,2 [M+H]⁺

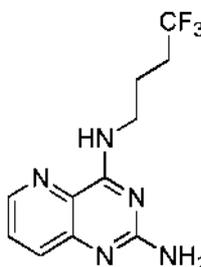
Ejemplo 28



28

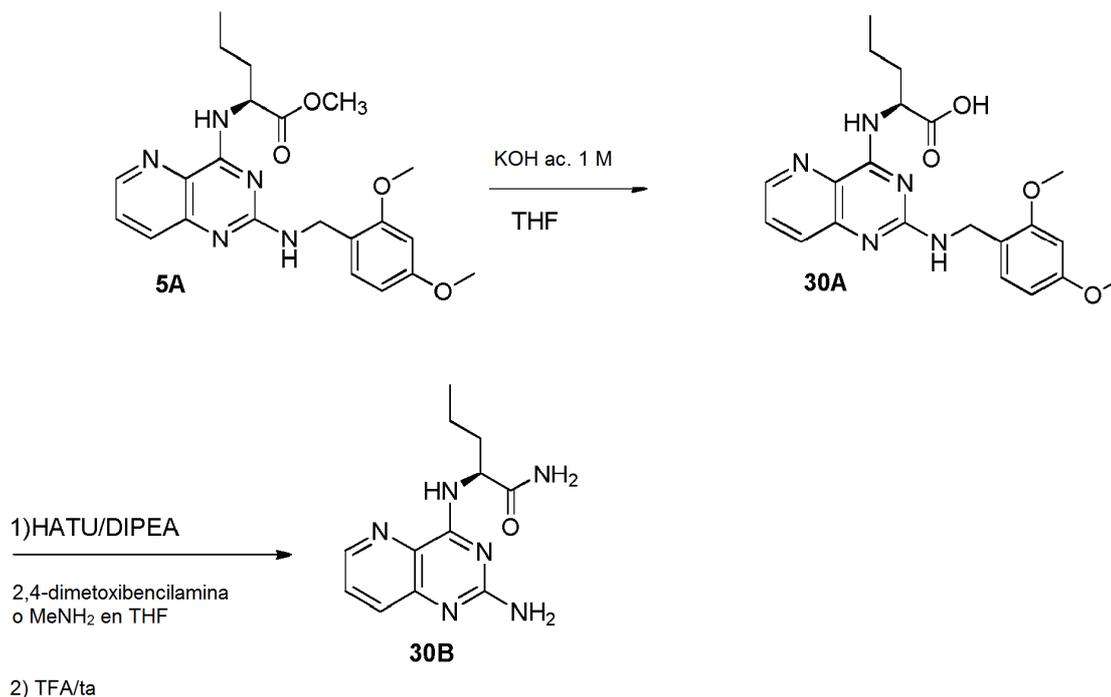
Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la síntesis de 1B, se hizo reaccionar en su lugar 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 1,1 equiv. de (S)-1,1,1-trifluoropentan-2-amina en lugar de 1-butan-amina y después se usó a través de las etapas según lo indicado anteriormente en el Ejemplo 1 para proporcionar (S)-N⁴-(1,1,1-trifluoropentan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-di-amina (28). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 2H), 5,13 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 12,1, 7,1 Hz, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 1H), 1,27 (dc, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -73,9, -74,1. MS (m/z): 286,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

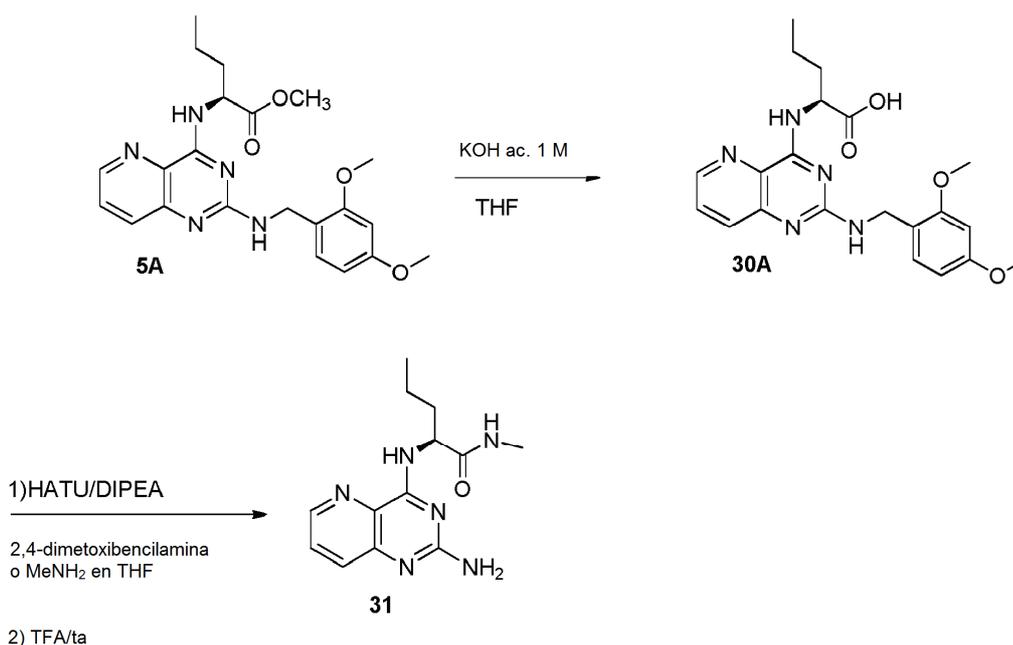


29

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la síntesis de 1B, se hizo reaccionar en su lugar 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 1,1 equiv. de 4,4,4-trifluorobutilamina en lugar de 1-butan-amina y después se usó a través de las etapas según lo indicado anteriormente para el Ejemplo 1 para proporcionar N⁴-(4,4,4-trifluorobutil)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-di-amina (29) después de la purificación por HPLC en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 8,18 - 7,50 (m, 2H), 3,62 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -65,5, 75,6. MS (m/z): 272,1 [M+H]⁺

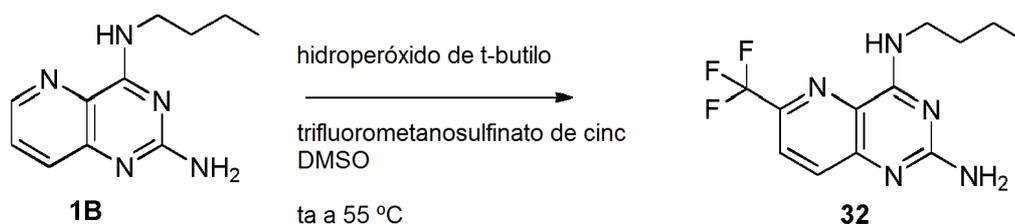
Ejemplo 30

- 5 **Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentanamida (30B).** Comenzando a partir de 50 mg del compuesto intermedio 5A descrito previamente, el tratamiento con 1 equiv. de KOH ac. en THF/MeOH (4 ml) durante 1 h dio, tras la eliminación del disolvente, el intermedio 30A, MS (m/z): 399,1 [M+H]⁺. Se trató 30A con 1,5 equiv. de HATU y 3 equiv. de DIPEA en 2 ml de DMF, con la inactivación por exceso de 2,4-dimetoxibencilamina (DMB) para proporcionar el intermedio amida. Después de la eliminación de DMB global a través del tratamiento con TFA, la purificación por HPLC del residuo del producto proporcionó el compuesto del título 30B en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,67 (ddd, J = 9,2, 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 2H), 4,00 - 3,59 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,22 - 1,79 (m, 2H), 1,48 (tt, J = 9,8, 7,4 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,6. MS (m/z): 261,1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 31**

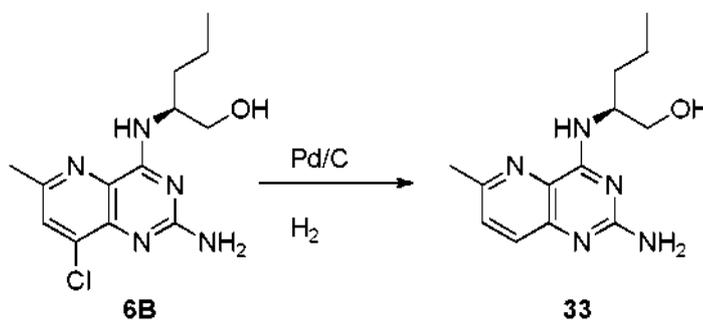
Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-N metilpentanamida (31). Se trataron 50 mg de 30A con 1,5 equiv. de HATU y 3 equiv. de DIPEA en 2 ml de DMF, con la inactivación por metilamina 1,0 M en THF para proporcionar el intermedio metilamida. Después de la eliminación de DMB estándar a través del tratamiento con TFA, la purificación por HPLC del residuo del producto proporcionó el compuesto del título 31 en forma de su sal TFA. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,68 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,08 - 1,85 (m, 2H), 1,45 (dddd, $J = 16,5, 13,8, 11,5, 7,4$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), $^{19}\text{F RMN}$ (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,9. MS (m/z): 275,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 32



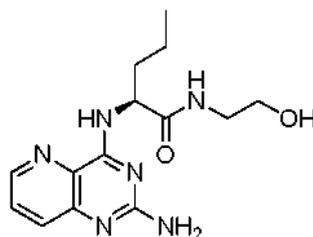
Síntesis de N⁴-butil-6-(trifluorometil)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (32). Comenzando a partir de 10 mg del compuesto 1B, la síntesis de que se indica en el Ejemplo 1, y procediendo con la química descrita por Yining et al. en *PNAS*, 2011, 108, 14411, 1B se calentó a 55 °C en DMSO en presencia de 10 equivalentes de trifluorometano sulfinato de cinc y una solución ac. al 70 % de 10 equiv. de hidroperóxido de t-butilo. Después de 24 h, la mezcla de reacción se inyectó directamente sobre HPLC para la purificación final para proporcionar el compuesto del título (32) en forma de la sal TFA correspondiente. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 3,82 - 3,56 (m, 2H), 1,83 - 1,61 (m, 2H), 1,58 - 1,31 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{19}\text{F RMN}$ (377 MHz, Metanol- d_4) δ - 69,0, -77,6. MS (m/z): 286,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33



Síntesis de (S)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (33). Se hicieron reaccionar 50 mg del compuesto 6B, (0,11 mmol, 1 equiv.) en 10 ml (1:1 EtOH/EtOAc) con 28 mg de Pd al 5 %/C a 70 °C en 1 atm de H_2 . Después de una noche, la reacción se filtró para eliminar el catalizador y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo en MeOH al 25 %/EtOAc al 75 % para proporcionar el compuesto del título (33) en forma de su sal TFA. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,54 (ddd, $J = 12,4, 7,3, 5,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,73 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,44 (ddt, $J = 14,6, 7,4, 4,2$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{19}\text{F RMN}$ (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,7. MS (m/z) 262,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

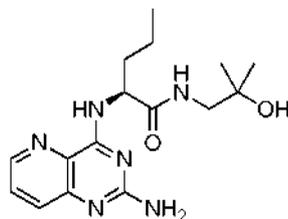
Ejemplo 34



Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxietil)pentanamida (34): El compuesto

del título se sintetizó de una manera similar a **30B** según lo indicado en el Ejemplo 30, reemplazando en su lugar amoniaco metanólico con etanolamina para proporcionar el compuesto del título (**34**) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 2,11 - 1,90 (m, 3H), 1,70 - 1,40 (m, 5H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,5. MS (m/z) 305,21 [M+H]⁺.

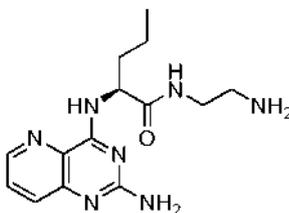
Ejemplo 35



35

10 **Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pentanamida (35):** El Compuesto (35) se sintetizó de una manera similar a **30B** según lo indicado en el Ejemplo 30, reemplazando en su lugar amoniaco metanólico con 1-amino-2-metil-2-propanol para proporcionar el compuesto del título (35) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,67 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 3,61 (td, *J* = 5,9, 5,5, 1,5 Hz, 2H), 2,09 - 1,85 (m, 2H), 1,48 (dddd, *J* = 18,0, 13,7, 9,7, 7,3 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,5. MS (m/z) 333,25 [M+H]⁺

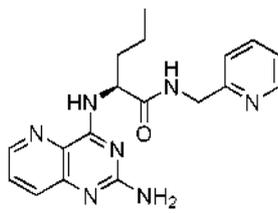
Ejemplo 36



36

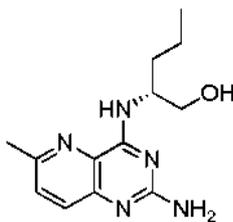
20 **Síntesis de (S)-N-(2-aminoetil)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentanamida (36):** El Compuesto **36** se sintetizó de una manera similar a **30B**, reemplazando en su lugar amoniaco metanólico con *N*-Boc-etilendiamina. La desprotección global con TFA produjo el compuesto del título (36) en forma de su sal bis-TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J* = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 3,56 (ddd, *J* = 13,9, 12,8, 6,7 Hz, 1H), 3,45 (dt, *J* = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 3,08 (sept., *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,6. MS (m/z) 304,05 [M+H]⁺.

Ejemplo 37



37

35 **Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(piridin-2-ilmetil)pentanamida (37):** El Compuesto 37 se sintetizó de una manera similar a **30B**, reemplazando en su lugar amoniaco metanólico con 2-picolilamina para proporcionar el compuesto del título (37) en forma de la sal bis TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,69 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,65 - 8,62 (m, 1H), 8,22 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,5, 5,7 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 3H), 1,57 - 1,40 (m, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,8. MS (m/z) 352,04 [M+H]⁺.

Ejemplo 38**38C**

5 **Síntesis de (R)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (38A):** 38A se sintetizó de una manera similar a 6A, reemplazando en su lugar (S)-norvalinol con (R)-2-aminopentanol y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina. MS (m/z) 446,24 [M+H]⁺.

10 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (38B):** 38B se sintetizó de una manera similar a 6B. MS (m/z) 412,22 [M+H]⁺.

15 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (38C):** El Compuesto 38C se sintetizó de una manera similar a 33, proporcionando el compuesto del título (38C) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (cd, J = 7,9, 6,9, 4,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,68 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,44 -1,33 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,3. MS (m/z) 262,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

20

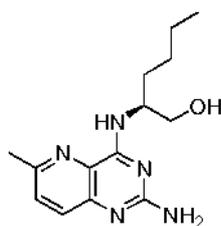
**39C**

25 **Síntesis de (R)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (39A):** 39A se sintetizó de una manera similar a 1A, reemplazando en su lugar butan-1-amina con (R)-2-aminohexanol y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina con 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidina. MS (m/z) 460,21 [M+H]⁺.

30 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (39B):** 39B se sintetizó de una manera similar a 33. MS (m/z) 426,24 [M+H]⁺.

35 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (39C):** El Compuesto 39C se sintetizó de una manera similar a 1B para proporcionar el compuesto del título (39C) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,44 -1,32 (m, 5H), 0,93 - 0,86 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,3. MS (m/z) 276,17 [M+H]⁺.

Ejemplo 40



40C

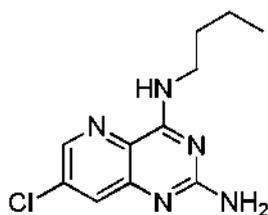
5 **Síntesis de (S)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (40A):** 40A se sintetizó de una manera similar a 1A, reemplazando butan-1-amina con (S)-2-aminohexanol y 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina con 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidina. MS (m/z) 460,26[M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (40b): 40b se sintetizó de una manera similar a 33. MS (m/z) 426,24 [M+H]⁺.

10 **Síntesis de (S)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (40C):** El Compuesto 40C se sintetizó de una manera similar a 1B para proporcionar el compuesto del título (40C) en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,51 (dc, *J* = 8,5, 6,1, 5,4 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,84 -1,65 (m, 3H), 1,38 (cd, *J* = 8,0, 6,4, 2,9 Hz, 5H), 0,95 - 0,87 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,6. MS (m/z) 276,16 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 41

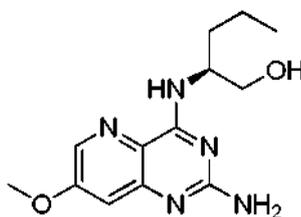


41

20 **N⁴-butil-7-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (41).** El Compuesto 41 se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 19E, haciendo reaccionar en su lugar el intermedio 19B con 1-butan-amina y procediendo con la secuencia indicada para producir el compuesto del título (41) en forma de la sal TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,59 (s, 0H), 1,43 (dc, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,55. MS (m/z) 252,2 [M+H]⁺.

25

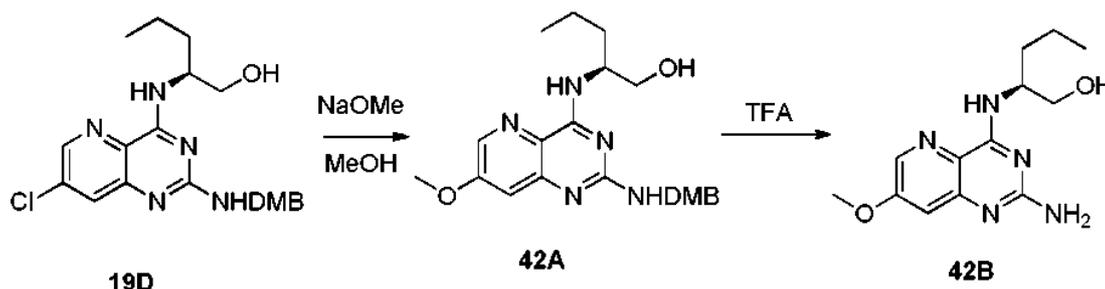
Ejemplo 42



42B

30

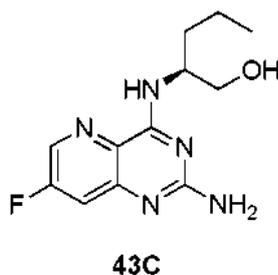
(S)-2-((2-amino-7-metoxipirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (42B) se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



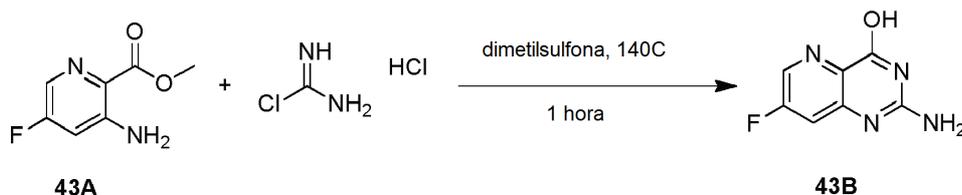
5 **(S)-2-((2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (42A):** En un vial que contenía (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19D) (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se añadieron NaOMe (65 μ l, 1,1 mmol, 10 equiv.) y metanol (2 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó y se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 428,2 [M+H]⁺.

10 El Compuesto 42B se sintetizó a través de tratamiento con TFA de 42A para producir el compuesto del título (42B) en forma de la sal TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,52. MS (m/z) 278,2 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 43**



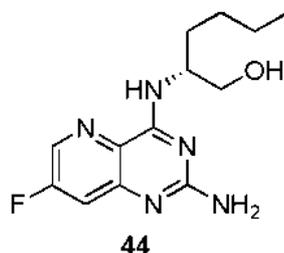
20 **Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (43C):**



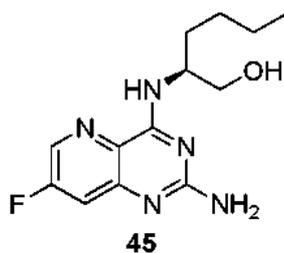
25 Se cargaron 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo (43A) (830 mg, 4,88 mmol), clorhidrato de cloroformamidina (1121,64 mg, 9,76 mmol), dimetil sulfona (4592,09 mg, 48,78 mmol) y una barra de agitación en un tubo sellado a presión y se calentó a 160 °C durante 1 hora. En este momento, la reacción se dejó enfriar, se añadieron 50 ml de agua y la solución se agitó con calentamiento durante 30 minutos. Los precipitados se eliminaron por filtración y las aguas madre se purificaron por HPLC de fase inversa usando ACN/H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente en una columna Hydro-RP con un gradiente de ACN del 2 al 5 %. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente 2 veces con metanol, 2 veces con DCM antes de la sonicación en éter. Los precipitados se filtraron y se secaron al aire para proporcionar 210 mg (23,9 %) de 2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (43B) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75,15, -119,96. MS (m/z) 181,0 [M+H]⁺.

35 El Compuesto 43C se sintetizó a través de un acoplamiento promovido por BOP-Cl de 43B con (S)-norvalinol, que proporcionó el compuesto del título (43C) en forma de su sal TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,56 (dc, J = 12,7, 6,4, 6,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 1,78 (ddd, J = 18,8, 11,4, 3,7 Hz, 2H), 1,53 - 1,33 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,64, -118,17 (d, J = 8,8 Hz). MS (m/z) 266,2 [M+H]⁺.

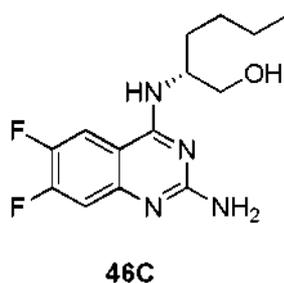
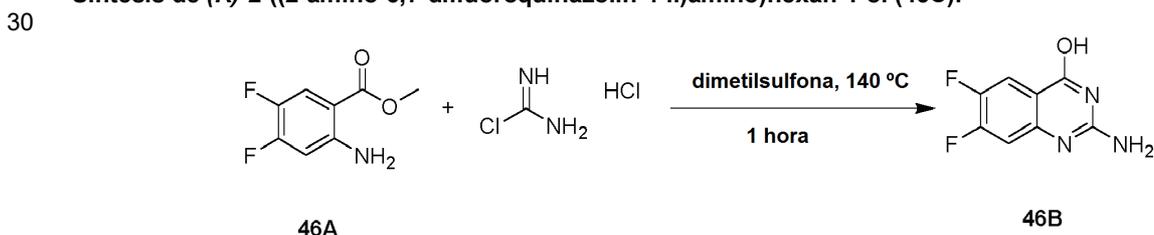
40

Ejemplo 44

- 5 **(R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (44)**. El Compuesto **44** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **43C**, haciendo reaccionar en su lugar el intermedio **43B** con (*R*)-norleucinol y procediendo con la secuencia indicada anteriormente para producir el compuesto del título (**44**) en forma de la sal TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (dc, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,28 (m, 4H), 1,04 - 0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,60, -118,13 (d, *J* = 8,6 Hz). MS (m/z) 280,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

- 15
20 **(S)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (45)**. El Compuesto **45** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **43C**, haciendo reaccionar en su lugar el intermedio **43B** con (*S*)-norleucinol y procediendo con la secuencia indicada anteriormente para producir el compuesto del título (**45**) en forma de la sal TFA después de la purificación por HPLC final. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (dc, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,28 (m, 4H), 1,04 - 0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,60, -118,13 (d, *J* = 8,6 Hz). MS (m/z) 280,2 [M+H]⁺.

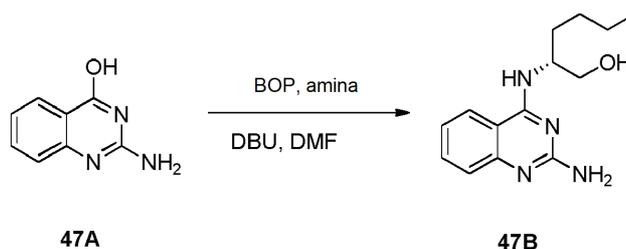
Ejemplo 46**Síntesis de (R)-2-((2-amino-6,7-difluoroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (46C):**

Se sintetizó 2-amino-6,7-difluoroquinazolin-4-ol (**46B**) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de **43B**, haciendo reaccionar en su lugar el intermedio **46A** en lugar de **43A** y procediendo con la

secuencia indicada anteriormente para producir el compuesto del título (46C) en forma de la sal TFA después de la purificación por HPLC final. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,19 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,93, -128,78, -144,35. MS (m/z) 198,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 El Compuesto (46C) se sintetizó a través de un acoplamiento promovido por BOP-Cl de 46B con (*R*)-norleucinol, que proporcionó el compuesto del título (46C) en forma de su sal TFA después de la purificación por HPLC final. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,29 (dd, J = 11,0, 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,6, 6,8 Hz, 1H), 4,67 - 4,53 (m, 1H), 3,80 - 3,59 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 4H), 0,91 (td, J = 7,0, 6,3, 2,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,71, -127,97 (ddd, J = 21,5, 10,6, 7,9 Hz), -142,27 (ddd, J = 21,4, 11,0, 6,9 Hz). MS (m/z) 297,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 47



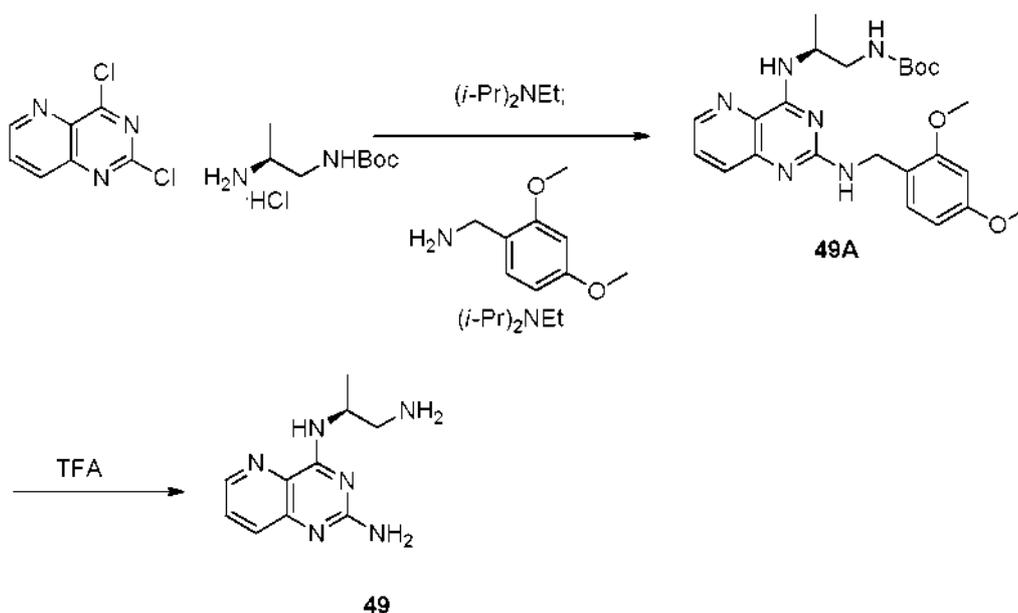
15 Se sintetizó (*R*)-2-((2-aminoquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (**47B**) a través de un acoplamiento promovido por BOP-Cl de **47A** con (*R*)-norleucinol, que proporcionó el compuesto del título (**47B**) en forma de su sal TFA después de la purificación por HPLC final. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (ddd, J = 8,3, 1,3, 0,6 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 4H), 0,92 (h, J = 3,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,69. MS (m/z) 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 48



25 La síntesis de (*S*)-2-((2-aminoquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (**48**) se preparó de una manera similar a **47B**, usando en su lugar (*S*)-norleucinol en lugar de (*R*)-norleucinol. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (ddd, J = 8,3, 1,3, 0,6 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 4H), 0,92 (h, J = 3,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,69. MS (m/z) 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

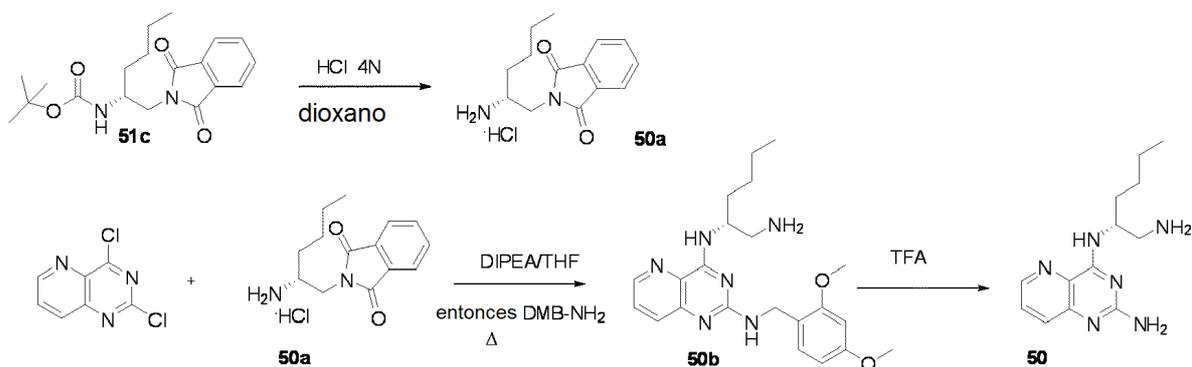
Ejemplo 49



Síntesis de (2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de (S)-terc-butilo (49A). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml), se trató con clorhidrato de (2-aminopropil)carbamato de (S)-terc-butilo butan-1-amina (CAS N.º 959833-70-6, Fluorochem Ltd. Reino Unido), (0,03 ml, 0,56 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,19 ml, 1,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar, después de la eliminación de los productos volátiles al vacío, el compuesto 49A. LCMS (m/z): 469,18[M+H]⁺.

Síntesis de (S)-N⁴-(1-aminopropan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (49). Se disolvió 49A (50 mg, 0,11 mmol) en TFA (3 ml). Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con agua y metanol. Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. Después, el residuo se disolvió en metanol y se filtró para proporcionar, después de la eliminación de los productos volátiles al vacío, el compuesto 49 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,67 (ddd, *J* = 9,0, 4,2, 1,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 1,39 (d, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,8. LCMS (m/z): 219,03 [M+H]⁺; t_R = 0,29 min. (Método B de LC/MS HPLC).

Ejemplo 50



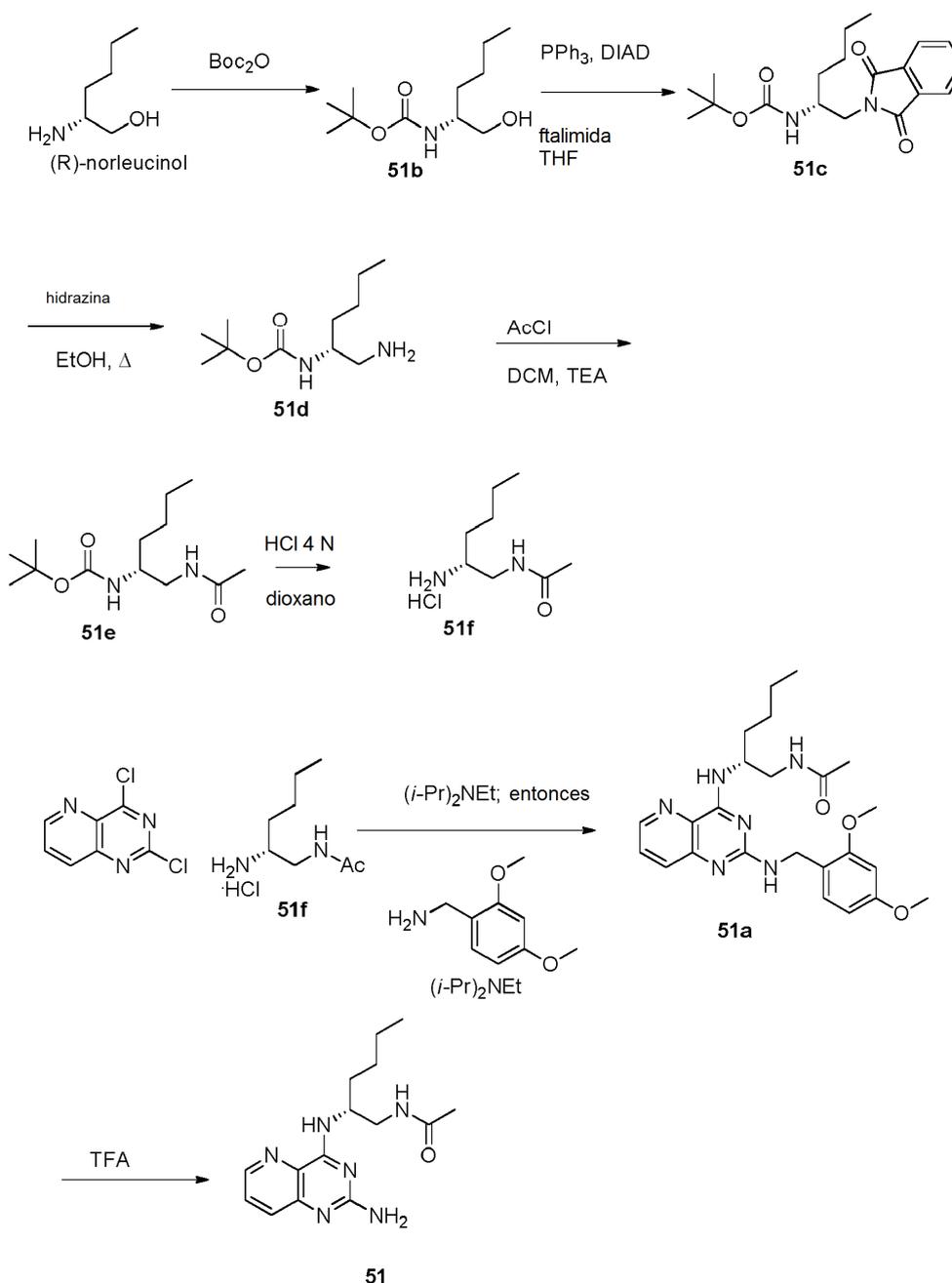
Síntesis de clorhidrato de (R)-2-(2-(2-amino)hexil)isoindolina-1,3-diona (50a). A ftalimida 51c (180 mg, 0,53 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (20 ml). La reacción se agitó a ta durante 6 h y después los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar 50a en bruto, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (m/z): 246,93 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexanoato de (R)-metilo (50b). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml) se trató con 50a, (150 mg, 0,53 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, y se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,38 ml, 2,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol), y la mezcla se calentó a 125 °C. Después de 24 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y

salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para dar, después de la eliminación de los productos volátiles al vacío, el compuesto 50b.

- 5 **Síntesis de (*R*)-*N*⁴-(1-aminohexan-2-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (50).** Se disolvió **50b** (15 mg, 0,04 mmol) en TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró para dar un residuo al vacío seguido de co-evaporación con MeOH, para proporcionar el compuesto del título 50 en forma de su sal bis-TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,68 (m, 1H), 7,81 - 7,83 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 4H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,9. LCMS (m/z): 261,14 [M+H]⁺; $t_R = 0,30$ min.

Ejemplo 51



15

- 20 Se trató (*R*)-norleucinol (0,5 g, 4,3 mmol) con Boc_2O (1,2 equiv, 5,2 mmol) y exceso de *N,N*-diisopropiletilamina en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se filtró a través de un lecho de gel de sílice. La retirada de los volátiles proporcionó **51b** en forma de un residuo en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS

(*m/z*): 218,23 [*M+H*]⁺.

El Compuesto **51b** (0,7 g, 3,22 mmol) se hizo reaccionar con PPh₃ (1,1 g, 3,9 mmol), ftalimida (573 mg, 3,9 mmol) y DIAD (810 mg, 4,0 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, y después se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar **51c**. LCMS (*m/z*): 347,24 [*M+H*]⁺.

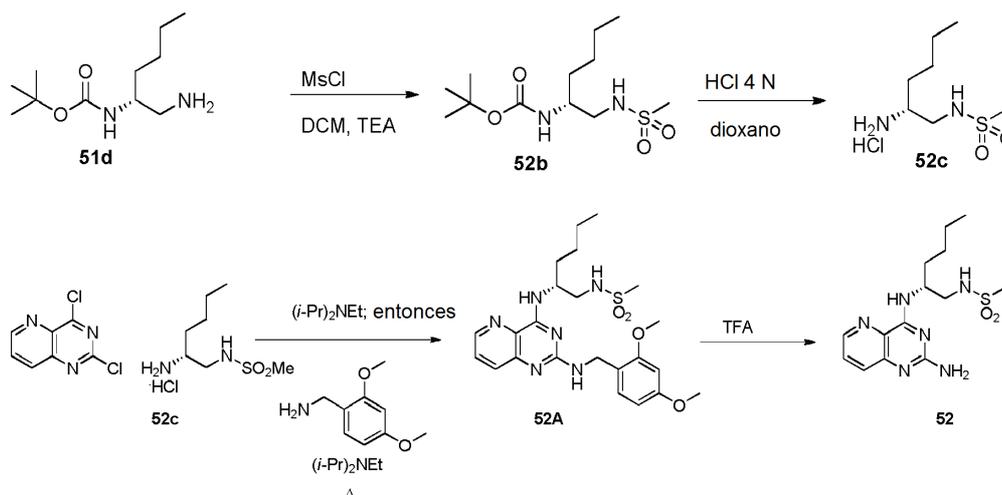
Se trató la imida **51c** (300 mg, 0,87 mmol) con exceso de hidrazina hidrato (0,2 ml, 6,25 mmol) en EtOH (30 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el intermedio **51d** en forma de un residuo en bruto que se usó en la siguiente etapa directamente. El Intermedio **51d** (0,87 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con AcCl (0,1 ml, 1,2 mmol), seguido de TEA (0,26 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, y después la reacción se diluyó con DCM (50 ml). Después, la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida para proporcionar **51e**. LCMS (*m/z*): 259,21 [*M+H*]⁺.

El Intermedio **51e** (0,3 g) se trató con HCl 4 N en dioxanos (20 ml) y se agitó durante 4 h a ta. Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el clorhidrato **51f** que se usó sin purificación adicional. LCMS (*m/z*): 159,45 [*M+H*]⁺.

Síntesis de (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexil)acetamida (51a). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml se trató con **51f**, (200 mg, 0,53 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,15 mmol). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,38 ml, 2,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol), y la mezcla se calentó a 115°C. Después de calentar durante 16 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar **51a**. LCMS (*m/z*): 453,33 [*M+H*]⁺.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexil)acetamida (51). Se disolvió **51a** (60 mg, 0,133 mmol) en TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH, se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título **51** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) 8,65 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 4,68 - 4,55 (m, 4H), 3,59 (dd, *J* = 13,9, 4,3 Hz, 4H), 3,34 - 3,23 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,39 (ddd, *J* = 7,7, 5,1, 2,4 Hz, 4H), 0,91 (ddt, *J* = 8,3, 4,7, 3,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,7. LCMS (*m/z*): 303,15 [*M+H*]⁺; *t_R* = 0,68 min. (Método B de LC/MS HPLC).

Ejemplo 52



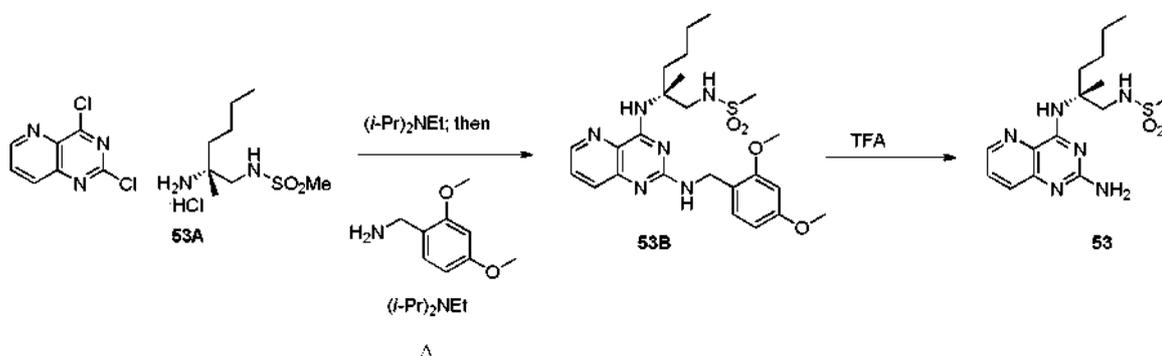
El intermedio *N*-Boc-protegido **51d** (188 mg, 0,87 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,78 μl, 114 mg, 1 mmol) y TEA (0,26 ml, 1,8 mmol). Después de 3 h, se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **52b**. LCMS (*m/z*): 295,24 [*M+H*]⁺.

Siguiendo la síntesis de **51f** a partir de **51e**, el intermedio **52b** (0,87 mmol) se convirtió en la sal clorhidrato en bruto **52c** que después se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis de (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexil)metanosulfonamida (52A). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) en THF (2 ml) se trató con **52c** en bruto (85 mg, 0,43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,19 ml, 1,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol), y la mezcla se calentó a 115°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua desionizada (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar **52A**. LCMS (m/z): 489,25 [M+H]⁺.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexil)metanosulfonamida (52). **52A** (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo después se diluyó con MeOH, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título **52** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,65 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,26 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,75 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 2H), 1,39 (td, *J* = 8,5, 7,6, 3,5 Hz, 4H), 0,91 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,7. LCMS (m/z): 339,21 [M+H]⁺; t_R = 0,83 min. (Método B de LC/MS HPLC).

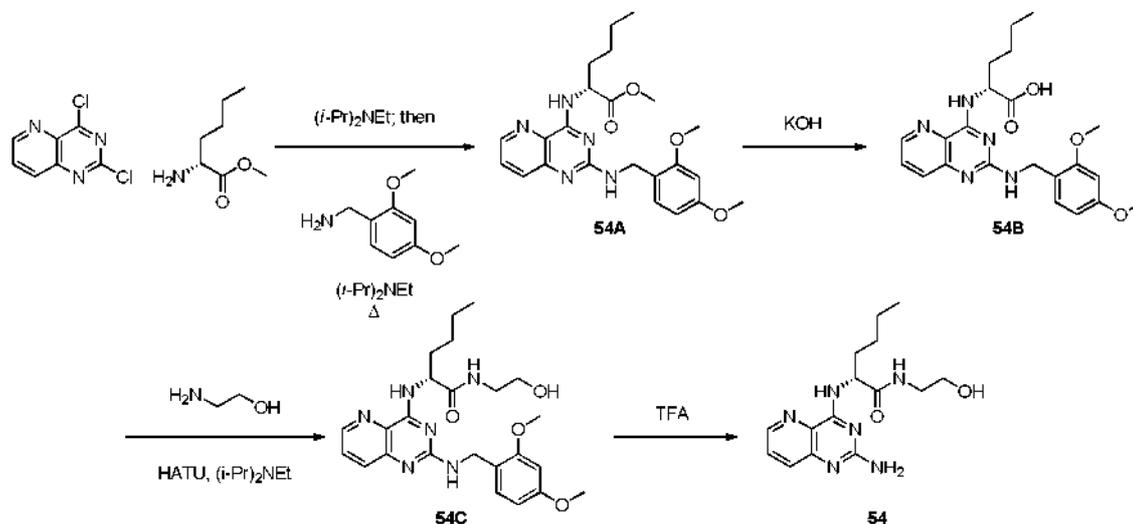
Ejemplo 53



El Compuesto **61C** (0,22 g, 0,69 mmol) se sometió a mesilación siguiendo el procedimiento para la formación de **61D** pero reemplazando en su lugar cloruro de acetilo con cloruro de metanosulfonilo (0,06 ml, 0,8 mmol) para dar un rendimiento cuantitativo del intermedio mesilado correspondiente. Después, la sulfonamida resultante se sometió a hidrogenación por Pd/C seguido de la eliminación de *N*-BOC, como se describe en la preparación de **61E** a partir de **61D** para dar el producto en bruto **53A** en forma de su sal clorhidrato. LCMS (m/z): 209,1 [M+H]⁺.

Síntesis de (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)metanosulfonamida (53B). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) en THF (4 ml) se trató con **53A** en bruto (0,69 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,3 mmol). Después del calentamiento a 75 °C durante 4 h, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,4 ml, 2,5 mmol) y más cantidad de *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó a 115 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua desionizada (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % para dar **53B**. LCMS (m/z): 503,28 [M+H]⁺.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)metanosulfonamida (53). **53B** (75 mg, 0,15 mmol) se disolvió en TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró, y los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el producto del título **53**, en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,82 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (td, *J* = 8,4, 7,5, 3,4 Hz, 4H), 0,93 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,6. LCMS (m/z): 353,18 [M+H]⁺; t_R = 0,83 min. (Método B de LC/MS HPLC).

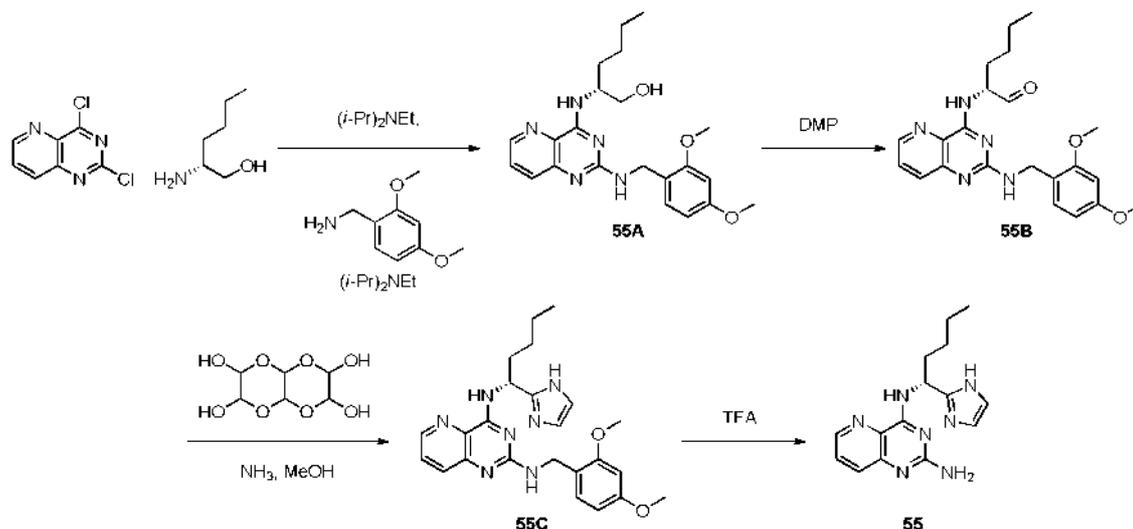
Ejemplo 54

5 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexanoato de (*R*)-metilo (54A).** A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (CAS N.º 39551-54-7, suministrada por Astatech, Inc.) (500 mg, 2,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron clorhidrato de D-norleucina metil éster (454 mg, 2,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol). Después de agitar a ta durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (1,9 ml, 12,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos- EtOAc para proporcionar **54A**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,33 (dd, *J* = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,88 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,88 (dc, *J* = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 1,40 (dddd, *J* = 26,8, 15,8, 6,9, 2,6 Hz, 5H), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (m/z): 440,49 [M+H]⁺; t_R = 0,77 min en el Método A de LC/MS.

10 **Síntesis de ácido (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexanoico (54B).** A una solución de **54A** (750,7 mg, 1,71 ml) en THF (3,6 ml) y MeOH (3,6 ml) se le añadió KOH_(ac.) 1 N (3,6 ml). Después de 4 h, la reacción se neutralizó a pH 7 usando HCl 1 M_(ac.). La concentración de la mezcla al vacío proporcionó el producto en bruto **54B**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,30 (s, 4H), 0,84 (s, 3H). LCMS (m/z): 426,16 [M+H]⁺; t_R = 0,67 min en el Método A de LC/MS.

25 **Síntesis de (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-*N*-(2-hidroxietyl)hexanamida (54C).** A una solución de **54B** en bruto (50 mg, 0,12 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y 2-aminoetanol (0,05 ml, 0,59 mmol) en NMP (12 ml) se le añadió HATU (96 mg, 0,25 mmol). Después de 16 h, la mezcla se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar **54C** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 469,23 [M+H]⁺; t_R = 0,70 min en el Método A de LC/MS.

30 **Síntesis de (*R*)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-*N*-(2-hidroxietyl)hexanamida (54).** A **54C** (10 mg, 0,02 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 4 h, a la mezcla se le añadieron MeOH (2 ml) y agua (2 ml). Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y después se co-evaporó tres veces con MeOH. El residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 60 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para dar 54 en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 2,12 - 1,90 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 4H), 0,98 - 0,89 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,83. LCMS (m/z): 319,23 [M+H]⁺; t_R = 0,49 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 55

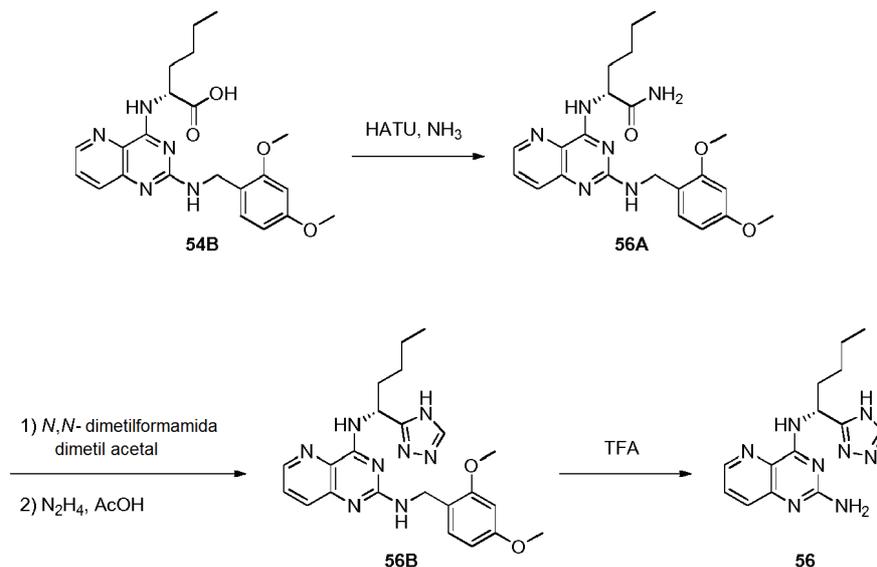
5 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (55A).** A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (500 mg, 2,5 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron (R)-norleucinol (293 mg, 2,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol). Después de agitar a ta durante 30 minutos, se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (1,9 ml, 12,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para dar **55A**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,32 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,49 - 6,37 (m, 3H), 4,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 3,86 (s, 5H), 3,79 (s, 5H), 1,55 (s, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 6H), 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H). LCMS (*m/z*): 412,20 [M+H]⁺; *t_R* = 0,89 min en el Método A de LC/MS.

15 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexanal (55B).** A una solución de **55A** (100 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (248 mg, 0,58 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con DCM (5 ml) y después se interrumpió con una mezcla de Na₂S₂O_{3(ac.)} sat. (5 ml) y NaHCO_{3(ac.)} sat. (5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para dar **55B**. LCMS (*m/z*): 410,19 [M+H]⁺; *t_R* = 0,97 min en el Método A de LC/MS.

25 **Síntesis de (R)-N⁴-(1-(1H-imidazol-2-il)pentil)-N²-(2,4-dimetoxibencil)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (55C).** A una solución de 55B (50 mg, 0,12 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadieron trímero de dihidrato (12 mg, 0,06 mg) y amoníaco en MeOH (2 M, 0,28 ml, 0,55 mmol). Después de 24 h, se añadió más cantidad de trímero de glioxal dihidrato (12 mg, 0,06 mg) y amoníaco en MeOH (2 M, 0,28 ml, 0,55 mmol). Después de 18 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el 55C en bruto. LCMS (*m/z*): 448,15 [M+H]⁺; *t_R* = 0,62 min en el Método A de LC/MS.

35 **Síntesis de (R)-N⁴-(1-(1H-imidazol-2-il)pentil)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (55).** A **55C** (50 mg, 0,11 mmol) se le añadió TFA (2 ml). Después de 90 minutos, a la mezcla se le añadieron MeOH (2 ml) y agua (2 ml). Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y se co-evaporó con MeOH (x 3). El residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 60 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para dar 55 en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,70 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 5,92 - 5,71 (m, 1H), 2,30 (td, *J* = 9,3, 8,7, 4,3 Hz, 2H), 1,64 - 1,34 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,73. LCMS (*m/z*): 298,05[M+H]⁺; *t_R* = 0,46 min en el Método A de LC/MS.

40

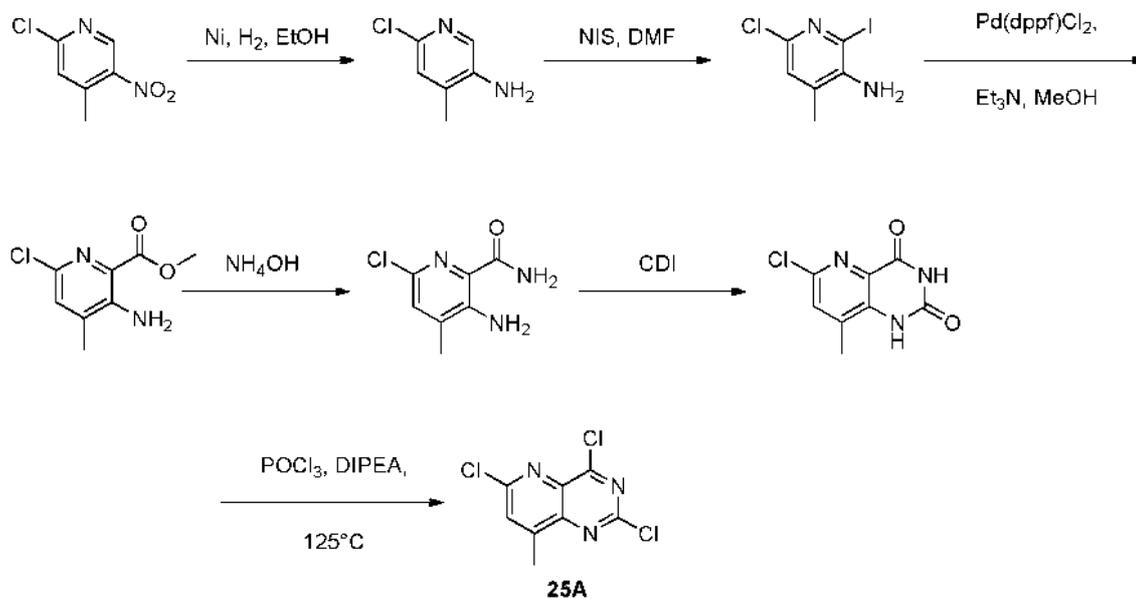
Ejemplo 56

- 5 **Síntesis de (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexanamida (**56A**).** A una solución de **54B** (50 mg, 0,12 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y amoníaco en dioxano (0,5 M, 1,2 ml, 0,59 mmol) en NMP (6 ml) se le añadió HATU (174 mg, 0,46 mmol). Después de 4 h, la mezcla se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar **56A** en forma de una sal TFA. LCMS (m/z): 425,18 [M+H]⁺; t_R = 10 0,69 min en el Método A de LC/MS.

- Síntesis de (*R*)-*N*⁴-(1-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)pentil)-*N*²-(2,4-dimetoxibencil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (**56B**).** Una mezcla de **56A** (70 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (2 ml, 16 mmol) se calentó a 120 °C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en AcOH (2 ml) y se trató con hidrazina monohidrato (0,02 ml, 0,42 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el **56B** en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 449,23 [M+H]⁺; t_R = 0,83 min en el Método A de LC/MS.

- Síntesis de (*R*)-*N*⁴-(1-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)pentil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (**56**).** Al **56B** en bruto se le añadió TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con MeOH (3,5 ml) y agua (3,5 ml). Después de 90 min, la mezcla se concentró y después se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 60 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar 56 en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,67 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 2,30 - 2,09 (m, 2H), 1,49 - 1,34 (m, 4H), 0,96 - 0,89 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,98. LCMS (m/z): 299,15 [M+H]⁺; t_R = 0,62 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 57



5 Se disolvió 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (10,0 g, 57,8 mmol) en EtOH (100 ml) y se añadió níquel Raney (3 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró, se concentró al vacío, y se lavó con éter de petróleo/EtOAc = 5:1 (50 ml) para dar 6-cloro-4-metilpiridin-3-amina en bruto.

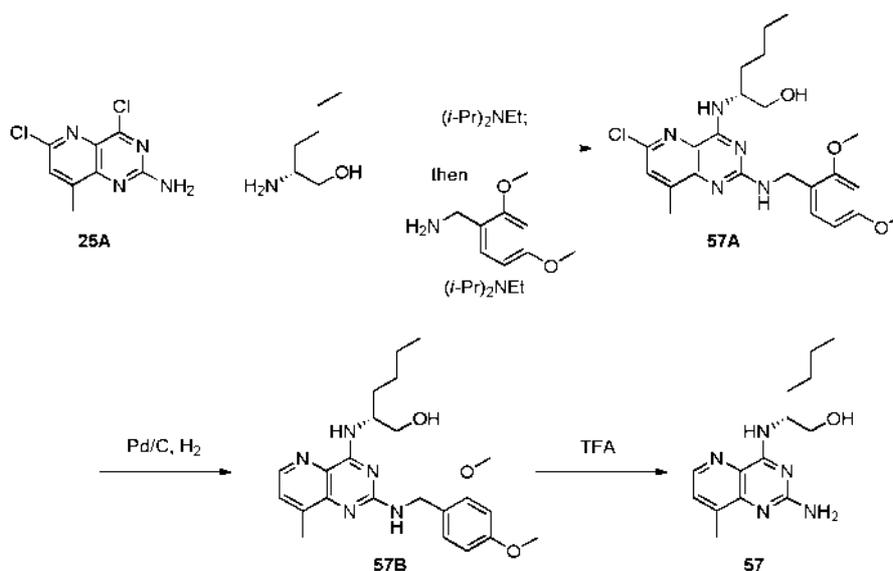
10 Se disolvió 6-cloro-4-metilpiridin-3-amina (22,0 g, 154,9 mmol) en DMF (150 ml) y se trató con NIS (41,8 g, 185,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con Et₂O-EtOAc para dar 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridin-3-amina. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,11 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

15 A una solución de 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridin-3-amina (30,0 g, 111,7 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl₂ (4,09 g, 5,5 mmol), Et₃N (45,1 g, 447 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con Et₂O-EtOAc para dar 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridin-3-amina. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,33 (d, J = 0,8, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,18 (d, J = 0,4, 3H) ppm.

20 A una solución de 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridin-3-amina (18,8 g, 94 mmol) en NH₄OH (180 ml) se le añadió MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con éter de petróleo/EtOAc (5:1, 50 ml) para proporcionar 3-amino-6-cloro-4-metilpicolinamida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,76 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

25 Una solución de 3-amino-6-cloro-4-metilpicolinamida (10 g, 54,1 mmol) y CDI (8,02 g; 27,02 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para dar 6-cloro-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en bruto. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 0,8 Hz, 3H) ppm.

30 **Síntesis de 2,4,6-tricloro-8-metilpirido[3,2-d]pirimidina (25A).** Una solución de 6-cloro-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (32 g, 151,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (50 ml) en POCl₃ (320 ml) se agitó a 125 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con Et₂O-EtOAc para dar 25A. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 0,8 Hz, 3H) ppm.

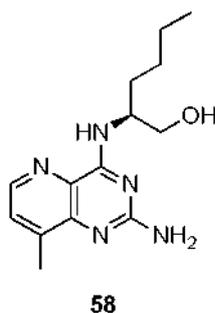


5 **Síntesis de (*R*)-2-((6-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (57A).** A una solución de 25A (50 mg, 0,20 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron D-norleucinol (24 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,0 mmol). Después de agitar a ta durante 30 minutos, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,2 ml, 1,1 mmol) y más cantidad de *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar 57A. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,81 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,68 (c, *J* = 7,7, 7,2 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,72 -1,60 (m, 3H), 1,46 -1,30 (m, 5H), 0,95 - 0,86 (m, 4H). LCMS (*m/z*): 460,25 [M+H]⁺; t_R = 1,26 min en el Método A de LC/MS.

15 **Síntesis de (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (57B).** Una solución de 57A (35 mg, 0,08 mmol) en EtOAc (4 ml) y EtOH (4 ml) se purgó con Ar, y después se añadió Pd/C (Degussa al 10 % en peso, 25 mg). Después, la mezcla se purgó con H₂ y se calentó a 70 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió, se purgó con Ar, se filtró a través de Celite, y el Celite se aclaró con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-MeOH para proporcionar 57B. LCMS (*m/z*): 426,16 [M+H]⁺; t_R = 1,18 min en el Método A de LC/MS.

25 **Síntesis de (*R*)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (57).** A 57B (21 mg, 0,05 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 60 minutos, a la mezcla se le añadieron MeOH (5 ml) y agua (5 ml). Después de 4 h, la mezcla se concentró al vacío y se co-evaporó con MeOH (x 3). El residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar 57 en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,50 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 4,6, 1,0 Hz, 1H), 4,53 (dc, *J* = 8,6, 5,2 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,53 (d, *J* = 0,8 Hz, 4H), 1,83 - 1,64 (m, 3H), 1,45 - 1,33 (m, 5H), 0,97 - 0,87 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,78. LCMS (*m/z*): 276,26 [M+H]⁺; t_R = 0,88 min en el Método A de LC/MS.

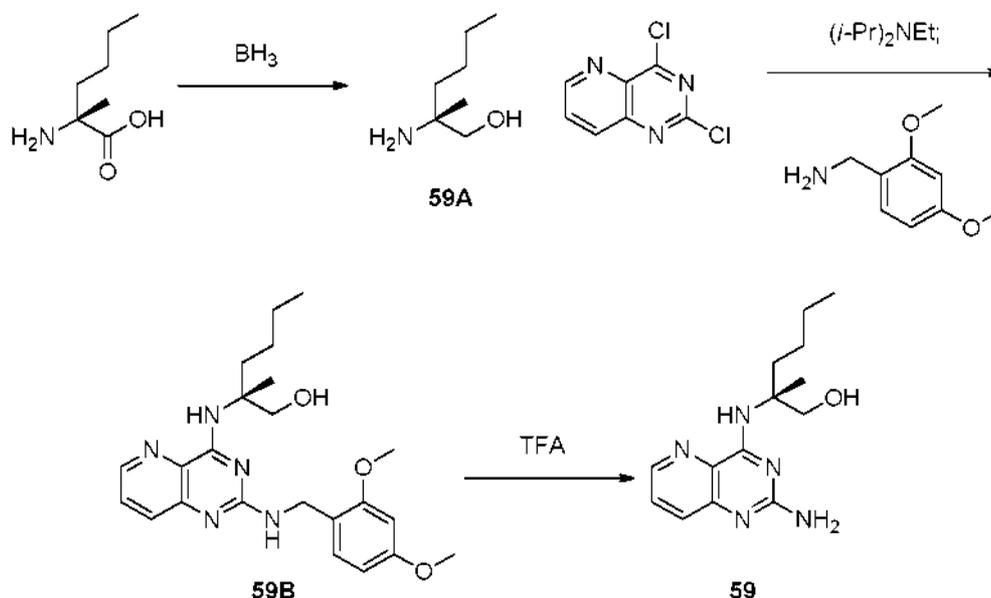
30 **Ejemplo 58**



35 **Síntesis de (*S*)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol(58).** Se sintetizó 58 en un procedimiento de 3 etapas similar al descrito para el Ejemplo 57, en lugar de reemplazar D-norleucinol con L-

norleucinol (24 mg, 0,204 mmol), proporcionando **58** en forma de una sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,48 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 4,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,52 (dc, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,52 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 3H), 1,47 - 1,32 (m, 5H), 0,95 - 0,86 (m, 4H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,64. LCMS (m/z): 276,17 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $t_{\text{R}} = 0,88$ min en el Método A de LC/MS.

5

Ejemplo 59

10 **Síntesis de (R)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (59A).** A clorhidrato del ácido (2R)-2-amino-2-metilhexanoico (250 mg, 1,4 mmol, suministrado por Astatech) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (1 M, 5,5 ml) durante 5 minutos. Después de 24 h, la reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el 59A en bruto que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (m/z): 131,92 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $t_{\text{R}} = 0,58$ min en el Método A de LC/MS.

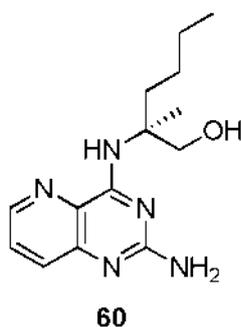
15

Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (59B). A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (50 mg, 0,25 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron **59A** (50 mg, 0,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,19 ml, 1,25 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar 59B. LCMS (m/z): 426,21 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $t_{\text{R}} = 0,91$ min en el Método A de LC/MS.

20

25 **Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (59).** A **59B** se le añadió TFA (3 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar 59 en forma de una sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,98. LCMS (m/z): 276,13 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $t_{\text{R}} = 0,65$ min en el Método A de LC/MS.

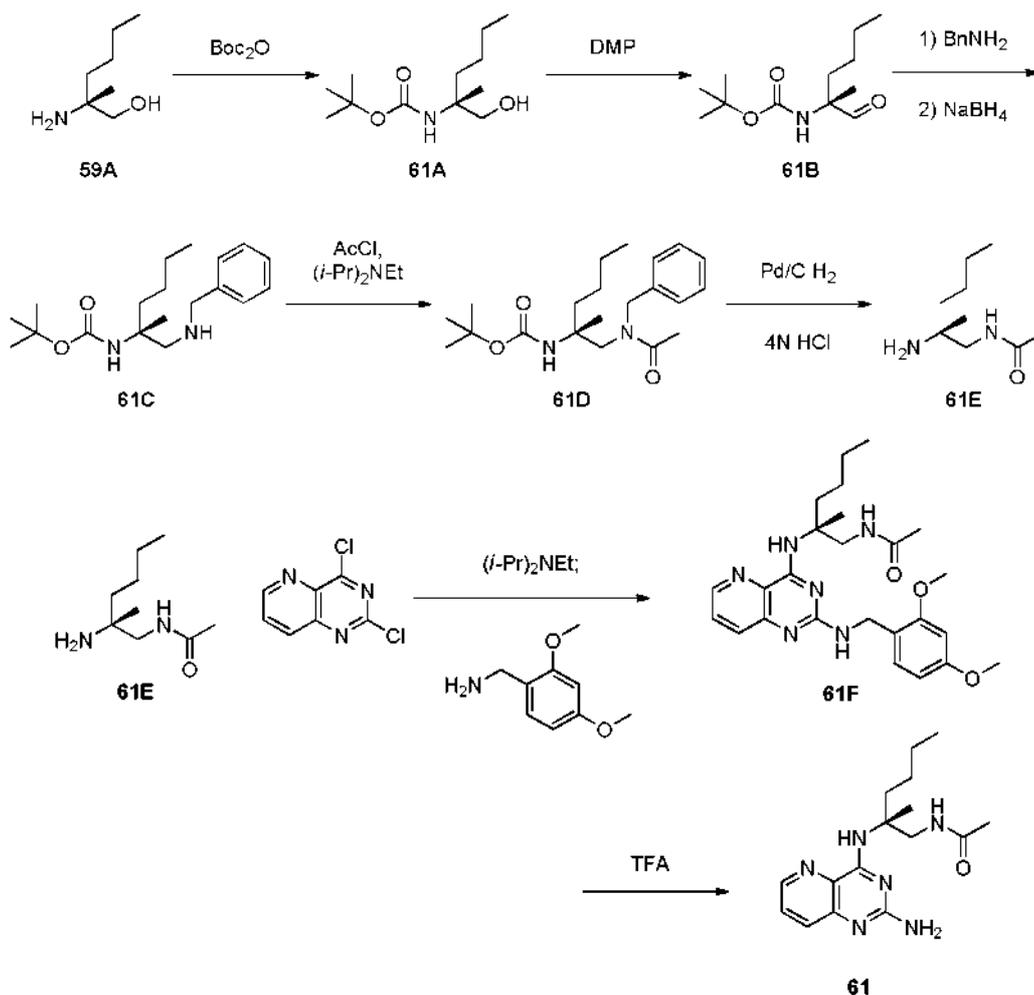
30

Ejemplo 60**60**

35

Síntesis de (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (60). El compuesto **60** se sintetizó en un procedimiento similar al indicado para **59**, reemplazando clorhidrato del ácido (2R)-2-amino-2-metilhexanoico con clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-2-metilhexanoico (250 mg, 1,38 mmol, suministrado por Astatech, Inc.). La purificación final con HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) proporcionó **60** en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 - 1,29 (m, 4H), 0,93 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,98. LCMS (*m/z*): 276,10 [M+H]⁺; *t_R* = 0,65 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 61



Síntesis de (1-hidroxi-2-metilhexan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo (61A). A una solución de **59A** (1 g, 7,6 mmol) en THF (35 ml) se le añadió $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ sat. (35 ml) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (3,33 g, 15,24 mmol). Después de 24 h, los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío. La suspensión resultante se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un ELSD eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **61A**. LCMS (*m/z*): 231,61 [M+H]⁺; *t_R* = 1,09 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (2-metil-1-oxohexan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo (61B). A una solución de **61A** (2,1 g, 9,0 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (5,7 g, 14 mmol). Después de 2 h, la reacción se interrumpió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_{3(\text{ac.})}$ sat. (75 ml). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , después se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un ELSD eluyendo con hexanos- EtOAc para proporcionar **61B**. LCMS (*m/z*): 173,75 [M+H-(t-Bu)]⁺; *t_R* = 1,18 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (1-(bencilamino)-2-metilhexan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo (61C). A una solución de **61B** (1,9 g, 8,4 mmol) en MeOH seco (50 ml) se le añadió bencilamina (1,0 ml, 8,35 mmol). Después de 18 h, se añadió en

porciones borohidruro sódico (500 mg, 13 mmol). En 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml), una solución acuosa de sal de Rochelle al 10 % (50 ml, solido suministrado por Sigma-Aldrich), y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 61C. LCMS (m/z): 321,03 [M+H]⁺; t_R = 0,94 min en el Método A de LC/MS.

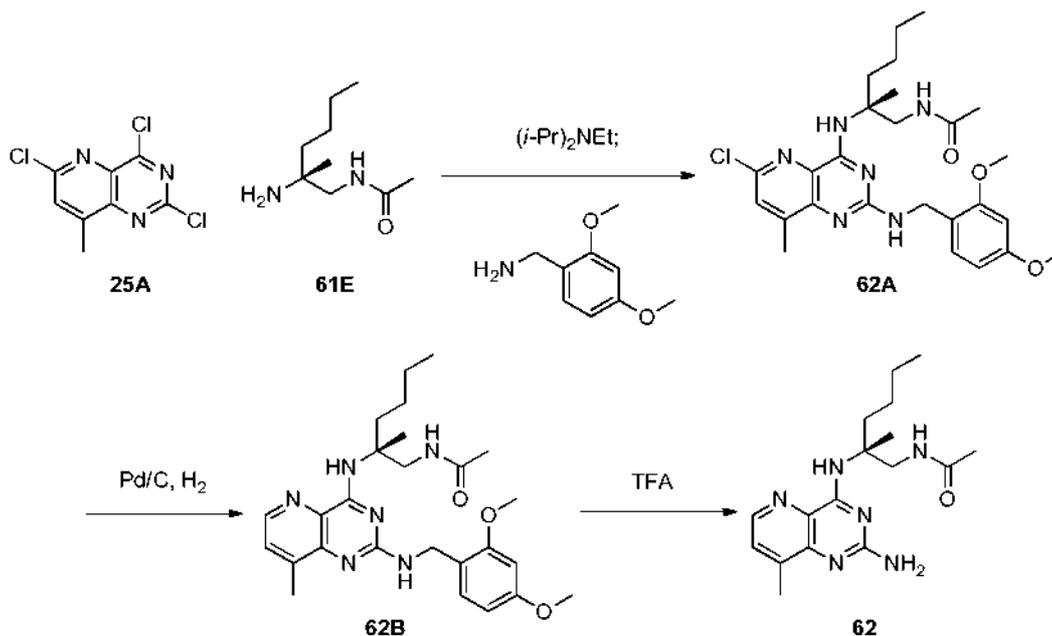
5 **Síntesis de (1-(*N*-bencilacetamido)-2-metilhexan-2-il)carbamato de (*R*)-terc-butilo (61D).** A una solución de 61C (2,2 g, 6,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 ml, 14 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,75 ml, 11 mmol). Después de 60 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con NaHCO_{3(ac.)} sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar 61D. LCMS (m/z): 362,82 [M+H]⁺; t_R = 1,32 min en el Método A de LC/MS.

15 **Síntesis de (*R*)-*N*-(2-amino-2-metilhexil)acetamida (61E).** A una solución de 61D (2,0 g, 5,4 mmol) en EtOH (55 ml) y una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 2 ml) que se purgó con Ar, se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20 % en peso, 2,0 g). La mezcla se purgó con H₂ y se calentó a 60 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se aclaró con EtOAc, y se concentró al vacío para proporcionar 61E en forma de una sal HCl. LCMS (m/z): 172,92 [M+H]⁺; t_R = 0,50 min en el Método A de LC/MS.

20 **Síntesis de (*R*)-*N*-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (61F).** A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (30 mg, 0,15 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 61E (25 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,44 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,1 ml, 0,73 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-MeOH para proporcionar 61F. LCMS (m/z): 467,24 [M+H]⁺; t_R = 1,02 min en el Método A de LC/MS.

30 **Síntesis de (*R*)-*N*-(2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (61).** A 61F (33 mg, 0,07 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío y se co-evaporó con MeOH (x 3). El residuo se suspendió en MeOH, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 61 en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 - 1,32 (m, 4H), 0,95 - 0,90 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,77. LCMS (m/z): 317,24 [M+H]⁺; t_R = 0,71 min en el Método A de LC/MS.

35 **Ejemplo 62**



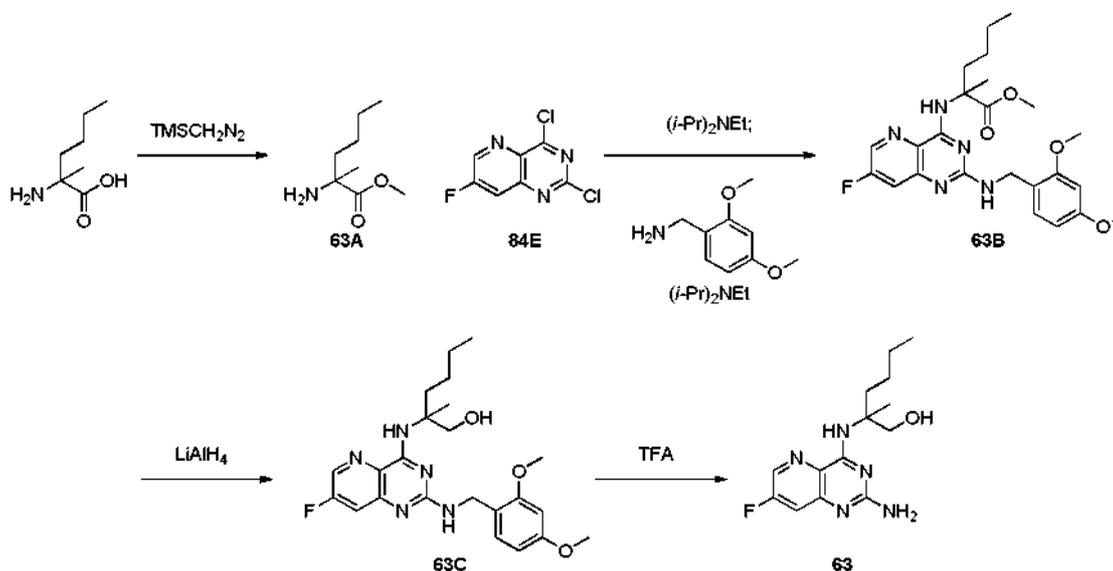
40 **Síntesis de (*R*)-*N*-(2-((6-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (62A).** A una solución de 25A (37 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 61E (25 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 0,43 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,1 ml, 0,63 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-MeOH para

proporcionar **62A** (49 mg, 75 %). LCMS (m/z): 515,17 [M+H]⁺; t_R = 0,86 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (62B). A una solución de **62A** (49 mg, 0,1 mmol) en EtOAc (4 ml) y EtOH (4 ml) que se purgó con Ar, se le añadió Pd/C (Degussa 10 % en peso, 25 mg). Después, la mezcla se purgó con H₂ y se calentó a 70 °C. Después de 1 h, la reacción se dejó enfriar a ta, se purgó con Ar, se filtró a través de Celite, se aclaró con EtOAc (50 ml), y se concentró al vacío para proporcionar **62B** (46 mg, 100 %). LCMS (m/z): 481,25 [M+H]⁺; t_R = 1,10 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (62). A **62B** (46 mg, 0,1 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 18 h, la mezcla se concentró al vacío y se co-evaporó con MeOH (3 x 10 ml). El residuo se suspendió en 10 ml de MeOH, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar **62** en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,18 (ddd, J = 13,5, 11,3, 4,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 (ddd, J = 13,5, 11,6, 4,8 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 5H), 0,96 - 0,89 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,85. LCMS (m/z): 331,16 [M+H]⁺; t_R = 0,79 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 63



Síntesis de 2-amino-2-metilhexanoato de metilo (63A). A una mezcla de clorhidrato del ácido (2R)-2-amino-2-metilhexanoico (50 mg, 0,28 mmol) y clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-2-metilhexanoico (50 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le añadió (trimetilsilil) diazometano en hexanos (2 M, 0,41 ml, 0,83 mmol) gota a gota. Después de 6 h, la reacción se interrumpió con AcOH (100 µl). La mezcla se concentró al vacío para proporcionar **63A** que se usó sin aislamiento adicional. LCMS (m/z): 159,91 [M+H]⁺; t_R = 0,57 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexanoato de metilo (63B). A una solución de **84E** (120 mg, 0,55 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron **63A** (88 mg, 0,55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,7 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto después se diluyó con THF (10 ml) y se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,4 ml, 2,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,7 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **63B**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,1 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 6,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 6,2, 2,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 5H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -121,51 (d, J = 422,9 Hz). LCMS (m/z): 472,21 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (63C). A una solución de **63B** (104 mg, 0,22 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio en Et₂O (2 M, 0,30 ml, 0,60 mmol). Después de 5 h, la reacción se interrumpió con H₂O (1 ml) y NaOH_(ac.) 2 M, y después se filtró. Las aguas madre después se diluyeron con EtOAc (30 ml), se lavaron con una solución sat. de sal de Rochelle (25 ml), H₂O (25 ml), y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, después se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **63C**. ¹H

RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,1 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 1,92 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,74 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,40 - 1,37 (m, 3H), 1,32 (td, $J = 13,4, 12,4, 6,3$ Hz, 4H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ -121,34. LCMS (m/z): 444,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,94$ min en el Método A de LC/MS.

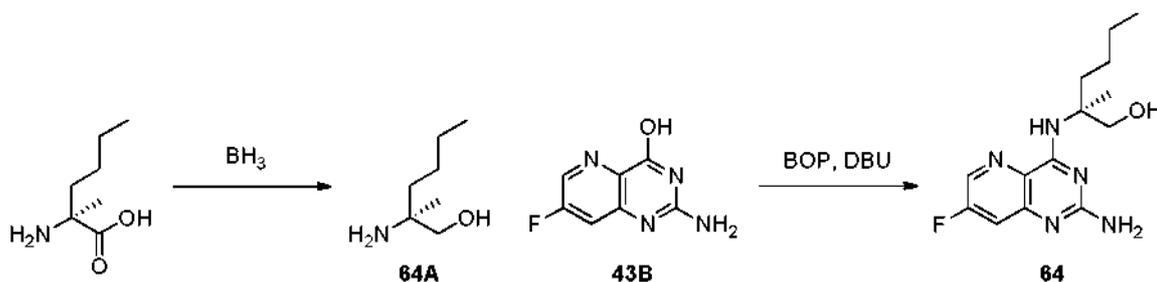
5

Síntesis de 2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (63). A **63C** (22 mg, 0,05 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml). Después de agitar durante 18 h, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. La coevaporación con MeOH (x 3) proporcionó **63** en forma de una sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 (ddd, $J = 13,9, 10,9, 5,3$ Hz, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,42 - 1,28 (m, 6H), 0,95 - 0,87 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,47, -118,23 (d, $J = 8,6$ Hz). LCMS (m/z): 294,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,68$ min en el Método A de LC/MS.

10

Ejemplo 64

15



Síntesis de (S)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (64A). A clorhidrato del ácido (2S)-2-amino-2-metilhexanoico (250 mg, 1,4 mmol, suministrado por Astatech) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (1 M, 5,5 ml) durante 5 minutos. Después de 24 h, la reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM (10 ml), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **64A** en bruto. LCMS (m/z): 131,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,57$ min en el Método A de LC/MS.

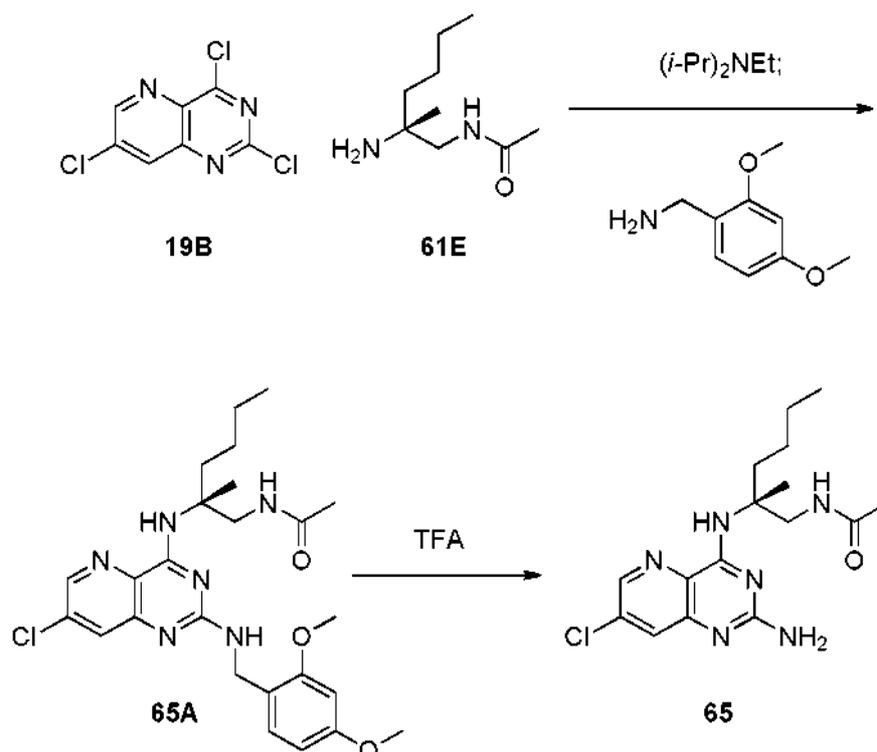
20

Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (64). A una solución de **43B** (140 mg, 78 mmol) y **64A** (125 mg, 0,95 mmol) en NMP (7,5 ml), se le añadió DBU (0,35 ml, 2,4 mmol) seguido de BOP (419 mg, 0,95 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se sometió a HPLC prep. (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 50 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar, después de la eliminación de los productos volátiles al vacío, **64** en forma de una sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 (ddd, $J = 13,9, 10,8, 5,2$ Hz, 1H), 1,92 (ddd, $J = 13,6, 10,9, 5,4$ Hz, 1H), 1,54 (s, 4H), 1,40 - 1,31 (m, 5H), 1,00 - 0,85 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,62, -118,22 (d, $J = 8,7$ Hz). LCMS (m/z): 294,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,79$ min en el Método A de LC/MS.

30

Ejemplo 65

35

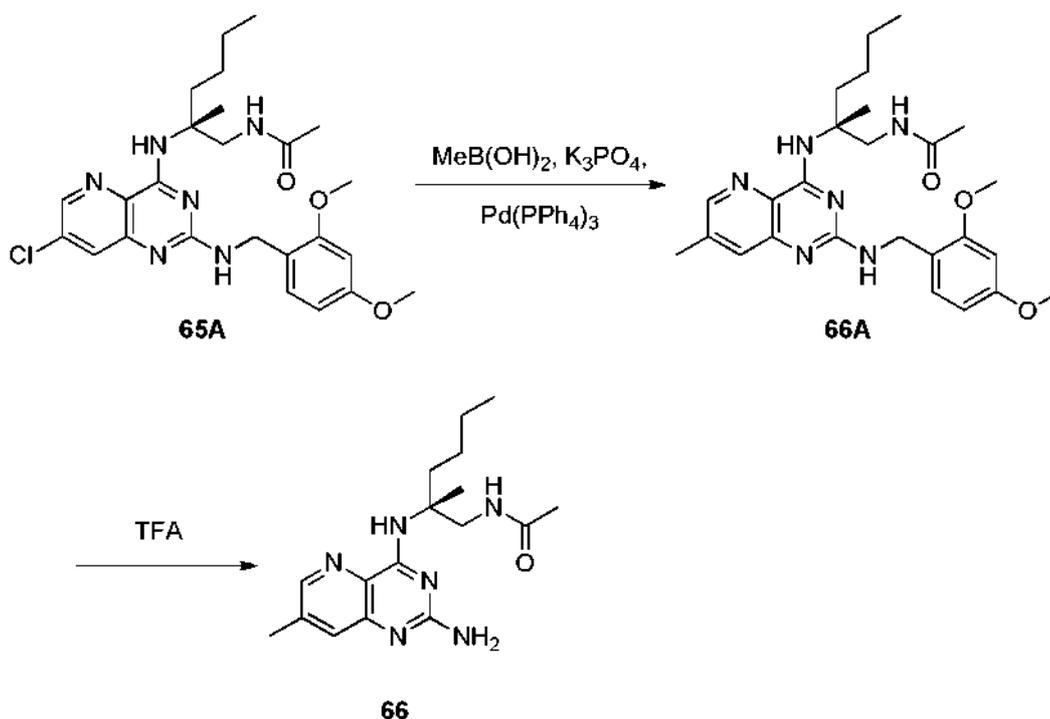


Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (65A). A una solución de **19B** (112 mg, 0,48 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron **61E** (100 mg, 0,48 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,75 ml, 5,0 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **65A** LCMS (m/z): 509,30[M+H]⁺; t_R = 0,89 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (65). A **65A** (21 mg, 0,04 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se co-evaporó con MeOH (10 ml x 3). El residuo resultante se suspendió en MeOH (10 ml), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **65** en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (dd, J = 7,5, 3,9 Hz, 5H), 0,94 - 0,89 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,91. LCMS (m/z): 351,29 [M+H]⁺; t_R = 0,69 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 66

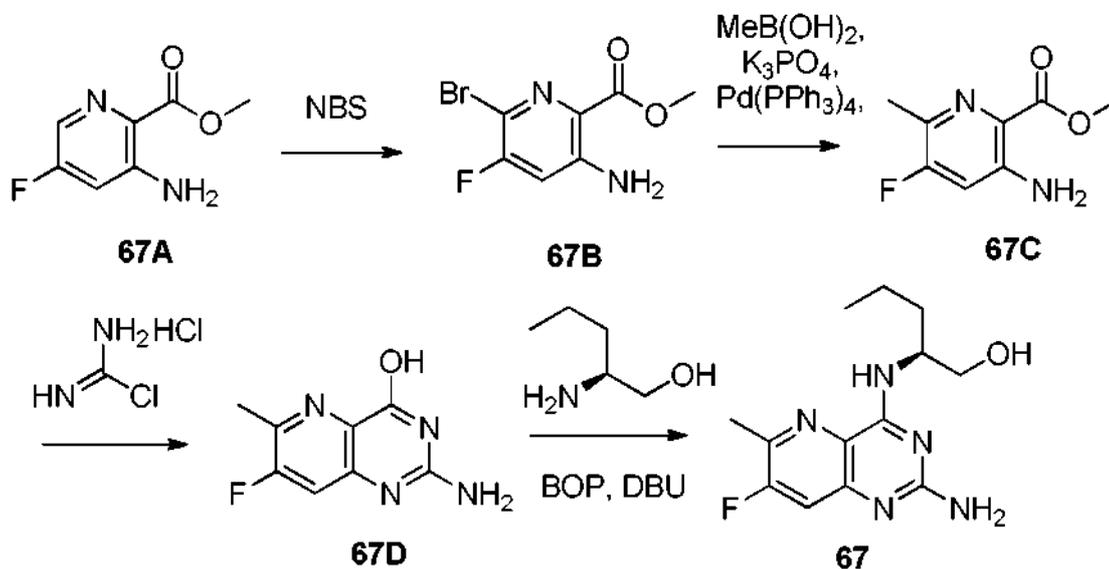
20



Síntesis de (*R*)-*N*-(2-((2-(2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (66A**).** A **65A** (128 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se le añadieron ácido metilborónico (61 mg, 1,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (51 mg, 0,05 mmol) y fosfato potásico tribásico (163 mg, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-MeOH, para proporcionar **66A**. LCMS (m/z): 481,30[M+H]⁺; t_R = 0,89 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (*R*)-*N*-(2-(2-amino-7-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (66**).** A **66A** (54 mg, 0,11 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró al vacío y se co-evaporó con MeOH (10 ml x3). El residuo resultante se suspendió en MeOH (10 ml), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **66** en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (ddd, *J* = 13,4, 11,4, 4,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 (ddd, *J* = 16,1, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 4H), 0,97 - 0,86 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,86. LCMS (m/z): 331,34 [M+H]⁺; t_R = 0,93 min en el Método A de LC/MS.

20 Ejemplo 67



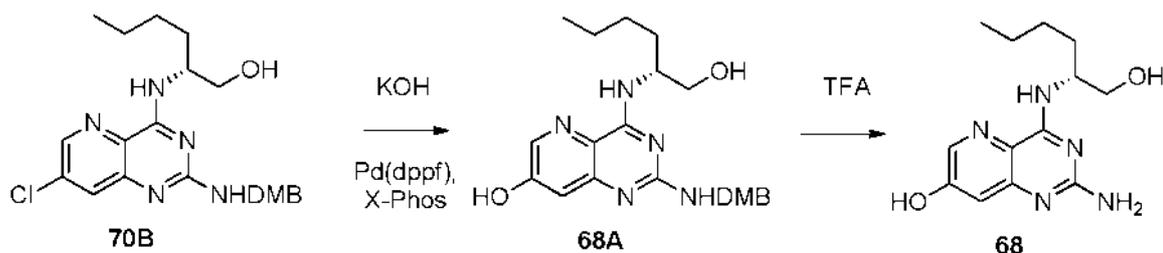
Síntesis de 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato de metilo (67B). A una solución de 3-amino-5-fluoropicolinato de metilo **67A** (270 mg, 2 mmol, 1,0 equiv., suministrado por Astatech, Inc.) en acetonitrilo (2 ml, solución 0,1 M) se le añadió NBS (311 mg, 2,2 mmol, 1,1 equiv.) durante 2 minutos a ta. Después de 18 h, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos para proporcionar 67B. LCMS (m/z): 250,1 [M+H]⁺; t_R = 0,71 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 3-amino-5-fluoro-6-metilpicolinato de metilo (67C). Se trató 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinato de metilo **67B** (50 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) en un vial para microondas con dioxano (2 ml) y agua (2 ml), junto con ácido metilborónico (36,05 mg, 0,06 mmol, 3 equiv.), fosfato potásico tribásico (85,23 mg, 0,4 mmol, 2 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (46,4 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla se calentó a 120 °C durante 20 min y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, después se filtraron y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar 67C. LCMS (m/z): 184,88 [M+H]⁺; t_R = 0,54 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (67D). Un matraz que contenía 3-amino-5-fluoro-6-metilpicolinato de metilo **67C** (95 mg, 0,52 mmol) se trató con clorhidrato de cloroformamidina (118 mg, 1,03 mmol, suministrado por Oakwood Scientific, Inc.). La mezcla se calentó a 160 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró, y después los sólidos recogidos se lavaron con agua (50 ml) y éter dietílico (50 ml). El sólido se dejó secar al aire para formar 67D que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 195,03 [M+H]⁺; t_R = 0,31 min en el Método A de LC/MS.

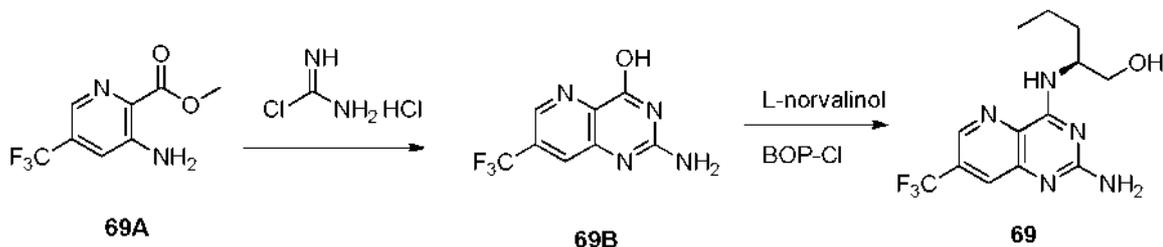
Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (67). En un matraz que contenía 2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-ol **67D** (5 mg, 0,026 mmol) se le añadió DMF (2 ml) junto con una solución 1 M de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en THF (0,01 ml, 0,08 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (22,78 mg, 0,05 mmol) y (S)-(+)-2-amino-1-pentanol, (10,63 mg, 0,1 mmol). La reacción se dejó en agitación durante una noche y después se sometió a HPLC (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para proporcionar, después de la eliminación de los volátiles al vacío, **67** en forma de su sal TFA; t_R = 0,57 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,52 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,73 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,71 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 5H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,42; LCMS (m/z): 280,1 [M+H]⁺

Ejemplo 68



Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-ol (68A). En un vial para microondas que contenía (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol **70B** (22 mg, 0,049 mmol, 1 equiv.) se añadieron 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (2,35 mg, 0,01 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,9 mg, 0,005 mmol, 20 mol%) junto con dioxano (2,5 ml) y KOH_(ac.) (1 ml, 0,08 M). La mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto 68A se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 428,2 [M+H]⁺; t_R = 0,78 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-ol (68). Una solución de (R)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-ol **68A** (21 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se trató con TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de la fracción de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **68** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 278,3 [M+H]⁺; t_R = 0,55 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,61 - 8,34 (m, 1H), 8,19 - 7,98 (m, 1H), 4,39 (ddd, J = 18,0, 9,2, 5,3 Hz, 2H), 3,77 (dt, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 1,74 - 1,50 (m, 6H), 1,34 - 1,09 (m, 10H), 0,79 (tt, J = 6,9, 1,3 Hz, 6H), 0,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,55

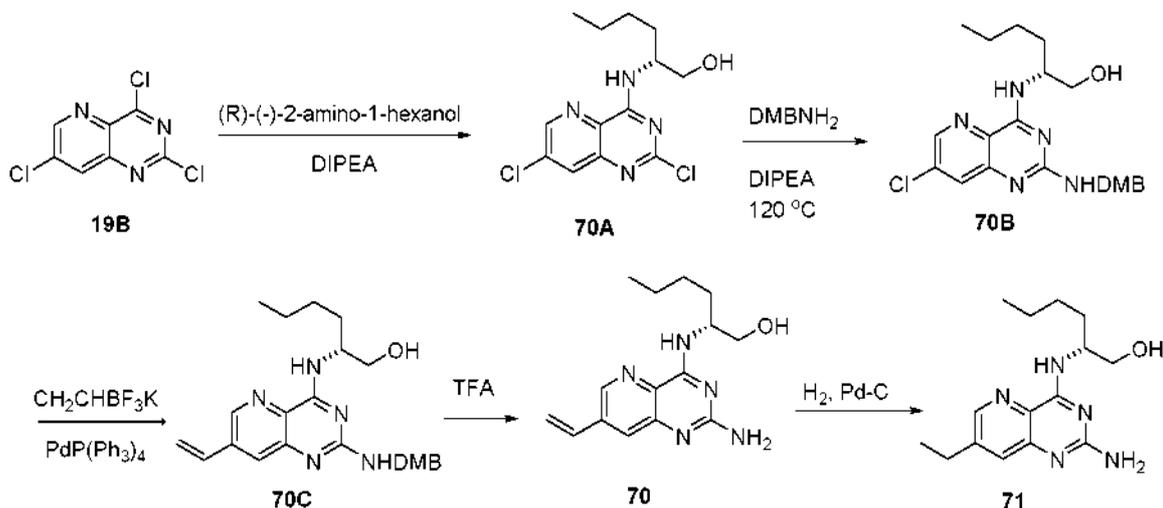
Ejemplo 69

- 5 **Síntesis de 2-amino-7-(trifluorometil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (69B).** Se trató 3-amino-5-(trifluorometil)picolinato de metilo **69A** (300 mg, 0,001 mol, 1 equiv., suministrado por J&N Phar mlab, LLC) con clorhidrato de cloroformamada (390 mg, 0,003 mmol, 2,5 equiv.) y dimetil sulfona (1,28 g, 0,014 mol, 10 equiv.). La mezcla se calentó a 200°C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se filtró y se lavó con agua (50 ml) y éter dietílico (50 ml). El residuo se dejó secar al aire para formar 69B que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 231 [M+H]⁺; t_R = 0,48 min en el Método A de LC/MS.

- 15 **Síntesis de (S)-2-((2-amino-7-(trifluorometil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (69).** Se trató 2-amino-7-(trifluorometil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-ol, **69B** (100 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.), con una solución 1 M de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en THF (0,19 ml, 1,3 mmol, 3 equiv.). Se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (249,83 mg, 0,56 mmol, 1,3 equiv.) seguido de (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol (112,06 mg, 1,09 mmol, 2,5 equiv.), y DMF (5 ml). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de las fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, el compuesto del título 69 en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 316,16 [M+H]⁺; t_R = 0,59 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,94 - 8,53 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 3,42 - 3,24 (m, 2H), 2,72 - 2,55 (m, 2H), 1,59 (td, J = 8,2, 6,6 Hz, 3H), 1,37 - 1,20 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -64,83, -77,69.

Ejemplo 70 y Ejemplo 71

25

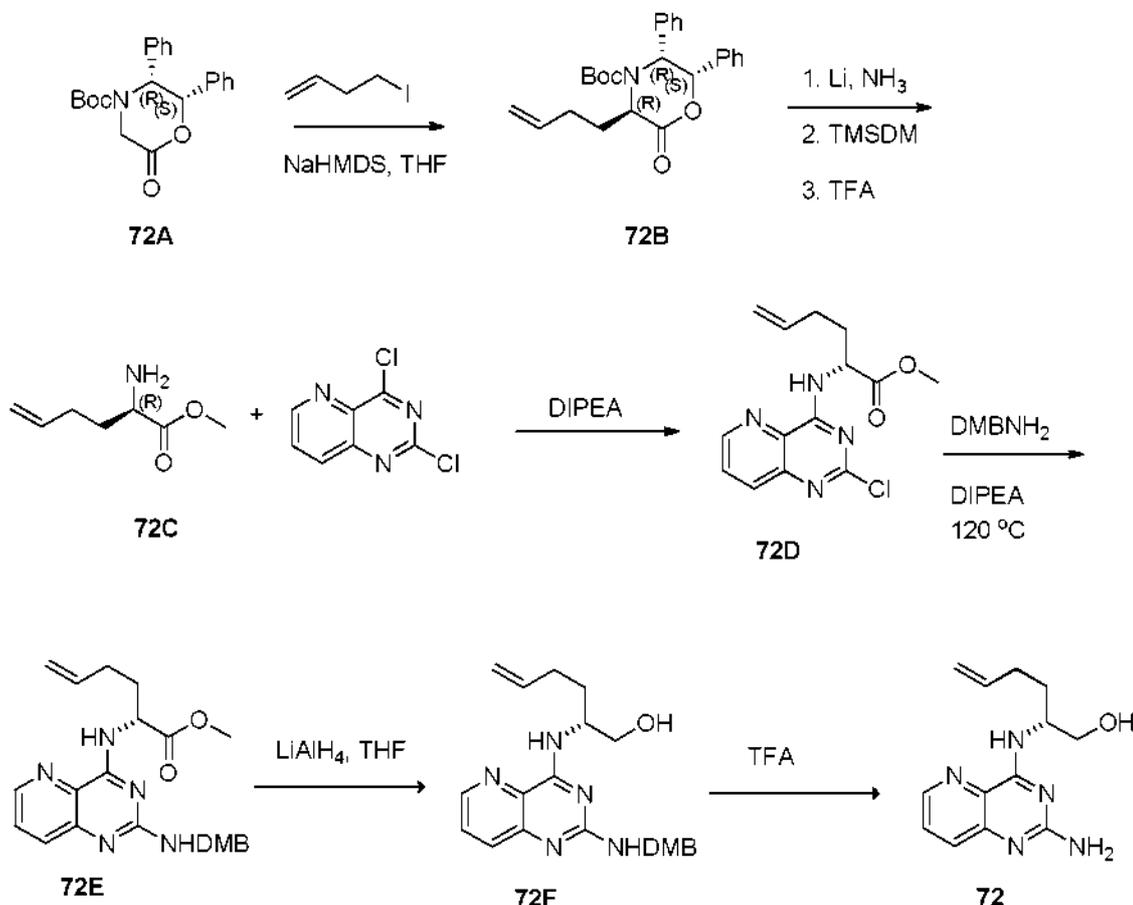


- 30 **Síntesis de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (70A).** Una solución de 2,4,7-tricloropirido[3,2-d]pirimidina **19B** (250 mg, 1,06 mmol, 1 equiv.) en dioxano (4 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol, 1,5 equiv.) y (R)-(-)-2-amino-1-hexanol (312,38 mg, 3,02 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante 1 h y el producto que se formó, 70A, se usó directamente en la siguiente reacción sin aislamiento.

- 35 **Síntesis de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (70B).** La solución de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol **70A** (315 mg, 1,06 mmol, 1 equiv.) preparada como se ha descrito, se trató con dioxano (4 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2 mmol, 2 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,47 ml, 3,1 mmol, 3 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título **70B**. LCMS (m/z): 446,9 [M+H]⁺; t_R = 0,78 min en el Método A de LC/MS.

40

- 5 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (70C).** Un vial para microondas que contenía (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol 70B (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se trató con viniltrifluoroborato potásico (26,59 mg, 0,28 mmol, 2,5 equiv.), fosfato potásico tribásico (71,4 mg, 0,34 mmol, 3 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (25,91 mg, 0,02 mmol, 0,2 equiv.), dioxano (2,0 ml), y agua (2 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 60 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto **70C** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 438,27 [M+H]⁺; t_R = 0,82 min en el Método A de LC/MS.
- 10 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (70).** Una solución de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol, **70C** (49 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se trató con TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de recoger las fracciones de producto y eliminar los volátiles al vacío, **70** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 288,17 [M+H]⁺; t_R = 0,61 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 17,7, 11,1 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 2H), 1,77 - 1,47 (m, 2H), 1,35 - 1,16 (m, 5H), 0,93 - 0,71 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,60.
- 20 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-etilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (71).** (R)-2-((2-amino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol, se trató **70** (25 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) con Pd/C (Degussa 10 % en peso, 50 mg) y EtOH (5 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de varias horas, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 50 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Gemini C18) para formar, después de recoger las fracciones de producto y eliminar los volátiles al vacío, **71** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 290,42 [M+H]⁺; t_R = 0,70 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,60 - 8,42 (m, 1H), 7,63 (td, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,44 (m, 1H), 3,82 - 3,63 (m, 2H), 2,85 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,84 - 1,64 (m, 3H), 1,46 - 1,15 (m, 9H), 0,97 - 0,81 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,47.
- 30 **Ejemplo 72**



Síntesis de 3-(but-3-en-1-il)-2-oxo-5,6-difenilmorfolin-4-carboxilato de (3R,5R,6S)-terc-butilo (72B). Partiendo

de una solución agitada de 6-oxo-2,3-difenilmorfolin-4-carboxilato de (2S,3R)-terc-butilo **72A** (1500 mg, 4 mmol, 1 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) y 4-yodobuteno (3862,41 mg, 0,02 mol, 5 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) en THF anhidro (24 ml) y HMPA (2,5 ml), enfriado a -78 °C, se añadió gota a gota bis(trimetilsilil) amida sódica 1 M en THF (6,37 ml, 6,37 mmol, 1,5 equiv.) en una atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con EtOAc (50 ml) y se vertió en una mezcla de EtOAc (50 ml) y una solución acuosa de NH₄Cl 1 M (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, y los volátiles se eliminaron al vacío para dar un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título **72B**. LCMS (m/z): 307,98 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1,28 min en el Método A de LC/MS.

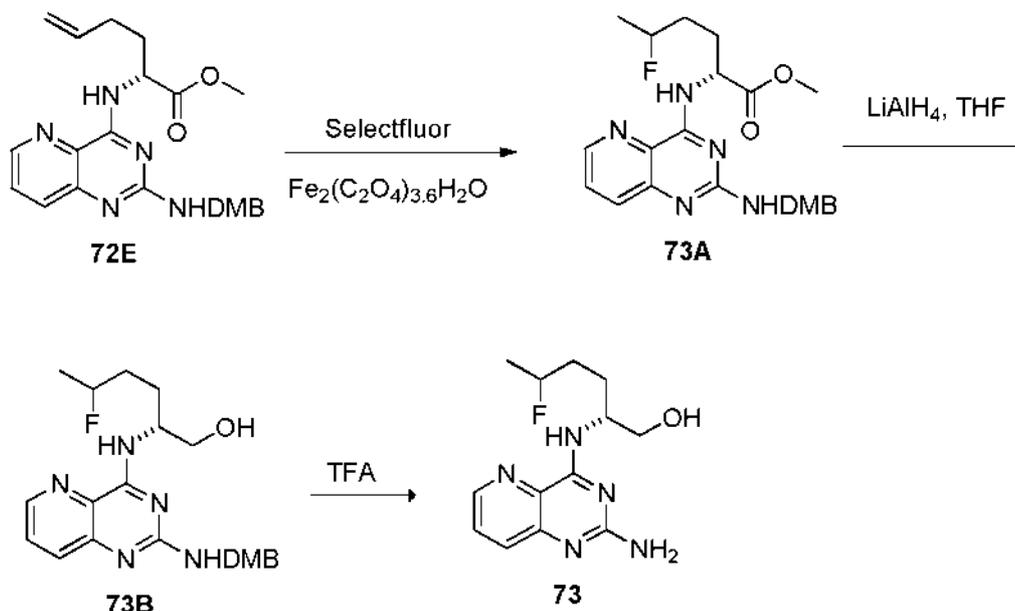
Síntesis de 2-aminohex-5-enoato de (R)-metilo (72C). Un matraz de 2 bocas que contenía litio (91,98 mg, 13,25 mmol, 15 equiv.) se enfrió a -40 °C antes de añadir amoniaco líquido (15 ml) al matraz a través de condensación usando un aparato de dedo frío. Después, se añadió el Intermedio **72B** (360 mg, 0,88 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml). La reacción se mantuvo a -40 °C durante 1 h, y después se interrumpió lentamente con una solución de NH₄Cl (5 ml), tiempo después del cual se dejó calentar a ta. La reacción después se diluyó con éter dietílico (50 ml) y agua (50 ml) y la capa de éter dietílico se separó. A la capa acuosa se le añadió entonces HCl 1 N hasta pH 5 seguido de la extracción con EtOAc (50 ml). Cada una de las capas orgánicas se lavaron con NH₄Cl saturado (50 ml) por separado, y después se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió DCM (10 ml) al residuo seguido de MeOH (1 ml), (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M en hexanos) (0,29 ml, 2,20 mmol, 12 equiv.). Después de agitar durante 1 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trató con DCM (5 ml) y TFA (5 ml). Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró a presión reducida para dar **72C** que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (72D). Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (110 mg, 0,55 mmol, 1,1 equiv.) en dioxano (4 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,9 mmol, 2 equiv.) y después el 2-aminopent-4-enoato de (R)-metilo en bruto **72C** (112 mg, 0,46 mmol, 1 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante 1 h para proporcionar **72D** que se usó directamente en la solución. LCMS (m/z): 307,80 [M+H]⁺; t_R = 1,09 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-enoato de (R)-metilo (72E). La solución en bruto que contenía (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol **72D** (128 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.) se trató con más cantidad de N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,84 mmol, 2 equiv.) y después 2,4-dimetoxibencilamina (0,47 ml, 0,85 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entonces entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título **72E**. LCMS (m/z): 438,52 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-en-1-ol (72F). Se disolvió 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-enoato de (R)-metilo **72E** (43 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) y se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en éter dietílico (0,29 ml, 0,29 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo en bruto **72F** (40 mg) se usó entonces sin purificación adicional. LCMS (m/z): 410,52 [M+H]⁺; t_R = 0,85 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-en-1-ol (72). Se trató (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-en-1-ol **72F** (40 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **72** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 260,14 [M+H]⁺; t_R = 0,58 min en el Método A de LC/MS, ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,66 (ddd, J = 10,3, 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,65 (m, 2H), 5,86 (ddt, J = 16,9, 10,3, 6,7 Hz, 1H), 5,15 - 4,90 (m, 2H), 4,63 - 4,43 (m, 1H), 2,29 - 2,06 (m, 2H), 2,00 - 1,71 (m, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,31, -77,69.

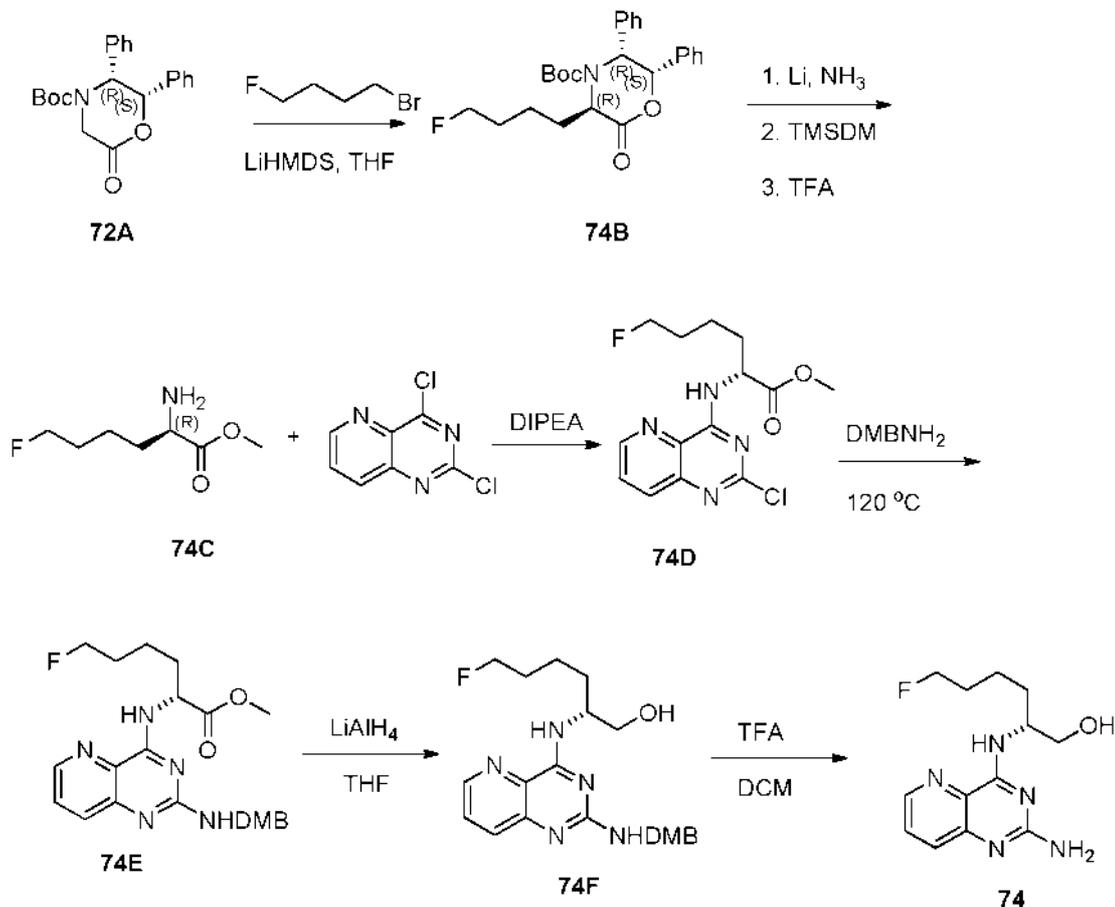
Ejemplo 73

5 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexanoato de (2R)-metilo (73A).** Se agitó oxalato de hierro (III) hexahidrato (172 mg, 0,36 mmol, 2 equiv.) en agua (10 ml) hasta que se disolvió completamente (normalmente 1-2 h). La solución de color amarillo transparente se enfrió a 0 °C y se desgasificó durante 10 min. Se añadieron Selectfluor (126 mg, 0,36 mmol, 2 equiv.) y MeCN (5 ml) a la mezcla de reacción. Una solución de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hex-5-enoato de (*R*)-metilo 72E (78 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) en MeCN (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción seguido de borohidruro sódico (23,6 mg, 0,62 mmol, 3,5 equiv.) a 0 °C. Después de 2 min, la mezcla de reacción se trató con una porción adicional de NaBH_4 (24 mg, 0,62 mmol, 3,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. y después se inactivó mediante la adición de NH_4OH acuoso al 28-30 % (4 ml). La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en CH_2Cl_2 y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos, para proporcionar 73A. LCMS (m/z): 458,63 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,91$ min en el Método A de LC/MS.

20 **Síntesis de (2R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexan-1-ol (73B).** Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexanoato de (2R)-metilo 73A (43 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,29 ml, 0,29 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El material en bruto 73B se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 430,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,82$ min en el Método A de LC/MS.

25 **Síntesis de (2R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexan-1-ol (73).** Se trató (2R)- 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexan-1-ol 73B (40 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, 73 en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 280,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,59$ min en el Método A de LC/MS. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,64 (dd, $J = 4,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 1H), 4,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,89 - 1,61 (m, 4H), 1,60 - 1,39 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,66, -220,85 (ddd, $J = 47,6, 25,5, 22,1$ Hz).

35

Ejemplo 74

- 5 **Síntesis de 3-(4-fluorobutil)-2-oxo-5,6-difenilmorfolin-4-carboxilato de (3R,5R,6S)-terc-butilo (74B).** Una solución agitada de 6-oxo-2,3-difenilmorfolin-4-carboxilato de (2S,3R)-terc-butilo **72A** (1000 mg, 2,8 mmol, 1 equiv.) y 1-bromo-4-fluorobutano (2,57 g, 13,5 mmol, 4,5 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) en THF anhidro (10 ml) y HMPA (1 ml) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con bis(trimetilsilil) amida de litio 1 M en THF (4,2 ml, 4,2 mmol, 1,5 equiv.) en una atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con EtOAc y se vertió en una mezcla de EtOAc (50 ml) y una solución acuosa de NH₄Cl (50 ml, 1 M). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos, para proporcionar el compuesto del título **74B** LCMS (m/z): 328,9 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1,38 min en el Método A de LC/MS.
- 10
- 15 **Síntesis de 2-amino-6-fluorohexanoato de (R)-metilo (74C).** Un matraz de 2 bocas que contenía litio (170 mg, 24,5 mmol, 15 equiv.) se enfrió a -40 °C antes de añadir amoniaco líquido (15 ml) a través de un dedo frío. A la mezcla de color azul intenso se le añadió 3-(4-fluorobutil)-2-oxo-5,6-difenilmorfolin-4-carboxilato de (3R,5R,6S)-terc-butilo **74B** (700 mg, 1,6 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h y después se dejó calentar hasta t.a. La reacción se interrumpió lentamente con una solución de NH₄Cl y se diluyó con éter dietílico, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se ajustó a pH 5 con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NH₄Cl saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los residuos orgánicos se combinaron y se trataron con DCM (10 ml) y MeOH (1 ml) junto con (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, 0,50 ml, 3,2 mmol, 4 equiv.). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto material se trató con DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar **74C** en bruto que se usó sin purificación adicional.
- 20
- 25

30 **Síntesis de 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexanoato de (R)-metilo (74D), 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina** (163 mg, 0,82 mmol, 1,1 equiv.) se disolvió en dioxano (6 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,53 ml, 2,9 mmol, 4 equiv.) y 2-amino-6-fluorohexanoato de (R)-metilo **74C** (205 mg, 0,74 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después la mezcla de **74D** se usó directamente. LCMS (m/z): 326,80 [M+H]⁺; t_R = 1,04 min en el Método A de LC/MS.

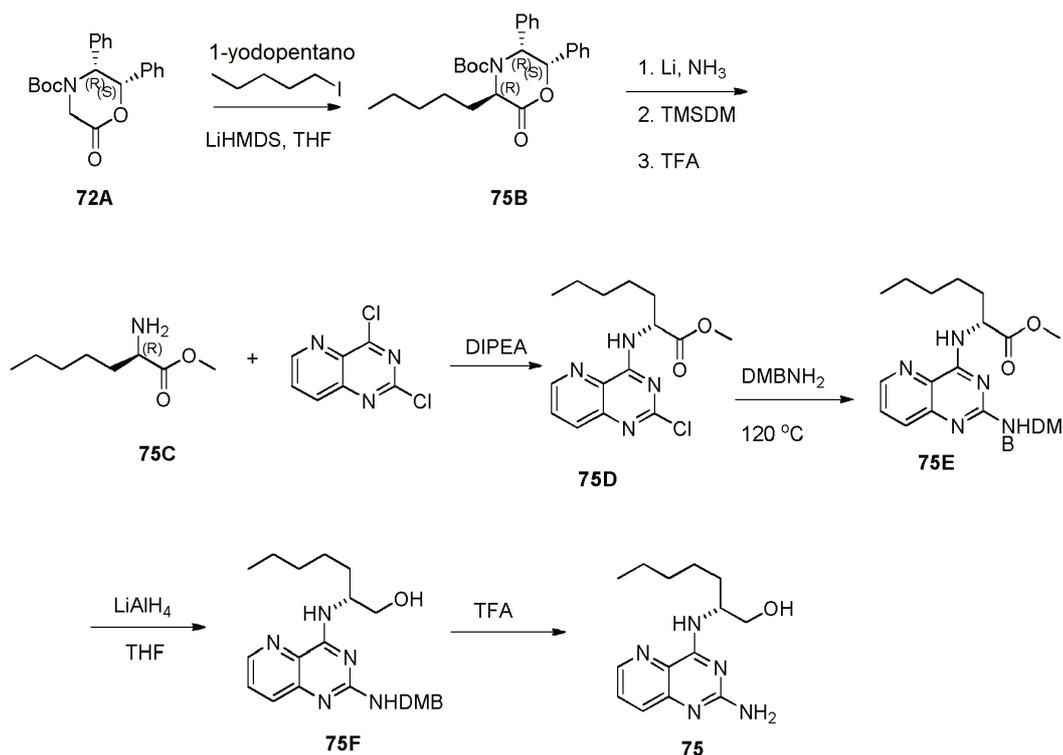
Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexanoato de (R)-metilo

(74E). Una solución de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexanoato de (*R*)-metilo 74D (243 mg, 0,74 mmol, 1 equiv.) preparada como se ha descrito, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,22 ml, 1,49 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos para proporcionar 74E. LCMS (m/z): 445,61 [M+H]⁺; t_R = 0,87 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexan-1-ol (74F). Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexanoato de (*R*)-metilo 74E (236 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.) con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (1,5 ml, 1,54 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El material en bruto 74F se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 430,52 [M+H]⁺; t_R = 0,79 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (*R*)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexan-1-ol (74). Se trató (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexan-1-ol 74F (80 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, 74 en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 280,15 [M+H]⁺; t_R = 0,56 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,89 - 1,61 (m, 4H), 1,60 - 1,39 (m, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,66, -220,85 (ddd, *J* = 47,6, 25,5, 22,1 Hz).

25 Ejemplo 75



Síntesis de 2-oxo-3-pentil-5,6-difenilmorfolin-4-carboxilato de (3*R*,5*R*,6*S*)-terc-butilo (75B). Una solución agitada de 6-oxo-2,3-difenilmorfolin-4-carboxilato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo 72A (1000 mg, 2,8 mmol, 1 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) y 1-yodopentano (1,8 ml, 14,2 mmol, 5 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) en THF anhidro (15 ml) y HMPA (1,5 ml) enfriado a -78 °C, se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (4,2 ml, 1,5 equiv.) en una atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con EtOAc y se vertió en una mezcla de EtOAc (50 ml) y una solución acuosa de NH₄Cl (50 ml, 1 M). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos para proporcionar 75B. LCMS (m/z): 310,08 [M+H]⁺; t_R = 0,133 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-aminoheptanoato de (*R*)-metilo (75C). Un matraz de 2 bocas que contenía litio (110 mg, 15,9 mmol, 15 equiv.) se enfrió a -40 °C antes de añadir amoniaco líquido (15 ml) a través de un dedo frío. A la solución de color

azul intenso se le añadió 2-oxo-3-pentil-5,6-difenilmorfolin-4-carboxilatode (3R,5R,6S)-terc-butilo **75B** (450 mg, 1,06 mmol, 1 equiv.). La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h y después se dejó calentar a ta. La reacción se interrumpió lentamente con una solución de NH₄Cl (5 ml) y se diluyó con éter (50 ml) y se separó. A la capa acuosa se le añadió HCl 1 N a pH 5 que después se extrajo con EtOAc (50 ml). Cada una de las capas orgánicas se lavó entonces por separado con NH₄Cl saturado, después se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con DCM (10 ml) y MeOH (1 ml) junto con (trimetilsilil)diazometano, solución 2,0 M en hexanos (1,1 ml, 2,1 mmol, 4 equiv.). Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar **75C** en bruto que se usó sin purificación adicional.

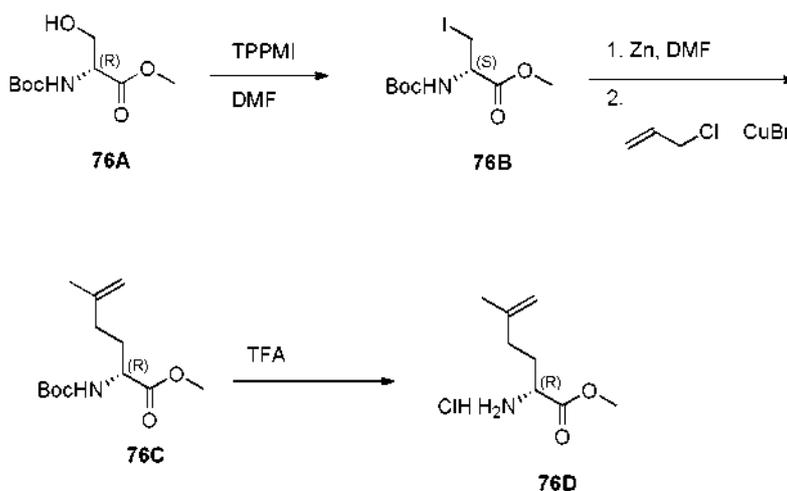
Síntesis de 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptanoato de (*R*)-metilo (75D**).** Una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (89 mg, 0,44 mmol, 1,2 equiv.) en THF (5 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,76 mmol, 4 equiv.) y 2-aminoheptanoato de (*R*)-metilo **75C** (71 mg, 0,44 mmol, 1 equiv., sal TFA). La reacción se agitó durante 1 h y después la mezcla que contenía **75D** se usó sin purificación. LCMS (m/z): 323,8 [M+H]⁺; t_R = 1,32 min en el Método A de LC/MS.

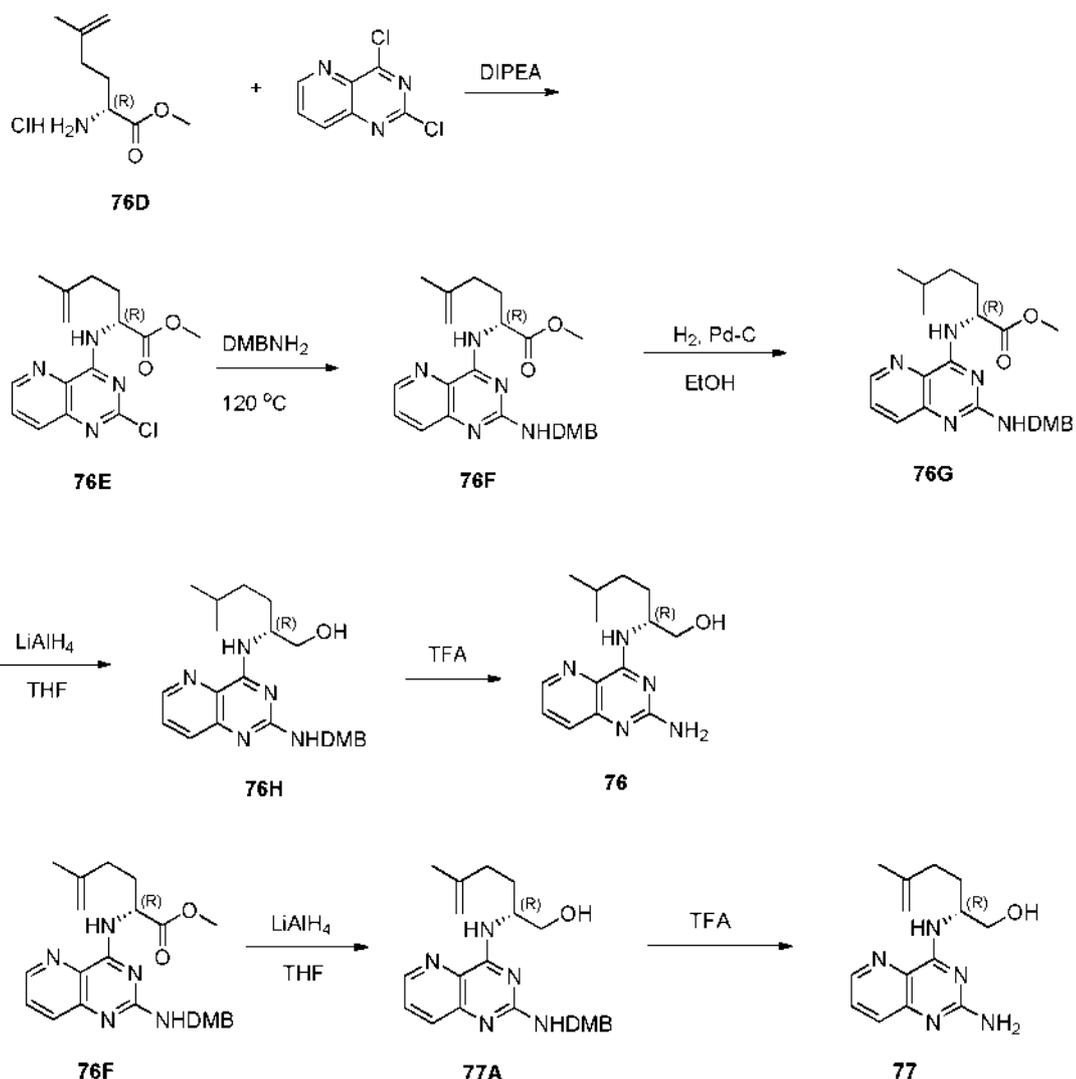
Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptanoato de (*R*)-metilo (75E**).** A la solución que contenía 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptanoato de (*R*)-metilo **75D** (120 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) preparada como se ha descrito, se le añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,17 ml, 1,1 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título **75E**. LCMS (m/z): 454,6 [M+H]⁺; t_R = 1,02 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol (75F**).** Se disolvió 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptanoato de (*R*)-metilo **75E** (169 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) y se trató con hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (1,1 ml, 1,1 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto **75F** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 426,4 [M+H]⁺; t_R = 0,95 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (*R*)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol (75**).** Se disolvió (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol **75F** (20 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **75** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 276,4 [M+H]⁺; t_R = 0,71 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,65 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,66 (m, 2H), 4,66 - 4,43 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,81 - 1,57 (m, 2H), 1,51 - 1,20 (m, 9H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,55.

Ejemplo 76 y Ejemplo 77





Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (S)-metilo (76B). Se trató 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoato de (R)-metilo **76A** (6 g, 27,37 mmol, suministrado por Sigma-Aldrich) con DMF (100 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadir lentamente yoduro de metiltrifenoxifosfonio (16,1 g, 35,58 mmol, 1,3 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se añadieron NaHCO₃ sólido (14 g) y agua (100 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después la mezcla se extrajo con hexanos en éter dietílico, (1:1) (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución 0,5 M de NaOH (3x 75 ml) y NH₄Cl saturado (75 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto **76B**. LCMS (m/z): 331,13 [M+H]⁺; t_R = 1,16 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (76C). Se añadió polvo de cinc (2,4 g, 36,4 mmol, 4 equiv.) a yodo (93 mg, 0,37 mmol, 0,04 equiv.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se calentó al vacío durante 10 min. El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y se evacuó tres veces. Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (S)-metilo **76B** (3000 mg, 9,11 mmol) en DMF seca (5 ml) y se añadió a la suspensión de cinc a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se puso complejo de bromuro de cobre (I)-dimetilsulfuro (187,39 mg, 0,91 mmol, 0,1 equiv., suministrado por Sigma-Aldrich) en un matraz de tres bocas separado y se secó suavemente al vacío hasta que se observó un cambio de color de blanco a verde. Se añadieron DMF seca (4 ml) y 3-cloro-2-metilpropeno (1,34 ml, 13,67 mmol, suministrado por Sigma-Aldrich), y la reacción se enfrió a -15 °C. Una vez se completó la inserción de cinc en la primera etapa, la agitación se detuvo, y el cinc se dejó en reposo. El sobrenadante se retiró mediante una jeringa y se añadió gota a gota a la mezcla de electrófilo y catalizador de Cu a -15 °C. El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. Se añadió EtOAc (100 ml), y la reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (100 ml), agua (2 x 100 ml), y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar 76C. LCMS (m/z): 157,95 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1,16 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-amino-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (76D). Se trató 2-((terc-butoxicarbonil)amino)heptanoato de (R)-metilo **76C** (655 mg, 3 mmol) con DCM (5 ml) y TFA (5 ml) y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar **76D** que se usó sin purificación adicional.

5 **Síntesis de 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (76E).** Se trató 2,4,-dicloloropirido[3,2-d]pirimidina (466 mg, 2 mmol, 1 equiv.) con THF (10 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (1,66 ml, 9 mmol, 4 equiv.), y después 2-amino-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **76D** (593 mg, 2 mmol, 1 equiv., sal TFA). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después el producto **76E** se usó directamente. LCMS (m/z): 321,2 [M+H]⁺; t_R = 1,19 min en el Método A de LC/MS.

10 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (76F).** La solución de 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **76E** (748 mg, 2 mmol, 1 equiv.) preparada como se ha descrito, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,69 ml, 5 mmol, 2 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (1,66 ml, 9 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título **76F** (LCMS (m/z): 452,55 [M+H]⁺; t_R = 0,97 min en el Método A de LC/MS).

15 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexanoato de (R)-metilo (76G).** Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **76F** (35 mg, 0,08 mmol) con Pd/C (50 mg) y EtOH (5 ml) y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 4 h, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante de **76G** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 454,24 [M+H]⁺; t_R = 1,06 min en el Método A de LC/MS.

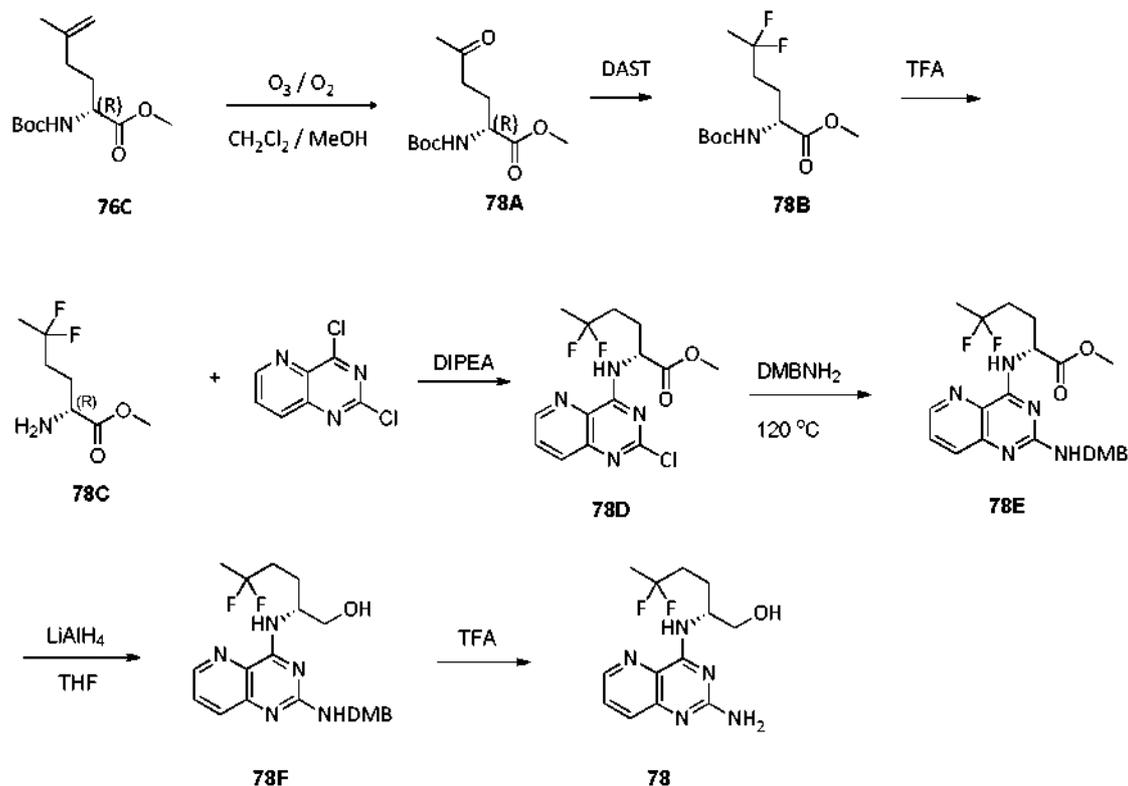
20 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexan-1-ol (76H).** Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexanoato de (R)-metilo **76G** (32 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,2 ml, 0,2 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El material en bruto **76H** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 426,23 [M+H]⁺; t_R = 0,96 min en el Método A de LC/MS.

25 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexan-1-ol (76).** El compuesto **76H** (25 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **76**. LCMS (m/z): 276,13 [M+H]⁺; t_R = 0,70 min en el Método A de LC/MS.

30 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-en-1-ol (77A).** Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **76F** (40 mg, 90 mmol, 1 equiv.) con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,27 ml, 0,27 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de **77A** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 424,20 [M+H]⁺; t_R = 0,88 min en el Método A de LC/MS.

35 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-en-1-ol (77).** Se trató **77A** (40 mg, 0,095 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, el compuesto del título **77** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 274,43 [M+H]⁺; t_R = 0,65 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,59 - 8,42 (m, 1H), 7,75 - 7,52 (m, 2H), 4,45 - 4,13 (m, 1H), 3,87 - 3,69 (m, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 2H), 2,30 (dc, J = 15,0, 7,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,73 (m, 2H), 1,68 - 1,41 (m, 4H), 1,26 - 1,05 (m, 6H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,52.

55

Ejemplo 78

5 **Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxohexanoato de (*R*)-metilo (78A).** Se trató 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metilhex-5-enoato de (*R*)-metilo **76C** (775 mg, 3,01 mmol) con DCM (20 ml) y MeOH (5 ml) antes del enfriamiento a -78 °C. Se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción. Después de 10 min, la mezcla se inactivó con sulfuro de dimetilo (0,90 ml, 12 mmol, 4 equiv.) y se dejó calentar a ta. Se añadió EtOAc (100 ml), y la reacción se agitó durante 15 min. La mezcla se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (100 ml), agua (2 x 100 ml), y salmuera (100 ml) y se secó sobre MgSO₄. La solución orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo para proporciónar **78A** ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,73 (s, 4H), 2,63 - 2,42 (m, 3H), 2,14 (s, 4H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,42 (s, 13H).

15 **Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorohexanoato de (*R*)-metilo (78B).** Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxohexanoato de (*R*)-metilo **78A** (235 mg, 0,91 mmol) en DCM (10 ml), y después se trató con DAST 95 % (0,36 ml, 2,72 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y una solución de NaHCO₃ (5 ml) y la reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (100 ml), agua (2 x 100 ml), y salmuera (100 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos para proporciónar **78B**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,04 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,76 (s, 5H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 5H), 1,69 - 1,52 (m, 7H), 1,44 (s, 16H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -92,14 (dc, *J* = 50,1, 17,0 Hz).

25 **Síntesis de 2-amino-5,5-difluorohexanoato de (*R*)-metilo (78C).** Se trató 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorohexanoato de (*R*)-metilo **78B** (36 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto **78C** se usó sin purificación adicional.

30 **Síntesis de 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoato de (*R*)-metilo (78D).** Se trató 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (33 mg, 0,16 mmol, 1,25 equiv.) con THF (10 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol, 8 equiv.), y 2-amino-5,5-difluorohexanoato de (*R*)-metilo **78C** (36 mg, 0,13 mmol, 1 equiv., sal TFA). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h para generar **78D** y después esta mezcla se usó directamente. LCMS (*m/z*): 345,13 [*M+H*]⁺; *t_R* = 1,08 min en el Método A de LC/MS.

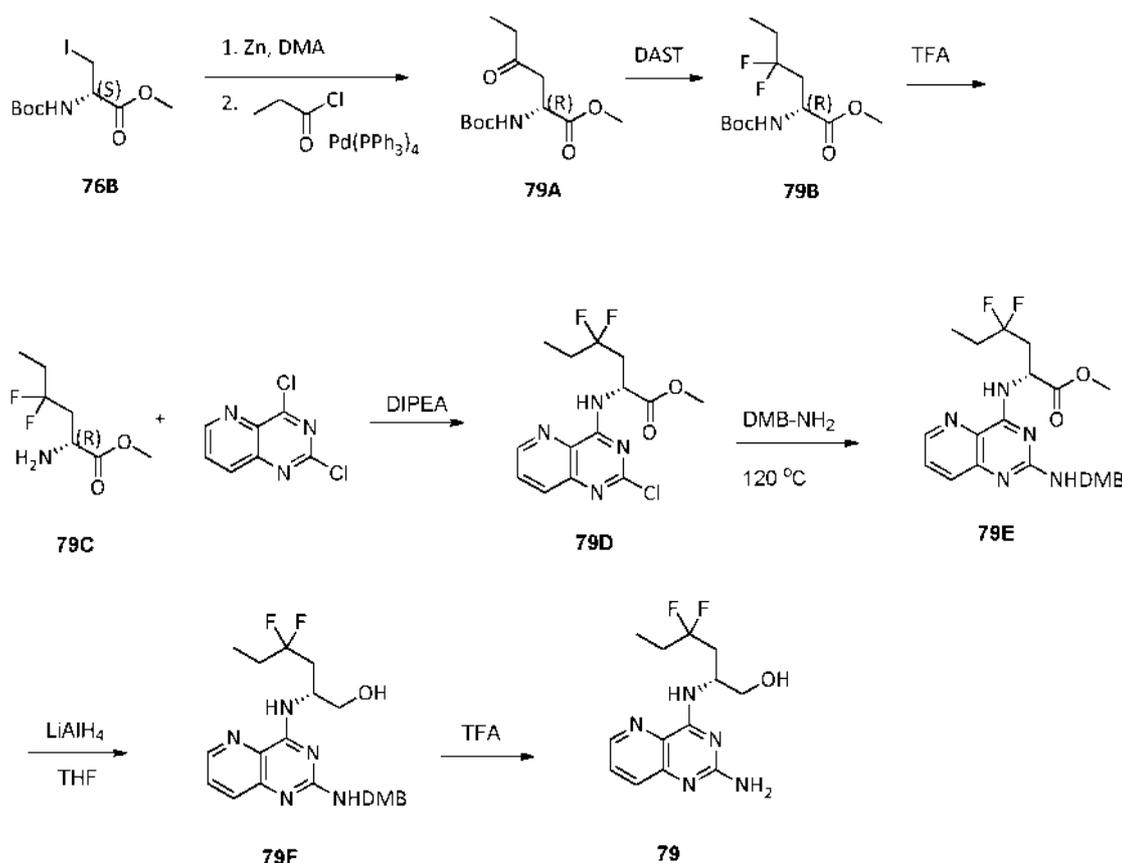
35 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoato de (*R*)-metilo (78E).** Una solución de 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoato de (*R*)-metilo **78D** (45 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) como se ha descrito, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,077 ml, 0,52 mmol, 4 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml)

y H₂O (100 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 78E. LCMS (m/z): 476,13 [M+H]⁺; t_R = 0,99 min en el Método A de LC/MS.

- 5 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol (78F).** Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoato de (R)-metilo **78E** (26 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,2 ml, 0,2 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron al vacío. El material en bruto
10 **78E** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 448,12 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min en el Método A de LC/MS.

- Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol (78).** Se trató (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol **78F** (24 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **78**. LCMS (m/z):
15 298,10 [M+H]⁺; t_R = 0,60 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,66 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 5H), 7,86 - 7,73 (m, 10H), 4,55 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 5H), 4,30 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,1 Hz, 12H), 3,34 (s, 3H), 2,05 - 1,85 (m, 23H), 1,58 (t, J = 18,5 Hz, 17H), 1,41 - 1,26 (m, 17H), 1,14 (s, 1H), 0,96 - 0,88 (m, 4H), 0,87 (s,
20 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,67, -92,96 (p, J = 17,4 Hz).

Ejemplo 79



- 25 **Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxohexanoato de (R)-metilo (79A).** Se añadió polvo de cinc (1,58 g, 24,3 mmol, 4 equiv.) a yodo (61 mg, 0,24 mmol, 0,04 equiv.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y se calentó al vacío durante 10 min. El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y se evacuó tres veces. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron benceno (10 ml) y DMA (1 ml). después se añadieron consecutivamente 1,2-bromoetano (0,05 ml, 0,61 mmol) y clorotrimetilsilano (33,01 mg, 0,3 mmol) y este proceso se repitió tres veces durante el transcurso de 1 hora. Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (S)-metilo **76B** (2400 mg, 0,6 mmol, 1 equiv.) en benceno (10 ml) y DMA (1 ml) y se añadió a la suspensión de cinc. Después de aproximadamente 1 h, se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), (106,62 mg, 0,025 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (175,68 mg, 0,025 equiv.) seguido de cloruro de propionilo (0,8 ml, 0,01 mol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml), y la mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Celite. El filtrado se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó
30
35

sobre MgSO₄ se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar **79A**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,46 (dt, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10 (dd, *J* = 18,0, 4,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J* = 17,9, 4,4 Hz, 1H), 2,40 (cd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 1,40 (s, 10H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

5 **Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorohexanoato de (R)-metilo (79B)**. Se trató 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxohexanoato de (R)-metilo **79A** (475 mg, 1,8 mmol, 1 equiv.) con DAST (0,97 ml, 7,3 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y una solución de NaHCO₃ (5 ml) y la reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar **79B**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,75 (d, *J* = 0,5 Hz, 5H), 3,35 - 3,17 (m, 2H), 3,11 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,52 - 2,27 (m, 3H), 1,89 (ddt, *J* = 24,1, 16,8, 7,5 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 0,6 Hz, 15H), 1,23 - 1,13 (m, 4H), 1,00 (dt, *J* = 10,7, 7,5 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ 93,56 - 109,28 (m).

10 **Síntesis de 2-amino-5,5-difluorohexanoato de (R)-metilo. 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorohexanoato de (R)-metilo (79C)**. El compuesto **79B** (98 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) se trató con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto **79C** en forma de su sal TFA se usó sin purificación adicional.

15 **Síntesis de 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexanoato de (R)-metilo (79D)**. Se trató 2,4,-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (80 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) con THF (10 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,5 mmol, 4 equiv.), y después 2-amino-5,5-difluorohexanoato de (R)-metilo **79C** (110 mg, 0,39 mmol, 1 equiv., sal TFA). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h para formar **79D** y después esta solución se usó directamente. LCMS (m/z): 345,11 [M+H]⁺; t_R = 1,09 min en el Método A de LC/MS.

20 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexanoato de (R)-metilo (79E)**. Una solución de 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoato de (R)-metilo **79D** preparada como se ha descrito, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,077 ml, 0,52 mmol, 4 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar **79E**. LCMS (m/z): 476,32 [M+H]⁺; t_R = 0,96 min en el Método A de LC/MS.

25 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol (79F)**. Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexanoato de (R)-metilo **79E** (35 mg, 0,074 mmol, 1 equiv.) con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,29 ml, 0,29 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto **79F** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 448,20 [M+H]⁺; t_R = 0,86 min en el Método A de LC/MS.

30 **Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol (79)**. Se trató (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol **79F** (24 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **79** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 298,11 [M+H]⁺; t_R = 0,63 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,51 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,54 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,37 - 2,11 (m, 2H), 1,93 - 1,69 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,80, -98,15, -105,45 (m).

(634 mg, 1,44 mmol, 1 equiv.) con THF (20 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (3,6 ml, 3,62 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después la reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar

5 **80E**. LCMS (m/z): 410,17 [M+H]⁺; t_R = 0,97 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpentan-1-ol (80F). Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo 80E (35 mg, 0,09 mmol) con Pd/C (60 mg) y EtOH (5 ml) y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 24 h, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante 80F se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 454,24 [M+H]⁺; t_R = 1,06 min en el Método A de LC/MS.

10

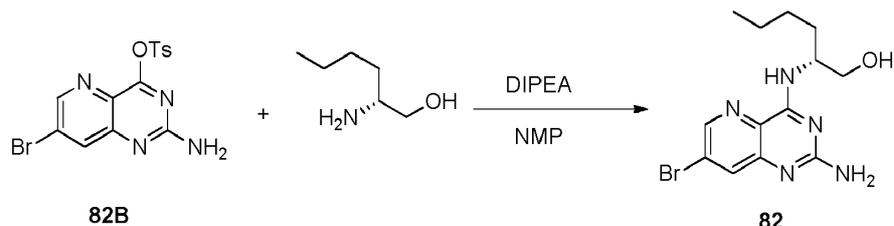
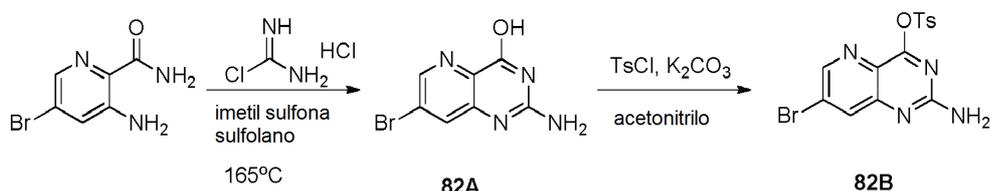
Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpentan-1-ol (80). Se trató (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpentan-1-ol 80F (35 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, 80 en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 262,13 [M+H]⁺; t_R = 0,64 min en el Método A de LC/MS.

15

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpent-4-en-1-ol (81). Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoato de (R)-metilo 80E (40 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **81** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 260,10 [M+H]⁺; t_R = 0,63 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,59 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 5,87 (ddt, J = 17,5, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,33 - 4,94 (m, 2H), 3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,97 - 2,76 (m, 1H), 2,70 (ddt, J = 13,9, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,56.

20

30 **Ejemplo 82**



35

Síntesis de 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (82A). Una mezcla de 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxamida (3,0 g, 13,9 mmol, 1 equiv., suministrada por Combi-Blocks Inc.), clorhidrato de cloroformamida (3192,9 mg, 27,8 mmol, 2 equiv.), metil sulfona (13,1 g, 139 mmol, 10 equiv.) en sulfolano (1 ml) en un tubo sellado, se calentó a 165 °C. Después de 24 h, la mezcla se diluyó con agua y después se enfrió a ta. La reacción se ajustó a pH 12 usando NH₄OH y se agitó durante 20 minutos. Después, los precipitados se filtraron, se aclararon con agua, hexanos, y éter, y se secaron en un horno de vacío a 100 °C durante una noche para proporcionar 82A que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 242,92 [M+H]⁺; t_R = 0,55 min en el Método A de LC/MS.

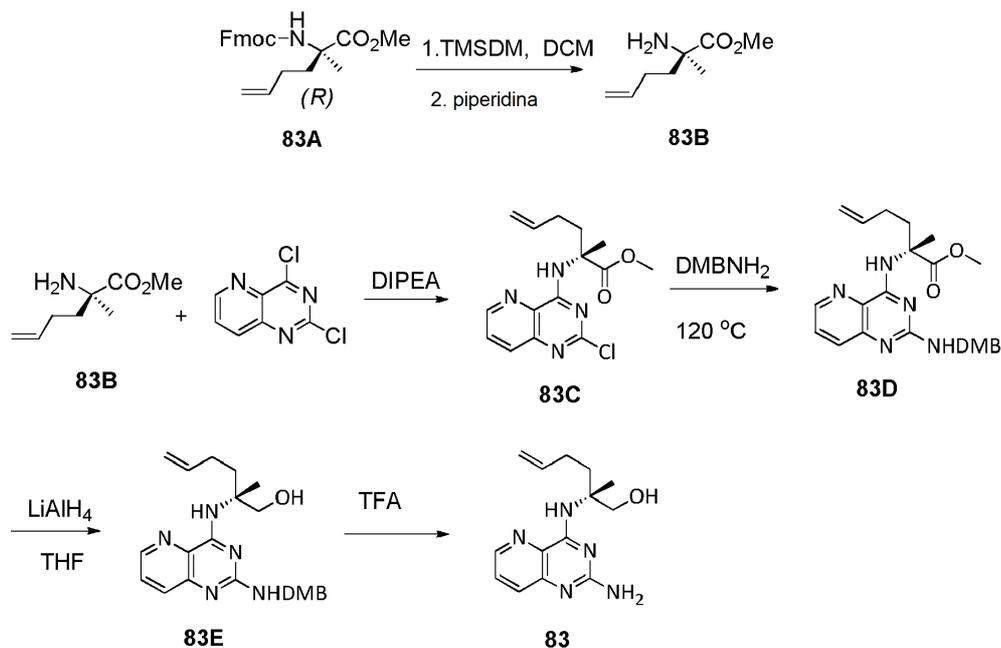
40

Síntesis de 4-metilbenzenosulfonato de 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo (82B). Se trató 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-ol 82A (1000 mg, 4,2 mmol, 1 equiv.) con acetonitrilo (40 ml) seguido de carbonato potásico (1433,4 mg, 10,37 mmol, 2,5 equiv.) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1186,38 mg, 6,22 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se dejó enfriar y después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y NH₄Cl saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 82B que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 396,98 [M+H]⁺; t_R = 1,15 min en el Método A de LC/MS.

50

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (82). Se trató 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo **82B** (50 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) con acetonitrilo (5 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,38 mmol, 3 equiv.) y (*R*)-(-)-2-amino-1-hexanol (44,48 mg, 0,38 mmol, 3 equiv.). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **82** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 342,1 [M+H]⁺; t_R = 0,90 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,52 (dc, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 3,86 - 3,54 (m, 2H), 1,95 - 1,63 (m, 2H), 1,57 - 1,29 (m, 5H), 1,11 - 0,76 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,42.

Ejemplo 83



Síntesis de 2-amino-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (83B). Se trató 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **83A** (2 g, 5,5 mmol, 1 equiv., proporcionado por Okeanos Inc.) con DCM (20 ml) y MeOH (4 ml) junto con (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, 4,4 ml, 11,0 mmol, 2,5 equiv.). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se trató con THF (33 ml) seguido de piperidina (1,9 ml, 0,02 mol, 3,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 3 días y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 % al 20 % en DCM para proporcionar **83B**. LCMS (m/z): 157,91 [M+H]⁺; t_R = 0,59 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (83C). Se trató 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (55 mg, 0,28 mmol, 1 equiv.) con dioxano (15 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol, 4 equiv.), y después 2-amino-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **83B** (47,6 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche para formar **83C** que se usó directamente. LCMS (m/z): 321,14 [M+H]⁺; t_R = 1,21 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (83D). Una solución de 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **83C** preparada como se ha descrito, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,10 ml, 0,69 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar **83D**. LCMS (m/z): 452,21 [M+H]⁺; t_R = 1,22 min en el Método A de LC/MS.

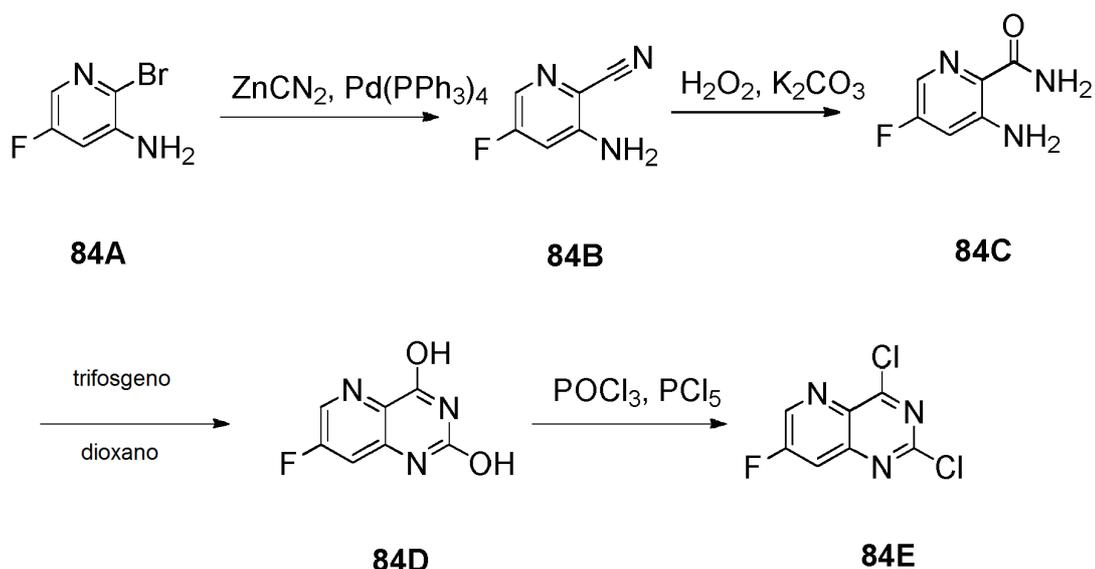
Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (83E). Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **83D** (25 mg, 0,06 mmol, 1 equiv.) con THF (20 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,14 ml, 0,14 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después la reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el **83E**.

que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 424,14 [M+H]⁺; t_R = 1,12 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (83). Se trató (R)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol **83E** (23 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **83** (10 mg, 65 %) en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 274,7 [M+H]⁺; t_R = 0,73 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,33 - 8,09 (m, 2H), 6,23 (ddt, J = 16,4, 11,0, 5,8 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,03 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 29,2, 14,7, 8,4 Hz, 3H), 2,42 (dc, J = 10,9, 6,9 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,19 (d, J = 144,5 Hz).

Ejemplo 84

15 Síntesis del Compuesto intermedio 84E



Síntesis de 3-amino-5-fluoropicolinonitrilo (84B). Se trató 3-amino-2-bromo-5-fluoropiridina **84A** (25 g, 131 mmol, Astatech Chemical, Inc) con ZnCN₂ (16,9 g, 1,1 equiv., 144 mmol), Pd(Ph₃)₄ (11,3 g, 0,075 equiv., 9,8 mmol) y DMF (200 ml) y después se calentó a 115 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3 x 100 ml), una solución saturada de NH₄Cl (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **84B** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 138,87 [M+H]⁺; t_R = 0,59 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 3-amino-5-fluoropicolinamida (84C). El compuesto **84B** (2,6 g, 19,0 mmol, 1 equiv.) se trató con DMSO (10 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadir K₂CO₃ (524 mg, 0,2 equiv., 3,8 mmol). Después, se añadió lentamente H₂O₂ (2,3 ml, 1,2 equiv., 22,8 mmol, agua al 30 %). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500) y una solución saturada de NH₄Cl (500 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto **84C** se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 155,87 [M+H]⁺; t_R = 0,62 min en el Método A de LC/MS.

El siguiente procedimiento se adaptó a partir de De Jonghe, documento WO 2006/1359931.

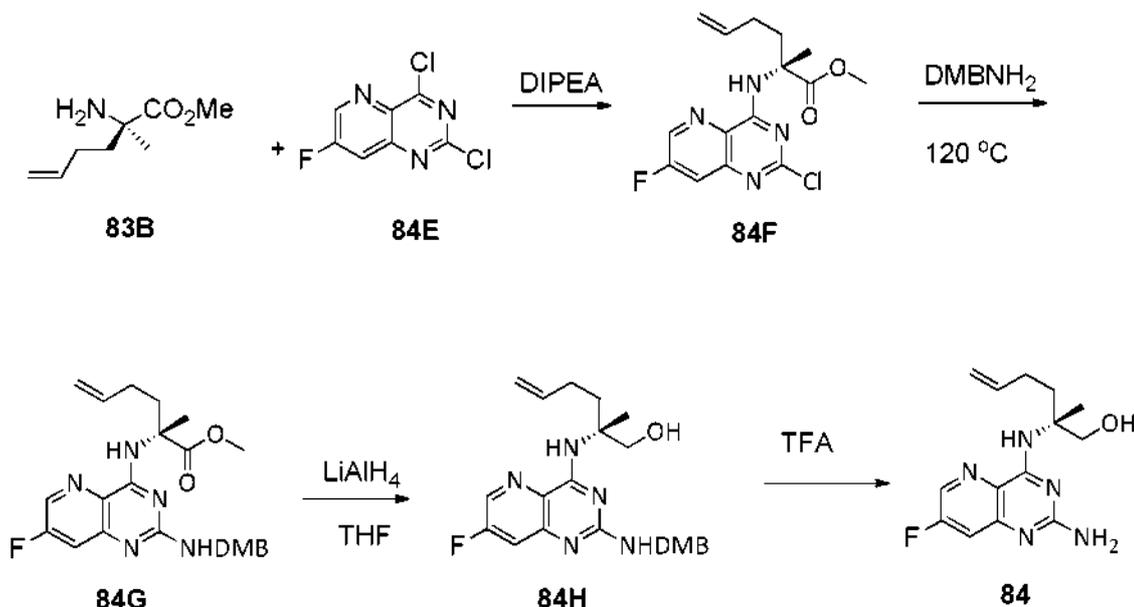
Síntesis de 7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diol (84D). Se trató la carboxamida **84C** (1 g, 1 equiv., 6,4 mmol) con trifosgeno (1,9 g, 1,0 equiv., 6,4 mmol) y dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. El residuo sólido en bruto se lavó con DCM y éter dietílico y se dejó secar al aire para proporcionar **84D**. LCMS (m/z): 181,95 [M+H]⁺; t_R = 0,62 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina (84E). Se trató la diona **84D** (13,7 g, 75,6 mmol, 1 equiv.) con pentacloruro de fósforo (63,0 g, 302,6 mmol, 4 equiv.) y oxicluro de fósforo (V) (141 ml, 20 equiv.) y se calentó a 110 °C en un condensador de reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El sólido resultante se trató con EtOAc (500 ml) y hielo-agua (500 ml). La capa

orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (500 ml), agua (500 ml), y NH₄Cl saturado (500 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró a presión reducida para formar el producto en bruto **84E**. LCMS (m/z): 213,9 [M+H+2(OMe)-2C1]⁺; t_R = 0,82 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 2,7 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ -111,79 (d, J = 7,9 Hz).

5

Síntesis del compuesto 84



10

Síntesis de 2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (84F). Se trató 2,4 -dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina **84E** (75 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) con dioxano (15 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,7 mmol, 5 equiv.), y después 2-amino-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **83B** (59,5 mg, 0,38 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche para formar **84F** en solución que después se usó directamente. LCMS (m/z): 339,1 [M+H]⁺; t_R = 1,23 min en el Método A de LC/MS.

15

Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo (84G). Una solución 2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **84F** preparada como se ha descrito, se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,10 ml, 0,69 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar **84G**. LCMS (m/z): 470,25 [M+H]⁺; t_R = 1,12 min en el Método A de LC/MS.

20

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (84H). Se trató 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoato de (R)-metilo **83G** (85 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) con THF (5 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,54 ml, 0,54 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después la reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **84H** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 442,16 [M+H]⁺; t_R = 1,07 min en el Método A de LC/MS.

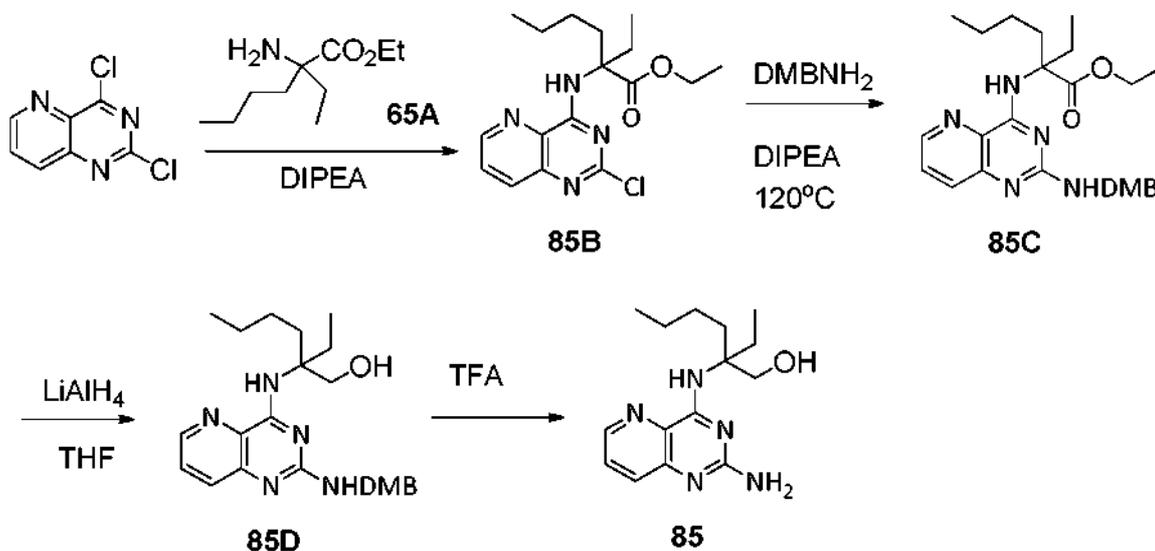
25

30

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (84). Se trató (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol **84H** (35 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-*RP*) para formar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 292,13 [M+H]⁺; t_R = 0,62 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,83 (ddt, J = 16,6, 10,2, 6,2 Hz, 1H), 5,02 (dc, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 4,92 (ddt, J = 10,2, 2,1, 1,1 Hz, 8H), 4,08 - 3,88 (m, 1H), 3,69 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,34 -1,90 (m, 4H), 1,56 (s, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,54, -118,17 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz).

35

40

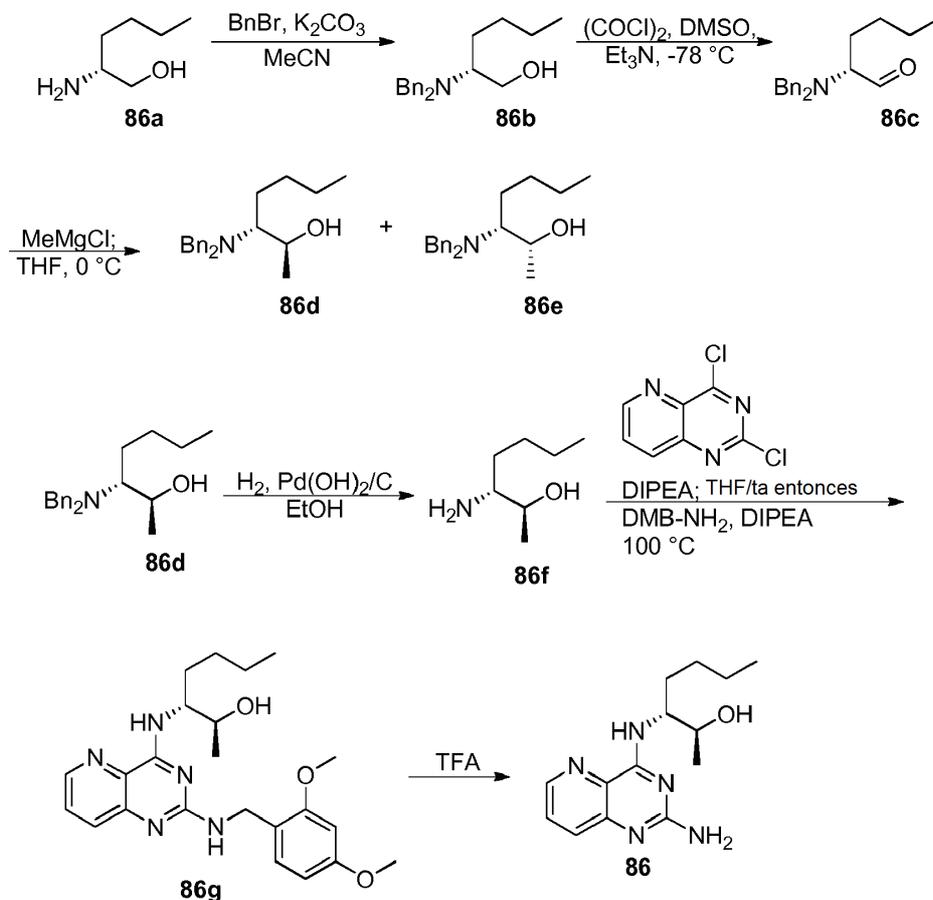
Ejemplo 85

5 **Síntesis de 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexanoato de etilo (85B).** Se trató 2,4-,
 dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (1068 mg, 5,34 mmol, 1 equiv.) con dioxano (10 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina
 (5,7 ml, 32,0 mmol, 6 equiv.), y después éster etílico del ácido 2-amino-2-etil-hexanoico **85A** (1000 mg, 5,34 mmol, 1
 10 equiv., suministrado por J&W Phar mlab, LLC). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de
 reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre
 MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar **85B** que después se usó directamente. LCMS (m/z): 351,23
 [M+H]⁺; t_R = 1,43 min en el Método A de LC/MS.

15 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dietilbencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexanoato de etilo (85C).** El 2-
 ((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexanoato de etilo **85B** preparado como se ha descrito, se trató con
 dioxano (10 ml), N,N-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,5 mmol, 3 equiv.), y 2,4-dimetoxibencilamina (0,94 ml, 6,3 mmol,
 2 equiv.). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml)
 y H₂O (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo
 se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar
 20 **85C**. LCMS (m/z): 482,27 [M+H]⁺; t_R = 1,02 min en el Método A de LC/MS.

25 **Síntesis de 2-((2-((2,4-dietilbencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexan-1-ol (85D).** Se trató 2-((2-
 ((2,4-dietilbencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexanoato de etilo **85C** (111 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.)
 con THF (10 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en éter (0,92 ml, 0,92 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se
 agitó durante 2 h y después la reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa
 orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel
 de sílice eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexano para proporcionar **85D**. LCMS (m/z): 440,24 [M+H]⁺; t_R =
 0,94 min en el Método A de LC/MS.

30 **Síntesis de 2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexan-1-ol (85).** Se trató 2-((2-((2,4-
 Dietilbencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexan-1-ol **85D** (16 mg, 0,04 mmol, 1 equiv.) con DCM (2 ml)
 y TFA (0,5 ml). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase
 inversa (MeCN del 10 % al 70 % en agua con TFA al 0,1 % usando una columna Hydro-RP) para formar, después
 de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, **85** en forma de su sal TFA. LCMS
 35 (m/z): 290,15 [M+H]⁺; t_R = 0,73 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4,
 1,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,61 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,10 - 1,82 (m, 4H), 1,46 - 1,20 (m, 4H), 1,10 - 0,71 (m,
 5H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,69 (d, *J* = 231,2 Hz).

Ejemplo 86

5

Síntesis de (*R*)-2-(Dibencilamino)hexan-1-ol (86b). Se trató (*R*)-norleucinol (86a, 2046,4 mg, 17,46 mmol) con acetonitrilo (40 ml) y K_2CO_3 (4842,4 mg, 35,04 mmol) seguido de bromuro de bencilo (6,222 ml, 52,39 mmol) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a ta. Después de 18 h, el precipitado se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc (30 ml). Los filtrados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos para proporcionar **86b** LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}$: 298,22; observado: 298,16; t_{R} = 0,82 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (*R*)-2-(dibencilamino)hexanal (86c). Se enfrió cloruro de oxalilo (0,18 ml, 2,10 mmol) en DCM (3 ml) en un baño de acetona-hielo seco y después se trató con DMSO (0,3 ml, 4,22 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota durante 2 minutos. Después de 10 min, se añadió una solución del compuesto **86b** (503,5 mg, 1,69 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min antes de la adición de trietilamina (1,2 ml, 8,61 mmol). Después de 1 h a $-70 \sim -55^\circ\text{C}$, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc (x 1), y las fracciones orgánicas combinadas después se secaron (MgSO_4), se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó al vacío para obtener el compuesto **86c**, que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}$: 296,20; observado: 296,16; t_{R} = 1,12 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (*2S,3R*)-3-(Dibencilamino)heptan-2-ol (86d) y (*2R,3R*)-3-(Dibencilamino)heptan-2-ol (86e). El compuesto **86c** (134,87 mg, 0,457 mmol) en éter dietílico (4 ml) se agitó a -15°C y se añadió una solución 1,6 M de metil litio en éter dietílico (4,2 ml, 6,72 mmol). Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml), y el producto se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml x 1), se combinaron, se secaron (MgSO_4), y después se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-30 % en hexanos para obtener **86d** (primer compuesto de elución) y el compuesto **86e**, segundo compuesto de elución.

(*2S,3R*)-3-(Dibencilamino)heptan-2-ol (86d): ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,37 - 7,17 (m, 10H), 4,33 (s, 1H), 3,86 (d, J = 13,3 Hz, 1,9H), 3,73 (d, J = 13,7 Hz, 0,1H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,45 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 5,8 Hz, 0,05H), 2,33 (dt, J = 9,3, 5,5 Hz, 0,95H), 1,72 (ddd, J = 14,8, 12,0, 6,5 Hz, 1H), 1,50 - 1,20 (m, 6H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 0,15H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 2,85H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para

C₂₁H₃₀NO: 312,23; observado: 312,16; t_R = 0,98 min en el Método A de LC/MS.

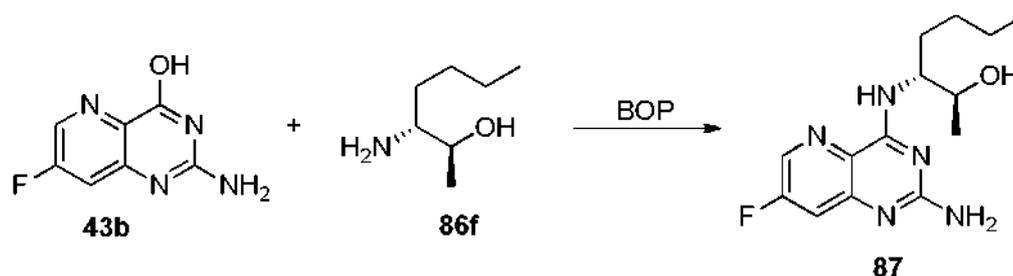
(2R,3R)-3-(Dibencilamino)heptan-2-ol (86e): ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,44 - 7,13 (m, 10H), 3,88 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,65 (td, J = 6,5, 4,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,73 (td, J = 11,0, 9,8, 5,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,22 (m, 6H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₃₀NO: 312,23; observado: 312,16; t_R = 0,93 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (2S,3R)-3-aminoheptan-2-ol (86f). Se agitó el diastereómero **86d** (108,9 mg, 0,349 mmol) y hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (25,3 mg) en EtOH (4 ml) en una atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **86f** contaminado con parte de EtOH, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 3,51 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,49 (ddd, J = 8,2, 6,0, 4,0 Hz, 1H), 1,57 - 1,20 (m, 6H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 - 0,87 (m, 3H).

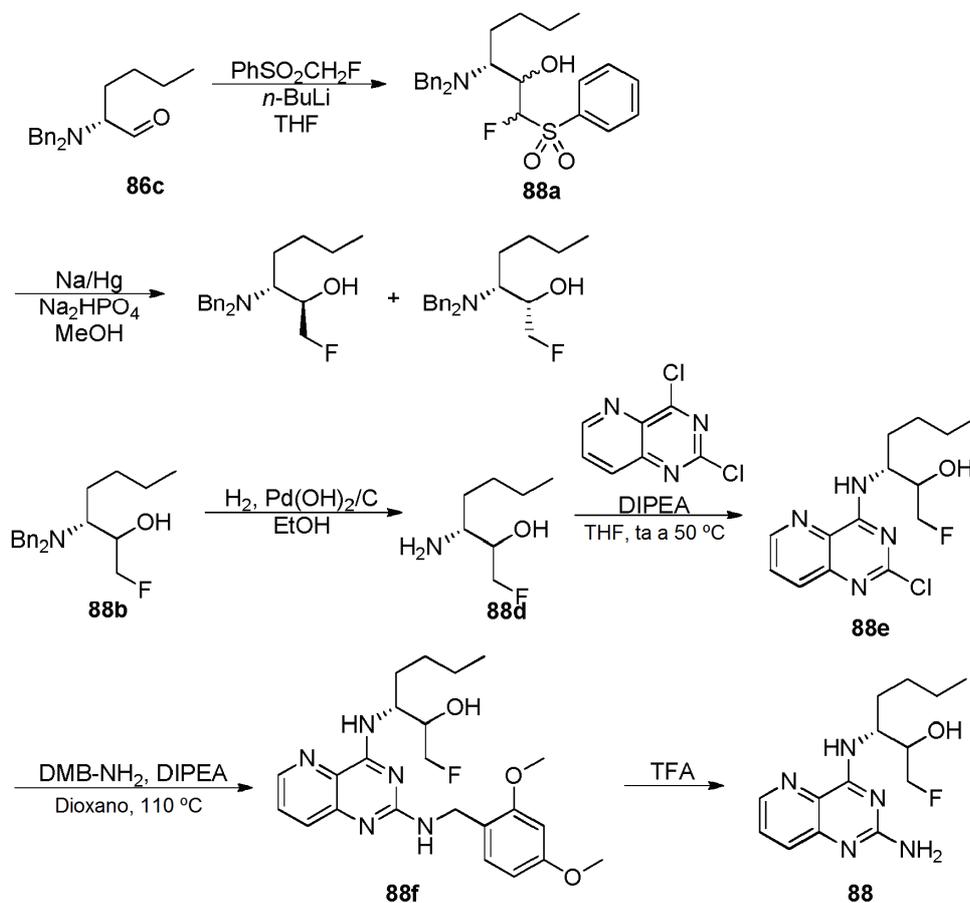
Síntesis de (2S,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (86 g). El compuesto **86f** preparado como se ha descrito, y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (73,2 mg, 0,350 mmol, Astatech, Inc.) en THF (3 ml) se trataron con *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,091 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de THF (3 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,091 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,27 ml, 1,797 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15,5 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml x 2). Después, las fracciones acuosas se extrajeron con DCM (20 ml x 1), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0 - 20 % en DCM para proporcionar **86g** en bruto. El **86g** en bruto se sometió adicionalmente a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 80 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones recogidas se neutralizaron con NaHCO₃ antes de la concentración. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **86g**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂N₅O₃: 426,25; observado: 426,14; t_R = 1,23 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (2S,3R)-3-(2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (86). El compuesto **86 g** (76,0 mg, 0,179 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con metanol (10 ml x 1). El residuo resultante se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (0,2 ml) a la solución. Después de 10 min a ta, la mezcla se concentró a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y agua (3 ml). El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación de los volátiles al vacío, el compuesto **86** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,37 (td, J = 7,2, 3,4 Hz, 1H), 3,99 (cd, J = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 1,76 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,48 - 1,26 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 - 0,82 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; observado: 276,15; t_R = 0,67 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 87



Síntesis de (2S,3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (87). Una solución de 2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (**43B**, 20,0 mg, 0,068 mmol), compuesto **86f** (27,2 mg, 0,207 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 58,9 mg, 0,133 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta y se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 0,05 ml, 0,333 mmol). Después de 24 h de agitación a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y HCl 1 N (1 ml), y la solución resultante se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones concentradas que contenían producto se concentraron, se coevaporaron con metanol (10 ml x 3), y después se secaron al vacío para obtener el compuesto **87** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,37 (td, J = 12,8, 10,3, 7,7, 5,0 Hz, 4H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,82, -117,98 (d, J = 8,8 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₁FN₅O: 294,17; observado: 294,13; t_R = 0,71 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 88

5

Síntesis de (3R)-3-(dibencilamino)-1-fluoro-1-(fenilsulfonil)heptan-2-ol (88a). Una solución de fluorometil fenilo sulfona (935,6 mg, 5,371 mmol) en THF (3 ml) se agitó en un baño de acetona-hielo seco y se añadió n-butil litio 2,5 M en hexano (2,15 ml). Después de 30 min, se añadió el compuesto en bruto **86c** (393,9 mg, 1,333 mmol) en THF (2 ml), y la solución resultante se agitó con refrigeración en un baño de acetona-hielo seco. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (15 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml), y se calentó hasta la ta antes de separar las dos fracciones. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 1), y las fracciones orgánicas se lavaron entonces con agua (30 ml x 1), antes de combinarse, secarse (MgSO₄), y concentrarse a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos para proporcionar el compuesto **88a**, en forma de una mezcla de 4 diastereómeros. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₃FNO₃S: 470,22; observado: 470,24; t_R = 1,40 - 1,45 min.

10

15

Síntesis de (2R,3R)-3-(dibencilamino)-1-fluoroheptan-2-ol y (2S,3R)-3-(dibencilamino)-1-fluoroheptan-2-ol (88b y 88c). Una suspensión del compuesto **88a** (635,4 mg, 1,333 mmol) y Na₂HPO₄ (1325,9 mg, 9,340 mmol) en metanol (10 ml) se agitó en un baño a -30~-40 °C según se añadió una amalgama de sodio-mercurio (1853,9 mmol, 8,060 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ~5 °C durante 2 h y después se agitó 1 h a ~5 °C. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y agua (20 ml cada vez), y las dos fracciones se separaron. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 1). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (30 ml x 1), después se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice repetida eluyendo con EtOAc al 5-20 % en hexanos para proporcionar el compuesto **88b**, en forma de la primera fracción de elución, y el compuesto **88c** en forma de la segunda fracción de elución.

20

25

Compuesto **88b**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,63 - 6,91 (m, 10H), 4,53 - 4,27 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,90 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,66 (dt, J = 22,5, 5,7 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,69 (dt, J = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 1H), 1,39 (td, J = 12,6, 8,2, 5,5 Hz, 5H), 0,97 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -230,59 (td, J = 47,8, 23,5 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₉FNO: 330,22; observado: 330,17; t_R = 0,96 min en el Método A de LC/MS.

30

Compuesto **88c**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,54 - 6,94 (m, 10H), 4,54 (ddd, J = 47,2, 9,4, 3,4 Hz, 1H), 4,25

(ddd, J = 48,2, 9,4, 7,3 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 2,5 Hz, 4H), 2,68 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,21 (m, 5H), 1,00 - 0,80 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -228,21 (td, J = 47,7, 18,4 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₉FNO: 330,22; observado: 330,13; t_R = 1,07 min en el Método A de LC/MS.

5

Síntesis de (3R)-3-amino-1-fluoroheptan-2-ol (88d). Una mezcla del compuesto **88b** (38,25 mg, 0,116 mmol) y hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (15,61 mg) en EtOH (2 ml) se agitó en una atmósfera de H₂. Después de 20,5 h, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con EtOH (10 ml). Después de la concentración del filtrado y el lavado, el residuo se co-evaporó con tolueno (5 ml x 2) para obtener el compuesto **88d**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₇FNO: 150,13; observado: 149,97; t_R = 0,40 min en el Método A de LC/MS.

10

Síntesis de (3R)-3-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (88e). A una solución del compuesto **88d** (14,9 mg, 0,100 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (11,6 mg, 0,158 mmol) en THF (2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,574 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h y a 50 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-70 % en hexanos para obtener el compuesto **88e**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉ClFN₄O: 313,12; observado: 313,14; t_R = 1,06 min en el Método A de LC/MS.

15

Síntesis de (3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (88f). A una solución del compuesto **88e** (22,0 mg, 0,070 mmol) en dioxano (2 ml), se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,344 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,04 ml, 0,266 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo a 110 °C durante 19 h. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos - EtOAc para proporcionar el producto en bruto **88f**. Después, el producto en bruto se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 80 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto combinadas se neutralizaron mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml), se concentraron para retirar acetonitrilo, y después se extrajeron con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **88f**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H- C₂H₄]⁺ calculado para C₂₃H₃₁FN₅O₃: 444,24; observado: 444,18; t_R = 0,95 min en el Método A de LC/MS.

20

25

30

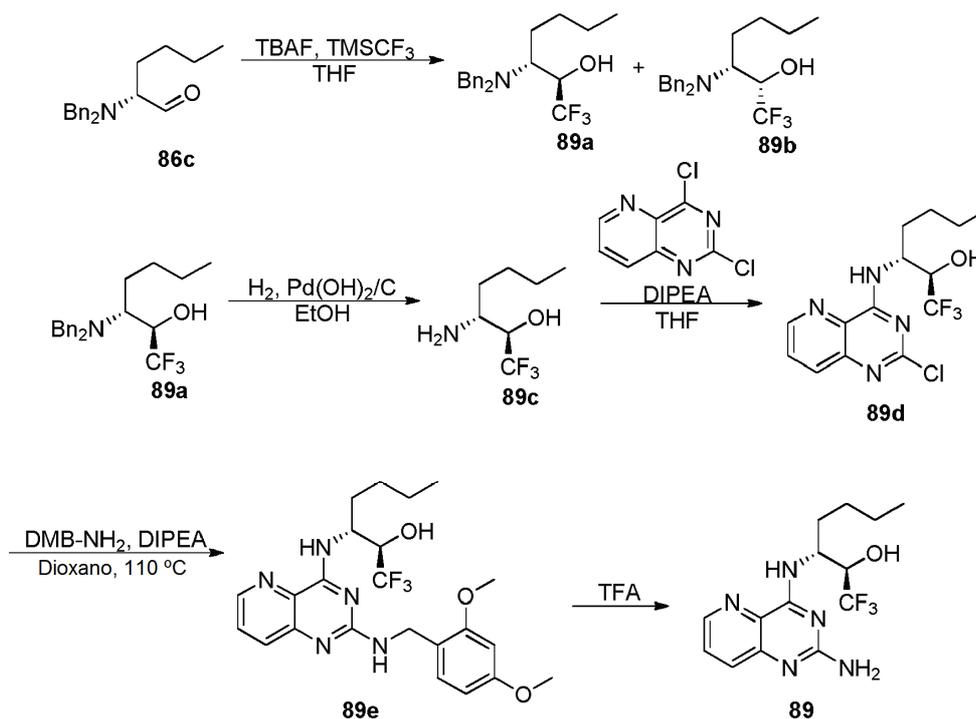
Síntesis de (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (88). El compuesto **88f** (8,7 mg, 30,44 μmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se co-evaporó con metanol (10 ml). El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 10 min y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en HCl 1 N (0,5 ml) y metanol (2 ml), se filtró, y se diluyó con agua (3 ml) antes de someterlo a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron al vacío, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío para obtener el compuesto **88** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,59 (ddd, J = 8,0, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,04 (dddd, J = 16,2, 6,1, 4,9, 3,1 Hz, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,39 (dtd, J = 10,4, 6,9, 6,3, 3,4 Hz, 4H), 0,96 - 0,84 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,56, -231,26 (td, J = 47,3, 16,2 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₁FN₅O: 294,17; observado: 294,15; t_R = 0,69 min en el Método A de LC/MS.

35

40

45

Ejemplo 89



Síntesis de (2S,3R)-3-(dibencilamino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89a) y (2R,3R)-3-(dibencilamino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89b).

Una solución del compuesto 86c (492,7 mg, 1,668 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 21,8 mg, 0,083 mmol) en THF (4 ml) se agitó a 0 °C y se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0,76 ml, 5,17 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a 0 °C durante 30 min, se añadió más cantidad de TBAF (87,2 mg, 0,334 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La solución resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se separaron dos capas. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml x 1), se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. Después, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos para obtener el compuesto **89a**, en forma del primer producto de elución y el compuesto **89b** en forma del segundo producto de elución.

Compuesto **89a**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,36 - 7,26 (m, 10H), 5,30 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 3H), 1,38 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -76,57 (d, *J* = 6,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₇F₃NO: 366,20; observado: 366,15; TR = 1,46 min.

Compuesto **89b**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 10H), 4,22 (s, 1H), 3,82 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 1,79 (c, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,35 - 1,11 (m, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -76,53 (d, *J* = 8,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₇F₃NO: 366,20; observado: 366,15; t_R = 1,49 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (2R,3R)-3-amino-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89c). A una solución agitada del compuesto **89a** (121,35 mg, 0,332 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (52 mg, 0,074 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol (10 ml). Después, el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto **89c**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₅F₃NO: 186,11; observado: 185,96; t_R = 0,55 min en el Método A de LC/MS.

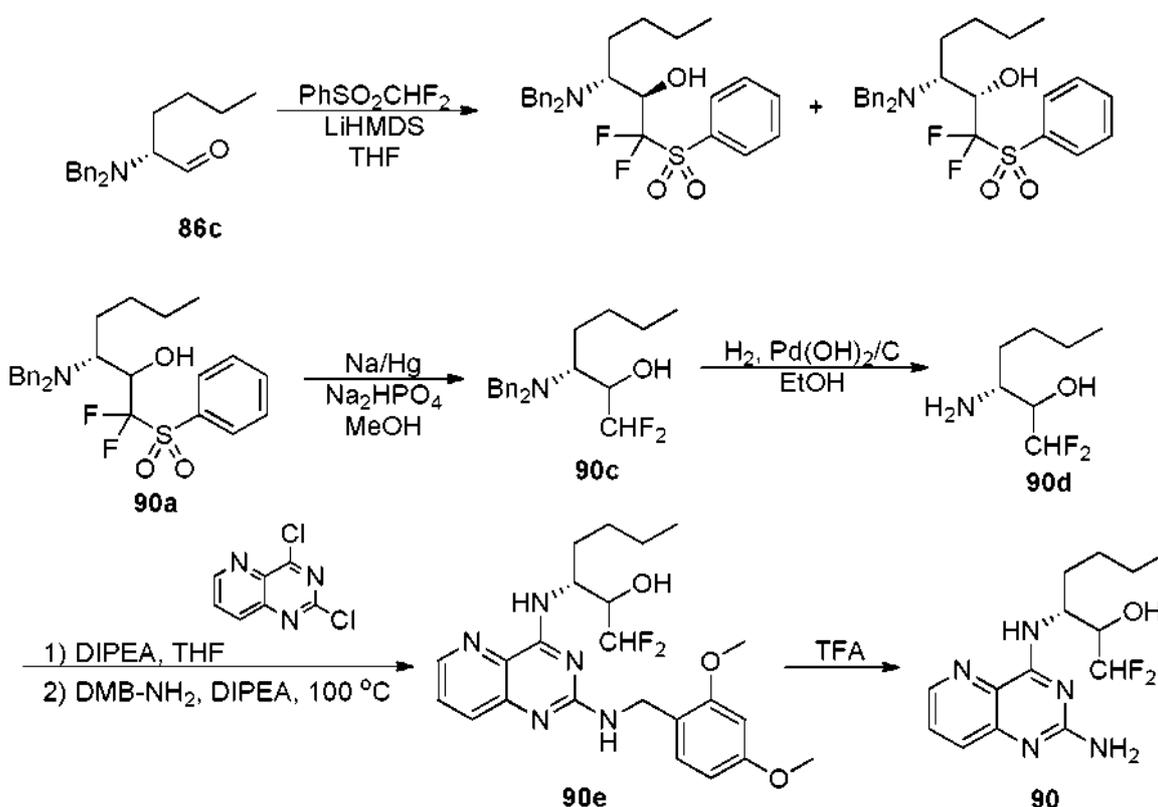
Síntesis de (2R,3R)-3-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89d). A una solución del compuesto **89c** (53,4 mg, 0,288 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (57,68 mg, 0,288 mmol) en THF (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,151 ml, 0,865 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto **89d**.

Síntesis de (2R,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89e). A una solución del compuesto **89d** (106,7 mg, 0,346 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,918 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,230 ml, 1,530 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo a 110 °C y se agitó durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml x 3) y salmuera (20 ml x 1), se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en

hexanos para proporcionar el compuesto 89e. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ calculado para C₂₃H₂₉F₃N₅O₃: 480,22; observado: 480,17; t_R = 1,03 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (2R,3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89). El compuesto **89e** (12 mg, 25,0 μmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se co-evaporó con metanol (10 ml). El residuo resultante se disolvió en metanol acuoso (1 ml), se filtró a través de un filtro de Celite-membrana para retirar el material insoluble, y el filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto recogidas se concentraron al vacío, y el residuo se co-evaporó con metanol (10 ml x 3), y se secó al vacío durante una noche para obtener el compuesto 89 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,65 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,82 (ddd, J = 8,3, 6,5, 2,1 Hz, 1H), 4,22 (cd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,50 - 1,31 (m, 4H), 0,96 - 0,87 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,56, -79,32 (d, J = 7,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉F₃N₅O: 330,15; observado: 330,15; t_R = 0,77 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 90



Síntesis de (2R,3R)-3-(dibencilamino)-1,1-difluoro-1-(fenilsulfonyl)heptan-2-ol y (2S,3R)-3-(dibencilamino)-1,1-difluoro-1-(fenilsulfonyl)heptan-2-ol (90a y 90b). Una solución del compuesto **86c** (235,6 mg, 0,798 mmol) y difluorometil fenil sulfona (153,3 mg, 0,80 mmol) en THF (5 ml) se agitó a -78 °C y después se añadió lentamente LHMDS 1,0 M en THF (1,60 ml, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C, y se calentó a ta antes de la inactivación con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml). La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 ml) y las dos capas se separaron. La fracción acuosa separada se extrajo de nuevo con EtOAc (15 ml x 2). Las fracciones orgánicas separadas se lavaron con agua (25 ml x 2) y salmuera (25 ml), después se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30 % en hexanos para proporcionar el compuesto **90a** como el primer isómero de elución, y el compuesto **90b** como el segundo isómero de elución.

Compuesto **90a**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₂F₂NO₃S: 488,21; observado: 488,20; t_R = 1,50 min en el Método A de LC/MS.

Compuesto **90b**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₂F₂NO₃S: 488,21; observado: 488,23; t_R = 1,52 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (3R)-3-(dibencilamino)-1,1-difluoroheptan-2-ol (90c). A una solución del compuesto **90a** (132,9 mg,

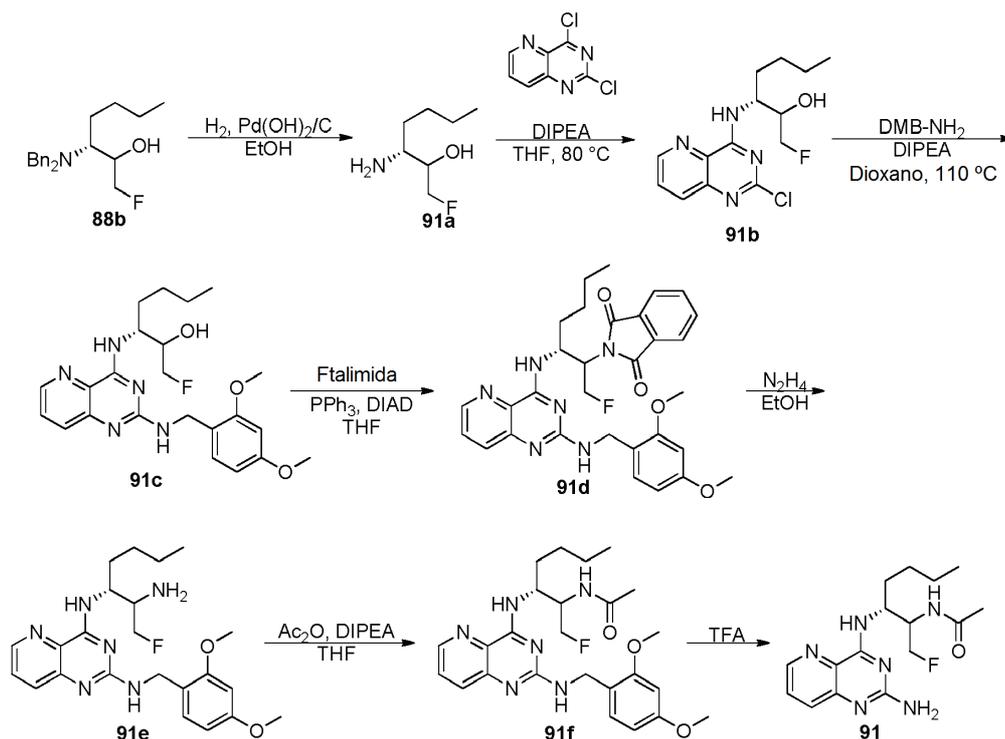
0,273 mmol) en metanol (2 ml) a -40 °C se le añadieron Na₂HPO₄ (236,3 mg, 1,664 mmol) y perlas de amalgama de sodio y mercurio al 5 % (646,1 mg, 1,41 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h en un baño frío, y después se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trató con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las dos capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (20 ml x 1), después se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30 % en hexanos para proporcionar el compuesto 90c. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₈F₂NO: 348,21; observado: 348,16; t_R = 1,26 min en el Método A de LC/MS.

10 **Síntesis de (3R)-3-amino-1,1-difluoroheptan-2-ol (90d).** A una solución del compuesto 90c (27,2 mg, 0,078 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (15,9 mg, 0,023 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (5 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto 90d. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₆F₂NO: 168,12; observado: 167,94; t_R = 0,49 min en el Método A de LC/MS.

15 **Síntesis de (3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1,1-difluoroheptan-2-ol (90e).** A una solución del compuesto 90d (12,4 mg, 0,074 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (11,8 mg, 0,059 mmol) en THF (1 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,222 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta, después se añadió más cantidad de THF (1 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,222 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,056 ml, 0,371 mmol), y la mezcla resultante calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (~20 ml), se lavó con agua (20 ml x 3) y salmuera (20 ml x 1), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para aislar el 90e impuro. Después, el material impuro se sometió a purificación por HPLC preparativa (columna, Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 80 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar el compuesto 90e LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₀F₂N₅O₃: 462,23; observado: 462,17; t_R = 1,00 min en el Método A de LC/MS.

20 **Síntesis de (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1,1-difluoroheptan-2-ol (90).** El compuesto 90e (16 mg, 34,67 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta. Después de 1 h, la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se trituró en metanol (1 ml x 3), se filtró, y se diluyó con agua (~6 ml). La mezcla se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto recogidas se concentraron al vacío, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3) y se secaron al vacío para obtener el compuesto 90 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, J = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 5,73 (td, J = 55,6, 4,9 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,54 - 1,31 (m, 4H), 1,00 - 0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,78, -129,57 (ddd, J = 289,8, 55,1,8,6 Hz), -132,42 (ddd, J = 290,1,56,0, 12,5 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₀F₂N₅O: 312,16; observado: 312,15; t_R = 0,74 min en el Método A de LC/MS.

40 **Ejemplo 91**



Síntesis de (3R)-3-amino-1-fluoroheptan-2-ol (91a). Una mezcla del compuesto **88b** (300,1 mg, 0,911 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (30,9 mg) en EtOH (5 ml) se agitó en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se filtró, y los sólidos se lavaron con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml x 2) para obtener el compuesto **91a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₇FNO: 150,13; observado: 149,95; t_R = 0,47 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (3R)-3-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (91b). Una solución de **91a** (133,7 mg, 0,896 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (201,6 mg, 1,008 mmol) en THF (6 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,48 ml, 2,756 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2,75 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-70 % en hexanos para obtener, después de la eliminación del disolvente al vacío, el compuesto **91b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculado para C₁₄H₁₉ClFN₄O: 313,12; observado: 313,14; t_R = 1,04 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (91c). A una solución del compuesto **91b** (233,6 mg, 0,747 mmol) en dioxano (7 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,64 ml, 3,674 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,45 ml, 2,995 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo en un baño a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (30 ml), y se lavó con agua (30 ml x 1). La fracción acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 1), y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-100 % en hexanos. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 80 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto recogidas se combinaron, se neutralizaron por una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml), se concentraron parcialmente al vacío para retirar acetonitrilo y después se extrajeron con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml), se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **91c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculado para C₂₃H₃₁FN₅O₃: 444,24; observado: 444,19; t_R = 0,97 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de 2-((3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-il)isoindolina-1,3-diona (91d). A una solución del compuesto **91c** (654 mg, 1,475 mmol), ftalimida (347,1 mg, 2,359 mmol) y trifetilfosfina (874,8 mg, 3,359 mmol) en THF (24 ml) a 0 °C se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,697 ml, 3,539 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Después de la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener, después de la eliminación de los productos volátiles al vacío, el compuesto **91d**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₄FN₆O₄: 573,26; observado: 573,20; t_R = 1,27 min en el Método A de LC/MS.

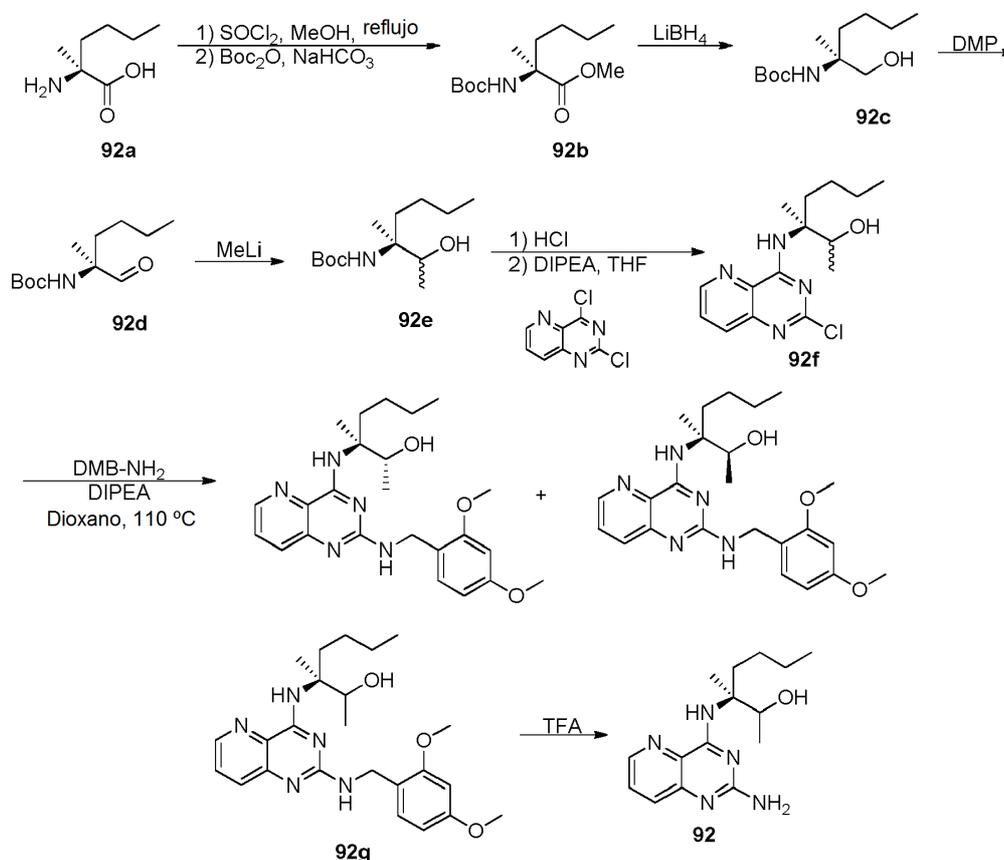
Síntesis de N⁴-((3R)-2-amino-1-fluoroheptan-3-il)-N²-(2,4-dimetoxibencil)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina

(91e). A una solución del compuesto **91d** (489,3 mg, 0,854 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,07 ml, 1,28 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h, los precipitados se retiraron por filtración y después el sólido se lavó con EtOH (15 ml). Los filtrados se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml x 2), se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto **91e**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂FN₆O₂: 443,26; observado: 443,20; t_R = 0,79 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de N-((3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-il)acetamida (91f). A una solución de **91e** (395,3 mg, 0,893 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,311 ml, 1,787 mmol) en THF (8 ml) se le añadió anhídrido acético (0,127 ml, 1,340 mmol), y la reacción se agitó durante 30 min a ta. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos, seguido de elución con metanol al 0-20 % en EtOAc. Las fracciones de producto recogidas se concentraron al vacío, y después se sometieron a purificación por HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para obtener, después de la eliminación de los productos volátiles al vacío, el compuesto **91f**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₄FN₆O₃: 485,27; observado: 485,23; t_R = 1,28 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de N-((3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-il)acetamida (91). El compuesto **91f** (50 mg, 0,103 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó a ta durante 11 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con metanol (1 ml x 3). Después de eliminar el material insoluble por filtración y diluir el filtrado con agua (3 ml), la solución resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron a presión reducida a sequedad, se co-evaporaron con metanol (x 3), y finalmente se secaron a alto vacío para proporcionar **91** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,67 (ddd, J = 4,3, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,69 (m, 2H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 4,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (dc, J = 21,7, 5,1 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,78 (td, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 1,48 - 1,24 (m, 4H), 0,90 (tt, J = 5,5, 2,3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₇FN₆O: 335,19; observado: 335,19; t_R = 0,82 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 92



35

Síntesis de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilhexanoato de (S)-metilo (92b). A una suspensión de ácido (S)-2-amino-2-metilhexanoico **92a** (2018,9 mg, 11,11 mmol, Asiba Pharmatech Inc.) en metanol (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,62 ml), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 41 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se co-evaporó con metanol (30 ml x 2). El residuo se trató con NaHCO₃ (4,6964 g, 55,90 mmol) en agua (30 ml) y metanol (5 ml) y se agitó a ta. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2932 mg, 13,43 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. Después, se añadió más cantidad de NaHCO₃ (1014,6 mg, 12,08 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1234,0 mg, 5,654 mmol) y la suspensión resultante se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), después se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos para obtener el compuesto **92b**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₄H₈]⁺ calculado para C₉H₁₈NO₄: 204,12; observado: 203,68; t_R = 1,24 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (1-hidroxi-2-metilhexan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (92c). A una solución agitada del compuesto **92b** (2515,4 mg, 9,699 mmol) en THF (20 ml) y metanol (2,8 ml) a 0 °C, se le añadió LiBH₄ 2,0 M en THF (9,7 ml, 19,4 mmol). La solución se agitó a ta durante 5 h, después se diluyó con agua (100 ml) a 0 °C, y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos para proporcionar el compuesto **92c** LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₄H₈]⁺ calculado para C₁₂H₂₆NO₃: 232,19; observado: 231,60; t_R = 1,07 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (2-metil-1-oxohexan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (92d). A una solución del compuesto **92c** (543,3 mg, 2,349 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1495,1 mg, 3,525 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml), y salmuera (50 ml). La fracción acuosa se extrajo de nuevo con DCM (30 ml x 2), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos para obtener el compuesto **92d**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₄H₈]⁺ calculado para C₈H₁₆NO₃: 174,11; observado: 174,76, t_R = 1,28 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de ((3S)-2-hidroxi-3-metilheptan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (92e). A una solución del compuesto **92d** (511,8 mg, 2,232 mmol) en éter dietílico (5 ml) enfriada en un baño de hielo-sal (-15 °C), se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de MeLi en éter dietílico (5,58 ml, 8,927 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos para proporcionar el compuesto **92e** en forma de una mezcla de dos diastereómeros. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₂₈NO₃: 246,21; observado: 245,63; t_R = 1,28 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (3S)-3-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (92f). El compuesto **92e** (347 mg, 1,414 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (3,1 ml) y se agitó a ta durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en THF (10,5 ml) se trató con 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (259,1 mg, 1,295 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,18 ml, 6,77 mmol) y se puso en un baño a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos para obtener el compuesto **92f**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₁ClN₄O: 309,15; observado: 309,12; t_R = 1,32 min en el Método A de LC/MS.

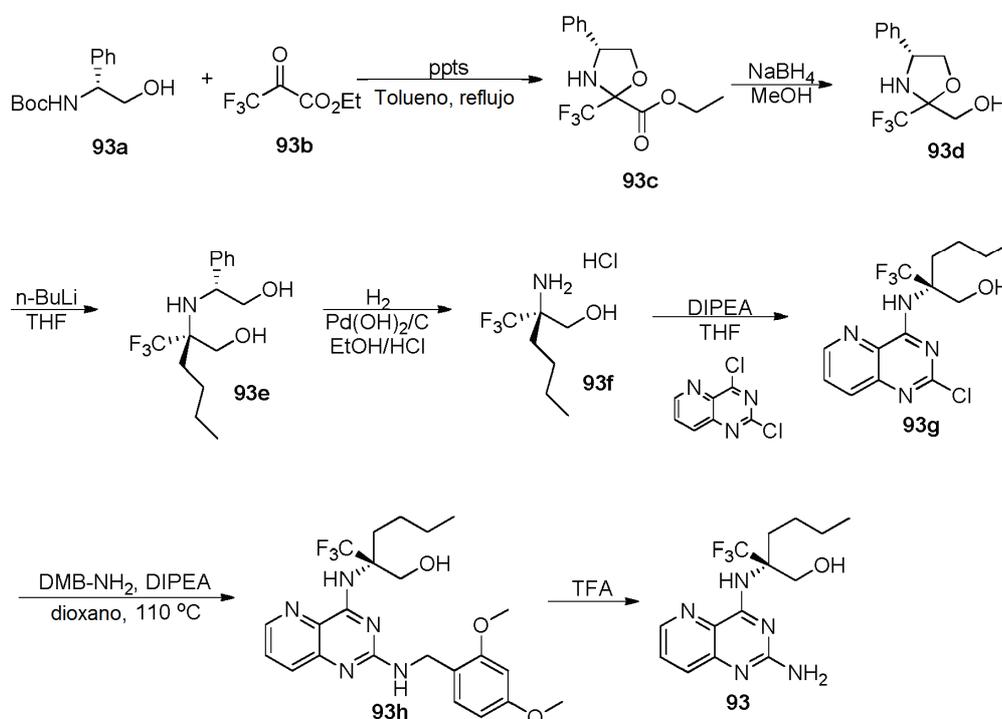
Síntesis de (2R,3S)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol y (2S,3S)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (92 g y 92h). A una solución del compuesto **92f** (331,8 mg, 1,074 mmol) en dioxano (11 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,561 ml, 3,223 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,807 ml, 5,372 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño a 110 °C durante 17 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos. Después, el producto recogido se concentró al vacío y se sometió de nuevo a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM para obtener una mezcla del compuesto **92 g** y **92h**. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se sometió a SFC quiral preparativa (SFC IC-5 um-4,6 x 100 mm, EtOH al 40 %-amoniaco) para obtener después de la eliminación de los volátiles al vacío el primer compuesto **92 g** elución, y el segundo compuesto **92h** de elución.

Compuesto **92 g**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,29 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,88 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,45 (ddd, J = 12,9, 9,7, 5,5 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35 - 1,22 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; observado: 440,18; t_R = 1,29 min en el Método A de LC/MS.

Compuesto **92h**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,29 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,97 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 1,59 (dt, $J = 13,9, 7,2$ Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (cd, $J = 7,2, 6,7, 4,0$ Hz, 4H), 1,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,97 - 0,90 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$: 440,27; observado: 440,18; $t_{\text{R}} = 1,28$ min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (3S)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (92). El compuesto **92 g** (74,1 mg, 0,169 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó a ta durante 0,75 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente a presión reducida a sequedad. El residuo se trituró con metanol ac. al 50 % y se filtró a través de un filtro de Celite-membrana. Después, el filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron al vacío, después se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **92** en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,61 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,36 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,30 (dt, $J = 16,4, 6,8$ Hz, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,46 - 1,29 (m, 4H), 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,97 - 0,85 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,60. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$: 290,20; observado: 290,14; $t_{\text{R}} = 0,82$ min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 93



Síntesis de 4-fenil-2-(trifluorometil)oxazolidina-2-carboxilato de (**4R**)-etilo (93c). Una solución de (*R*)-*N*-Boc-fenilglicinol **93a** (522,4 mg, 2,249 mmol, Combi-Blocks, Inc.), trifluoropiruvato de etilo **93b** (0,328 ml, 2,474 mmol, Oakwood Products), y *p*-toluenosulfonato de piridinio (113,1 mg, 0,450 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo-agua y se filtró a través de una capa de Celite. Después de concentrar el filtrado al vacío, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30 % en hexanos para obtener el compuesto **93c**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$: 290,10; observado: 289,84; $t_{\text{R}} = 1,21$ min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de ((4R)-4-fenil-2-(trifluorometil)oxazolidin-2-il)metanol (93d). A una solución del compuesto **93c** (384,9 mg, 1,331 mmol) en MeOH (6 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro sódico (50,3 mg, 1,331 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min antes de la inactivación con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml). Después de retirar el metanol a presión reducida, la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (25 ml x 2) y salmuera (25 ml), se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y después se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos para obtener el compuesto **93d**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$: 248,09; observado: 247,90; $t_{\text{R}} = 0,96$ min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-(trifluorometil)hexan-1-ol (93e). A una solución del compuesto **93d** (264,7 mg, 1,071 mmol) en THF (13 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en

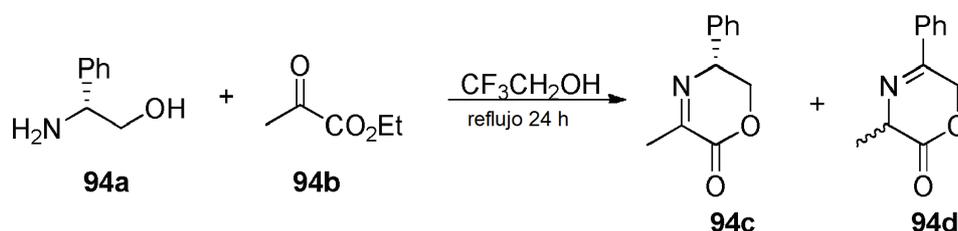
hexano, 1,713 ml, 4,283 mmol). La solución resultante se agitó en un baño frío durante 2 h antes de la inactivación con NH₄Cl acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y los extractos se lavaron con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml x 1). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos para obtener el compuesto **93e** LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₃F₃NO₂: 306,17; observado: 305,90, t_R = 1,13 min en el Método A de LC/MS.

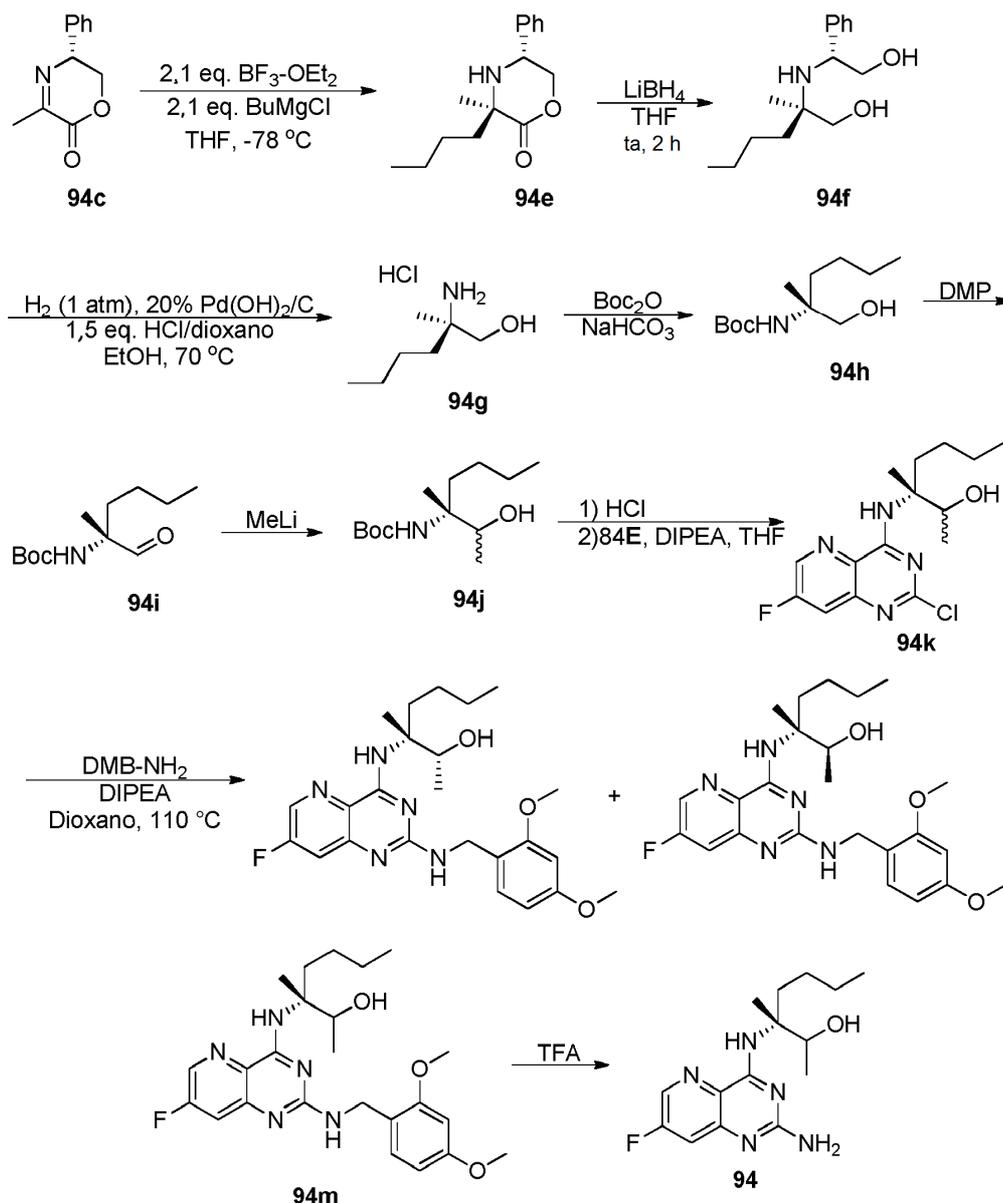
Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-(trifluorometil)hexan-1-ol (93f). A una solución del compuesto **93e** (146,5 mg, 0,480 mmol) en EtOH (1 ml) y HCl concentrado (0,3 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (67,4 mg) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H₂ durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y después los sólidos se aclararon con EtOH (25 ml). Los eluyentes se concentraron a presión reducida, se diluyeron con agua (20 ml) y después se extrajeron con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **93f** en forma de su sal HCl. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₅F₃NO: 186,11; observado: 185,95; t_R = 0,51 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)hexan-1-ol (93h). A una solución del compuesto **93f** (123,84 mg, 0,480 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (96,0 mg, 0,480 mmol) en THF (4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,251 ml, 1,439 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto **93g** (109,9 mg, 66 %). A una solución del compuesto **93g** (109,9 mg, 0,315 mmol) en dioxano (3,5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,165 ml, 0,945 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,237 ml, 1,576 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 110 °C durante 20 h, se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (30 ml x 3) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para dar un residuo que se sometió a purificación por HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 80 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar el compuesto **93h** LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₉F₃N₅O₃: 480,22; observado: 480,17; t_R = 0,96 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)hexan-1-ol (93). El compuesto **93h** (7,8 mg, 16,27 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se co-evaporó con metanol (5 ml x 3). El residuo se trituró con metanol ac. al 50 % y se filtró a través de un filtro de Celite-membrana. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **93** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,67 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 13,8, 11,0, 4,4 Hz, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -75,96 (s, 3F), -77,39(s, 3F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉F₃N₅O: 330,15; observado: 330,16; t_R = 0,76 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 94





5

Síntesis de (R)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (94c) y 3-metil-5-fenil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (94d). A una mezcla de (R)-(-)-2-fenilglicinol **94a**, (Sigma-Aldrich, 98 %, 99 % de e.e., 3,6296 g, 172,25 mmol) y tamices moleculares (86,03 g) en 2,2,2-trifluoroetanol (500 ml) se le añadió piruvato de etilo **94b** (19,2 ml, 172,29 mmol) y la mezcla resultante calentó a temperatura de reflujo. Después de 24 h, la mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de una capa de Celite, y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado de color naranja y los lavados de EtOAc se separaron en dos matraces y cada uno se concentró a presión reducida. Cada uno de los residuos resultantes se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos. Las fracciones de producto de las dos cromatografías se combinaron, se concentraron a presión reducida, y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **94c** así como el último compuesto de elución **94d**.

15

Compuesto **94c**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroforno-d) δ 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 4,85 (ddd, $J = 10,9, 4,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 11,6, 4,5$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 11,6, 10,9$ Hz, 1H), 2,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 190,09; observado: 189,92; $t_{\text{R}} = 0,88$ min en el Método A de LC/MS.

20

Compuesto **94d**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroforno-d) δ 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 5,47 (dd, $J = 16,0, 1,2$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 16,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,31 (cdd, $J = 7,1, 3,0, 1,1$ Hz, 1H), 1,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 190,09; observado: 189,94; $t_{\text{R}} = 0,83$ min en el Método A de LC/MS.

25

Síntesis de (3R,5R)-3-butil-3-metil-5-fenilmorfolin-2-ona (94e). Una solución del compuesto **94c** (14,84 g, 78,43 mmol) en THF (500 ml) se agitó en un baño a -78°C en una atmósfera de argón y se añadió lentamente trifluoruro

de boro-eterato de dietilo (20,5 ml, 161,11 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió lentamente una solución 2 M de cloruro de butilmagnesio 2,0 M en THF (83,0 ml) durante ~30 min y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 2 h antes de la adición de cloruro de amonio saturado (300 ml) seguido de calentamiento a ta. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (500 ml x 3), salmuera (300 ml), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. Después del residuo se disolvió en DCM (150 ml, calentamiento), el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un pequeño volumen, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos para proporcionar el compuesto 94e. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₂NO₂: 248,17; observado: 248,02; t_R = 1,07 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-metilhexan-1-ol (94f). A una solución agitada del compuesto 94e (14,01 g, 56,64 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió LiBH₄ 2,0 M en THF (57 ml, 114 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 h, se enfrió con un baño de hielo y se inactivó con agua (500 ml). El producto se extrajo con EtOAc (300 ml x 3) y los extractos se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener 94f LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₆NO₂: 252,20; observado: 252,05; t_R = 0,68 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de clorhidrato de (R)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (94g). A una mezcla del compuesto 94f (14,24 g, 56,65 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono (2,847 g) en EtOH (210 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (21,5 ml, 86,0 mmol). La mezcla resultante se purgó con gas H₂ (3 veces) y después se agitó en una atmósfera de H₂ a 70 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió más cantidad de Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono (0,71 g). La mezcla resultante se purgó con gas H₂ (3 veces) y después se agitó en una atmósfera de H₂ a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una capa de Celite y los sólidos se eliminados se lavaron con EtOH (50 ml). El filtrado y los lavados de EtOH se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se co-evaporó con DCM (100 ml x 3) y se secó al vacío para dar el compuesto 94g. El residuo se trituró con DCM (50 ml) y tolueno (50 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (50 ml x 1) y se secó al vacío a 40 °C durante 1 h, y a ta durante una noche para obtener el compuesto 94g en forma de su sal HCl. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₈NO: 132,14; observado: 131,90; t_R = 0,42 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (1-hidroxi-2-metilhexan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo (94h). A una solución de 94g (3,1403 g, 16,01 mmol) en metanol (7 ml) y agua (45 ml) se le añadieron bicarbonato sódico (4,05 g, 48,21 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O, 4,25 g, 19,47 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h y después se añadió más cantidad de bicarbonato sódico (0,68 g, 8,095 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,752 g, 8,028 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h y después se añadió más cantidad de bicarbonato sódico (0,808 g, 9,618 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,92 g, 8,797 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los extractos se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos para obtener el compuesto 94h LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₂₆NO₃: 232,19; observado: 231,65; t_R = 1,08 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (2-metil-1-oxohexan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo (94i). A una solución del compuesto 94h (446,7 mg, 1,931 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1230,6 mg, 2,901 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, y después el filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (30 ml) seguido de agua (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron de nuevo con DCM (30 ml), y después todas las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30 % en hexanos para obtener el compuesto 94i. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₄H₈]⁺ calculado para C₈H₁₆NO₃: 174,11; observado: 173,77; t_R = 1,17 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de ((3R)-2-hidroxi-3-metilheptan-3-il)carbamato de terc-butilo (94j). A una solución del compuesto 94i (322,4 mg, 1,406 mmol) en éter dietílico (5 ml) en un baño de hielo-NaCl se le añadió gota a gota MeLi 1,6 M en éter dietílico (3,6 ml, 5,76 mmol) durante 2 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Las dos fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (30 ml), se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y después se concentraron al vacío. Después, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos para obtener el compuesto 94j. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₂₈NO₃: 246,21; observado: 245,70; t_R = 1,14 min y t_R = 1,16 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (3R)-3-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (94k). El compuesto 94j (119,8 mg, 0,488 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después el residuo se trató con THF (10,5 ml) seguido de 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina 84E (110,9 mg, 0,508 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,067 mmol). La mezcla se calentó en un baño a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener el

compuesto **94k** en forma de una mezcla de dos diastereómeros (relación ~2:3). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,55 (dd, J = 2,6, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,29 (a, 1H), 3,97 (c, J = 6,1 Hz, 0,4H), 3,91 (c, J = 6,4 Hz, 0,6H), 2,09 (ddd, J = 13,8, 12,3, 4,4 Hz, 0,6H), 2,03 - 1,88 (m, 1H), 1,67 (dt, J = 14,2, 7,0 Hz, 0,4H), 1,51 (s, 1,2H), 1,43 (s, 1,8H), 1,49 - 1,136 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 1,8H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 1,2H), 0,99 - 0,91 (m, 1,2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 1,8H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -117,38 (t, J = 8,9 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₁ClFN₄O: 327,14; observado: 327,11; t_R = 1,23 min en el Método A de LC/MS.

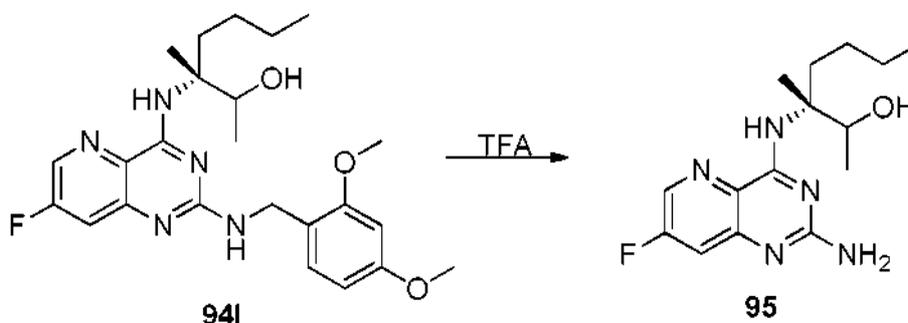
Síntesis de (2R,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol y (2S,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (94l y 94m). A una solución del compuesto **94k** (128,5 mg, 0,416 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,263 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,16 ml, 1,065 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño a 110 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (30 ml) y después se lavó con agua (30 ml x 2). Después, las fracciones acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc (30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener una mezcla de los compuestos **94l** y **94m**. El compuesto mixture se sometió adicionalmente a SFC quiral preparativa (SFC IC-5 um-4,6 x 100 mm, EtOH al 30 %-amoniaco, caudal = 3 ml/min) para obtener, el compuesto **94l**, de primera elución, y el compuesto **94m**, de segunda elución.

Compuesto **94l**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,0-3,7 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -121,41. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₃FN₅O₃: 458,26; observado: 458,17; t_R = 1,19 min en el Método A de LC/MS.

Compuesto **94m**: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,14 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,9-3,6 (m, 1H), 2,09 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -121,40. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₃FN₅O₃: 458,26; observado: 458,16; t_R = 1,22 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (94). El compuesto **94m** (9,0 mg, 20,5 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente a presión reducida a sequedad, y después el residuo se trituró con metanol ac. al 50 %, y se filtró a través de un filtro de Celite-membrana. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron al vacío para obtener el compuesto **94** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 2,29 (dt, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 16,0, 6,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,44 - 1,30 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,96 - 0,84 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,53 (s, 3F), -118,19 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₃FN₅O: 308,19; observado: 308,12; t_R = 1,46 min en el Método A de LC/MS.

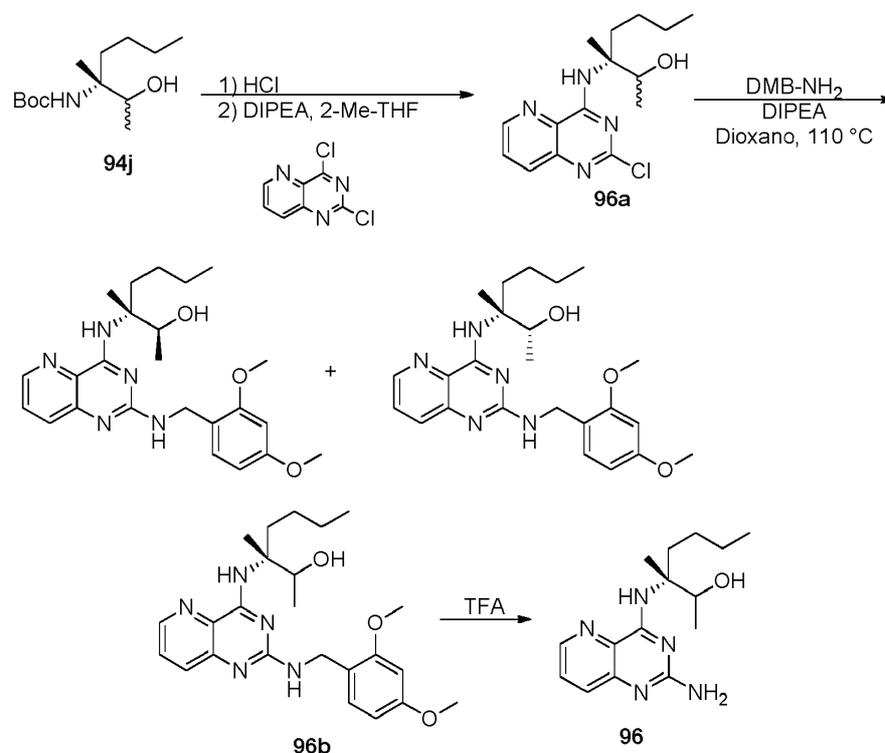
45 **Ejemplo 95**



Síntesis de (2R,3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (95). El compuesto **94l** (10,3 mg, 23,4 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después de la mezcla de reacción se concentró cuidadosamente a sequedad al vacío, el residuo se trituró con metanol ac. al 50 % y se filtró a través de un filtro de Celite-membrana. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron al vacío durante una noche para obtener el compuesto **95** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,5 (d, J

= 2,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,24 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 2,14 (ddd, J = 15,0, 11,3, 4,2 Hz, 1H), 2,04 (dc, J = 14,3, 5,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,39 - 1,24 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,52 (s, 3F), -118,31 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₃FN₅O: 308,19; observado: 308,12; t_R = 1,47 min en el Método A de LC/MS.

5

Ejemplo 96

10

Síntesis de (3R)-3-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (96a). El compuesto **94j** (195,7 mg, 0,798 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con 2-metiltetrahydrofurano (5 ml), 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (160 mg, 0,525 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,272 mmol) y se calentó con un baño a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener el compuesto 96a en forma de una mezcla de dos diastereómeros (relación ~2:3). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₂ClN₄O: 309,15; observado: 309,08; TR = 1,41 min en el Método A de LC/MS.

15

20

Síntesis de (2S,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol y (2R,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (96b y 96c). A una solución del compuesto **96a** (132,6 mg, 0,429 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,320 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,16 ml, 1,065 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 110 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 ml x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc (50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener una mezcla de los compuestos 96b y 96c. La mezcla se sometió adicionalmente a SFC quiral (SFC IC-5 um-4,6 x 100 mm, EtOH al 40 %-amoniaco, caudal = 3 ml/min) para obtener el compuesto 96b, de primera elución, y el compuesto **96c**, de segunda elución.

25

30

Compuesto **96b**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,28 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,3 (a, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,44 - 1,30 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98 - 0,89 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; observado: 440,25; TR = 0,99 min en el Método A de LC/MS.

35

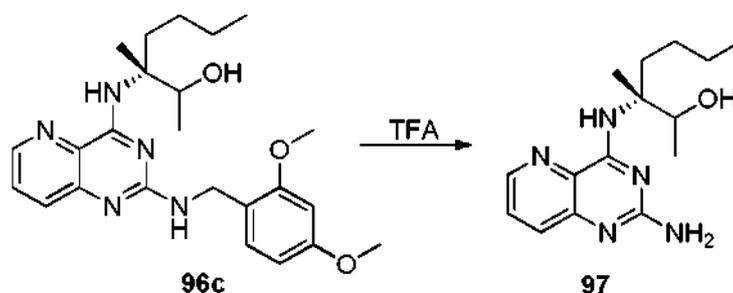
Compuesto **96c**: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,29 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,86 - 3,75 (m, 1H), 2,13 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35 - 1,15 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

40

LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; observado: 440,25; t_R = 1,00 min en el Método A de LC/MS.

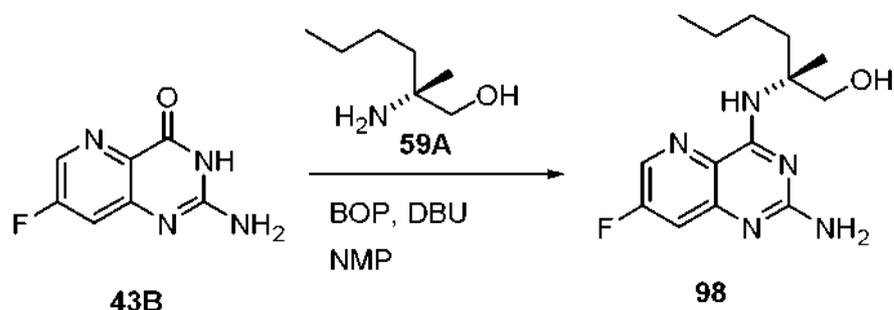
Síntesis de (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (96). El compuesto 96b (8,7 mg, 19,79 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a sequedad y después se co-evaporó con metanol (10 ml). El residuo resultante se disolvió en metanol (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después se concentró a presión reducida a sequedad y se co-evaporó con metanol (10 ml). El residuo se trituró con MeOH ac. al 50 % (10 ml) y se filtró a través de un filtro de Celite-membrana. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron al vacío, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto 96 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,61 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 2,30 (dt, J = 16,3, 6,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,43 - 1,30 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,98 - 0,85 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₄N₅O: 290,20; observado: 290,11; t_R = 0,74 min en el Método A de LC/MS.

Ejemplo 97



Síntesis de (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (97). El compuesto 96c (9,0 mg, 20,5 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente a presión reducida a sequedad y se co-evaporó con metanol (10 ml). El residuo se disolvió en metanol (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después se concentró a presión reducida a sequedad y después se co-evaporó con metanol (10 ml). El residuo resultante se trituró con metanol ac. al 50 % y se filtró a través de un filtro de Celite-membrana. Después, el filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto 97 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,61 (dd, J = 4,3, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 4,26 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 2,11 (dddd, J = 24,9, 19,8, 12,8, 7,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,40 - 1,24 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₄N₅O: 290,20; observado: 290,10; t_R = 0,74 min en el Método A de LC/MS.

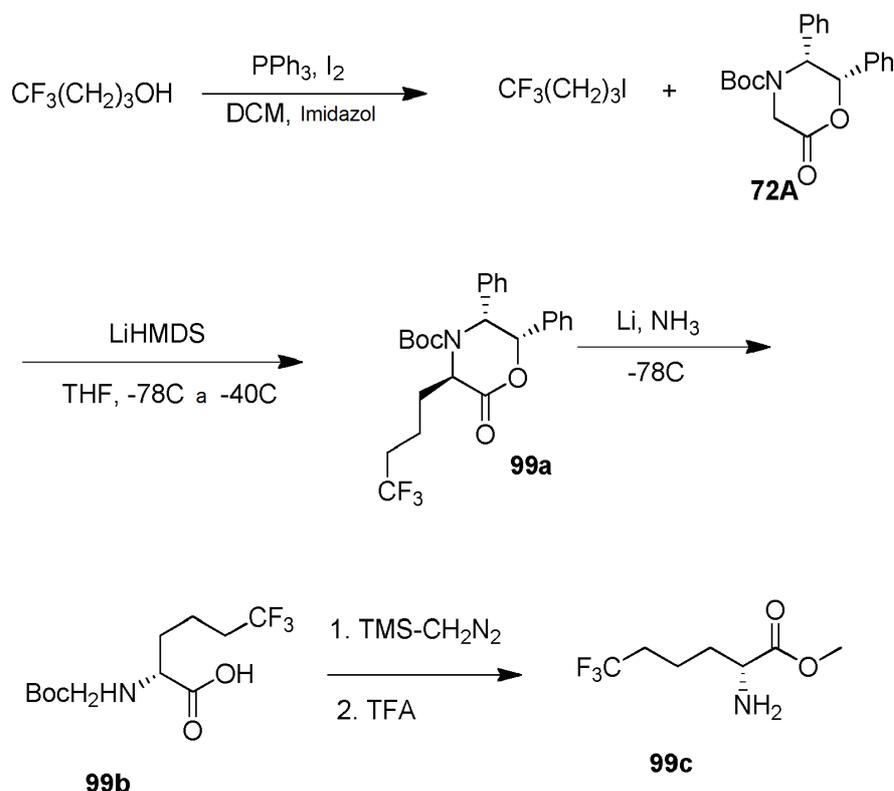
Ejemplo 98



Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (98). Se añadieron el Intermedio 43B (101 mg, 0,56 mmol) y (R)-α-Me-norleucinol 59A (109 mg, 0,83 mmol) a NMP (5,5 ml) seguido de reactivo BOP (0,36 g, 0,83 mmol) y DBU (0,25 ml, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, y después se diluyó con EtOH (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla resultante se sometió directamente a purificación por HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 80 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar, después de la recogida de fracciones de producto y la eliminación del disolvente al vacío, el compuesto 98 en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,55 (d, J = 2,4 Hz,

1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40 - 1,31 (m, 4H), 1,00 - 0,85 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,68, -118,20 (d, $J = 8,8$ Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$: 293,34; observado: 294,1; $t_{\text{R}} = 0,68$ min.

5

Ejemplo 99

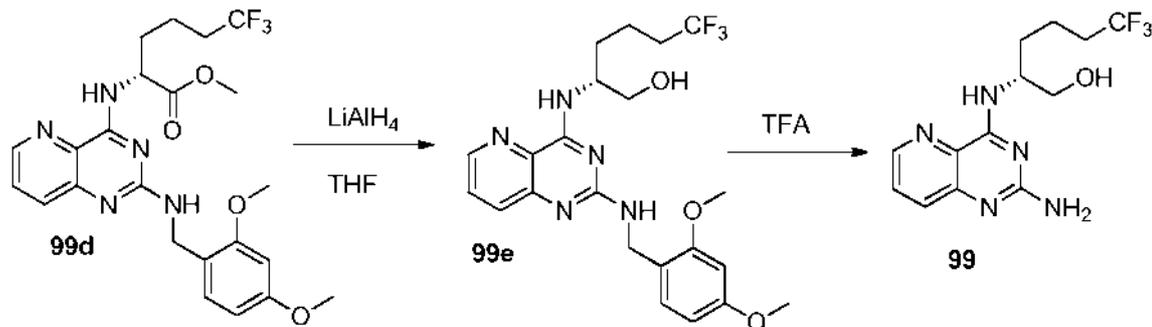
- 10 **Síntesis de 2-oxo-5,6-difenil-3-(4,4,4-trifluorobutil)morfolin-4-carboxilato de (3R,5R,6S)-terc-butilo (99a).** Se agitaron imidazol (1,75 g, 0,03 mol) y trifenilfosfina, 99+% (6,08 g, 0,02 mol) en DCM (100 ml) en una atmósfera de argón y se enfriaron a 0°C durante 10 minutos. Se añadió yodo (5,94 g, 0,02 mol) durante 5 minutos y la reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió lentamente una solución de 4,4,4-trifluoro-1-butanol, 97 % (2,48 ml, 0,02 mol). La reacción se agitó y se dejó calentar a ta. Después de 16 h, se añadió pentano (200 ml) y los sólidos resultantes se eliminaron por filtración. El disolvente se eliminó parcialmente a presión reducida, y después se añadió más cantidad de pentano frío (50 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y el eluyente se concentró a presión reducida para proporcionar 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano.

- 20 6-oxo-2,3-difenilmorfolin-4-carboxilato de (2S,3R)-terc-butilo, **72A** (1 g, 2,83 mmol) y 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano (2,02 g, 8,49 mmol) se disolvieron en THF (24 ml) y HMPA (2,5 ml), y después la mezcla se enfrió a -78°C en una atmósfera de argón. Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M (THF 1,0 M en THF , 4,24 ml) y la reacción se transfirió a un baño a -40°C . El baño frío se recargó con hielo seco y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante una noche. La reacción se interrumpió con EtOAc (25 ml) y se vertió en una mezcla de EtOAc (100 ml) y una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos- EtOAc para proporcionar 2-oxo-5,6-difenil-3-(4,4,4-trifluorobutil)morfolin-4-carboxilato de (3R,5R,6S)-terc-butilo **99a**.

- 30 **Síntesis de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohexanoico (99b).** Se enfrió litio (granular), (157,24 mg, 22,65 mmol) en un baño a -40°C . Se condensó lentamente gas amoniaco a través de un dedo frío en la reacción durante 15-20 minutos. Después de 20 minutos más, se añadió 2-oxo-5,6-difenil-3-(4,4,4-trifluorobutil)morfolin-4-carboxilato de (3R,5R,6S)-terc-butilo, **99a** (700 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml) y EtOH (0,5 ml). La reacción se dejó calentar a ta, y el amoniaco líquido se dejó evaporar con agitación durante una noche. El residuo resultante se trató con THF (50 ml) y agua (50 ml) y se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. Se añadió una solución ac. saturada de cloruro de amonio (50 ml) seguido de NaOH 1 N para ajustar el pH a básico. La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico (100 ml), y después la capa acuosa se ajustó a pH con HCl 1 N a $\sim\text{pH}$ 4. Después, la capa ac. se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Después, los productos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se

concentraron a presión reducida para proporcionar **99b**.

Síntesis de 2-amino-6,6,6-trifluorohexanoato de (R)-metilo (99c). El compuesto **99b** (230 mg, 0,81 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y MeOH (1 ml). Se añadió gota a gota una solución 2 M de (Trimetilsilil) Diazometano, solución 2 M en hexanos (0,6 ml, 1,2 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 20 minutos y después se añadieron 2 gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se trató con DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con DCM (20 ml x 2) para proporcionar **99c** en forma de su sal TFA.

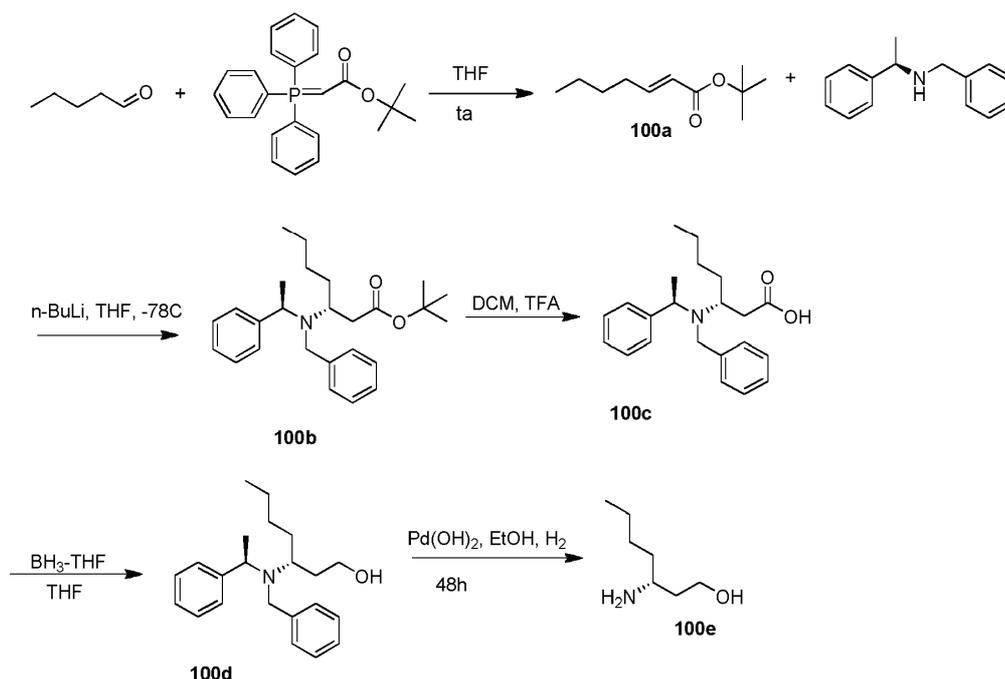


Síntesis de 2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6,6,6-trifluorohexanoato de (R)-metilo (99d). **99d** se sintetizó de una manera similar al compuesto **63B**, reemplazando en su lugar **63A** con sal TFA de 2-amino-6,6,6-trifluorohexanoato de (R)-metilo **99c** (100 mg, 0,75 mmol), para obtener **99d**. MS (m/z) 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,95$ min.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6,6,6-trifluorohexan-1-ol (99e). El compuesto **99d** (100 mg, 0,2 mmol) se trató con THF (15 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón. A esta solución se le añadió LiAlH_4 1 M en THF (0,61 ml, 0,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Después de que se completara, la reacción se diluyó en EtOAc/H₂O y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Después, los productos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio ac. (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **99e**. LCMS (m/z) 466,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 1,14$ min

Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6,6,6-trifluorohexan-1-ol (99). El compuesto **99e** (75 mg, 0,16 mmol) se disolvió en TFA (5 ml) y se dejó agitar durante 1 h. El TFA se retiró a presión reducida y se añadió MeOH (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se filtró. El eluyente se retiró al vacío y el residuo se trató con MeOH (10 ml). La mezcla se agitó durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con MeOH (10 ml, x 3) y el residuo resultante se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto **99** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,65 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,56 (ddt, $J = 10,9, 5,5, 3,1$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,40 - 2,07 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,66 (dddd, $J = 19,0, 16,1, 8,7, 5,9$ Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ - 68,49 (t, $J = 11,0$ Hz), -77,91. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para C₁₃H₁₆F₃N₅O: 315,29; observado: 316,2; $t_R = 0,82$ min.

Ejemplo 100



Síntesis de hept-2-enoato de (E)-terc-butilo (100a). A una solución de valeraldehído (2,82 ml, 26,57 mmol) en THF (50 ml) se le añadió (terc-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (10 g, 26,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. Después, los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo se suspendió en éter dietílico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para dar 100a. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,85 (dt, J = 15,5, 7,0 Hz, 1H), 5,73 (dt, J = 15,6, 1,6 Hz, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,52 - 1,25 (m, 13H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

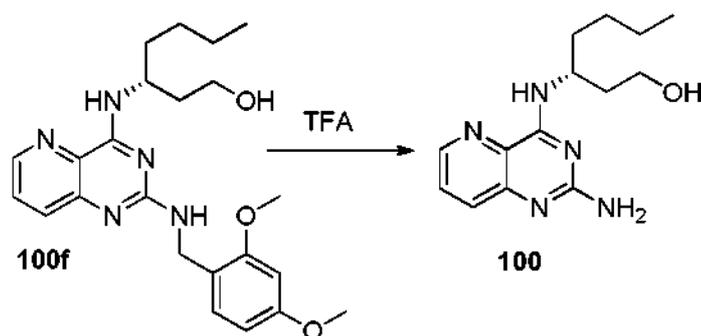
Síntesis de 3-(bencil((S)-1-feniletíl)amino)heptanoato de (R)-terc-butilo (100b). Se añadió Butil litio 2,5 M (2,5 M en Hexanos, 14,33 ml) a una solución agitada de (R)-(+)-N-bencil-alfa-metilbencilamina (7,99 ml, 38,2 mmol) en THF (100 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después se añadió lentamente 100a (4,4 g, 23,88 mmol) en THF (50 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h, se inactivó con una solución ac. sat. de NH₄Cl (100 ml) y se dejó calentar a ta. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (100 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar 100b. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,36 - 7,10 (m, 8H), 3,87 - 3,73 (m, 2H), 3,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,24 (tt, J = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 14,4, 3,6 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 14,4, 9,4 Hz, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 3H), 1,38 (s, 8H), 1,33 - 1,12 (m, 7H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Síntesis de ácido (R)-3-(bencil((S)-1-feniletíl)amino)heptanoico (100c).

Se disolvió 3-(bencil((S)-1-feniletíl)amino)heptanoato de (R)-terc-butilo 100b (6,4 g, 16,18 mmol) en DCM (40 ml) y se trató con TFA (20 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 24 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar 100c. LCMS (m/z) 340,0 [M+H]⁺. t_R = 0,94 min

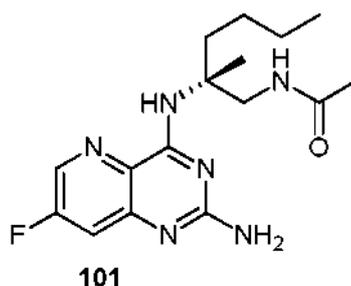
Síntesis de (R)-3-(bencil((S)-1-feniletíl)amino)heptan-1-ol (100d). Se disolvió ácido (R)-3-(bencil((S)-1-feniletíl)amino)heptanoico 100c (5,5 g, 16,2 mmol) en THF (100 ml) en una atmósfera de argón, y se añadió lentamente borano-tetrahidrofurano 1 M en THF (64,81 ml, 64,81 mmol). La reacción se dejó en agitación durante varias horas a ta. Se añadió lentamente MeOH para interrumpir la reacción y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos más. Se añadió una solución de HCl ~2 N (ac.) (14 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido material se suspendió en DCM (100 ml) y se filtró. La torta de filtro se aclaró con DCM (25 ml). Las aguas madre se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo claro que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM-MeOH para proporcionar 100d. MS (m/z) 326,1 [M+H]⁺; t_R = 0,82 min

Síntesis de (R)-3-aminoheptan-1-ol (100e). Se trató (R)-3-(bencil((S)-1-feniletíl)amino)heptan-1-ol 100d (0,78 g, 2,4 mmol) con EtOH (25 ml) y Pd(OH)₂ al 20 %/C (300 mg, 0,43 mmol). El recipiente de reacción se purgó 3 veces con gas H₂ y después se dejó agitar durante 2 días en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar 100e. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 3,90 - 3,68 (m, 2H), 3,39 - 3,27 (m, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,57 (m, 3H), 1,39 (h, J = 4,5, 4,0 Hz, 4H), 1,03 - 0,86 (m, 3H).



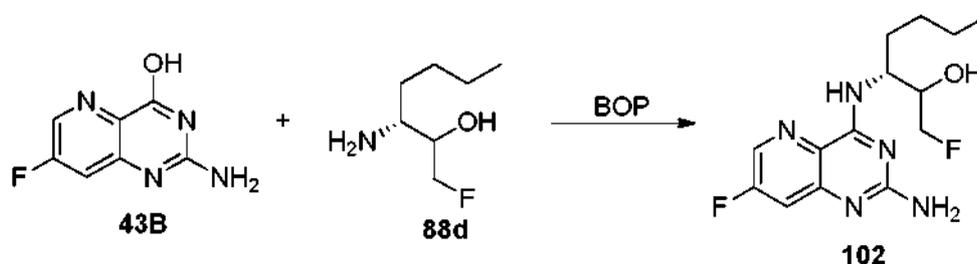
5 **Síntesis de (R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol (100).** Se hizo reaccionar 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) con **100e** (65,6 mg, 0,5 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (150,21 μ l, 1 mmol) como se ha descrito para la síntesis de **59B** a partir de **59A**, para preparar **100f**. Después, el compuesto **100f** se sometió a TFA (3 ml) durante 1 h como se describe en la preparación del compuesto **59** a partir de **59B** para proporcionar, **100** en forma de su sal TFA. MS (m/z) 276,1 [M+H]⁺; t_R = 0,64 min; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,63 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,64 (tt, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 2H), 1,46 - 1,29 (m, 4H), 0,97 - 0,82 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,56.

Ejemplo 101



15 **Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamida (101).** El compuesto **101** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **84**, usando 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina **84E** (30 mg, 0,14 mmol) y reaccionando secuencialmente con clorhidrato de (R)-N-(2-amino-2-metilhexil)acetamida **61E** (28,72 mg, 0,14 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (82,69 μ l, 0,55 mmol). Después, el producto resultante se sometió a tratamiento con TFA como se ha descrito en la preparación de **84** a partir de **84G**, para proporcionar **101** en forma de su sal TFA. MS (m/z) 335,2 [M+H]⁺; t_R = 0,64 min; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,54 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,51 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,45 - 1,27 (m, 4H), 0,99 - 0,80 (m, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -78,04, -118,27 (d, J = 8,8 Hz).

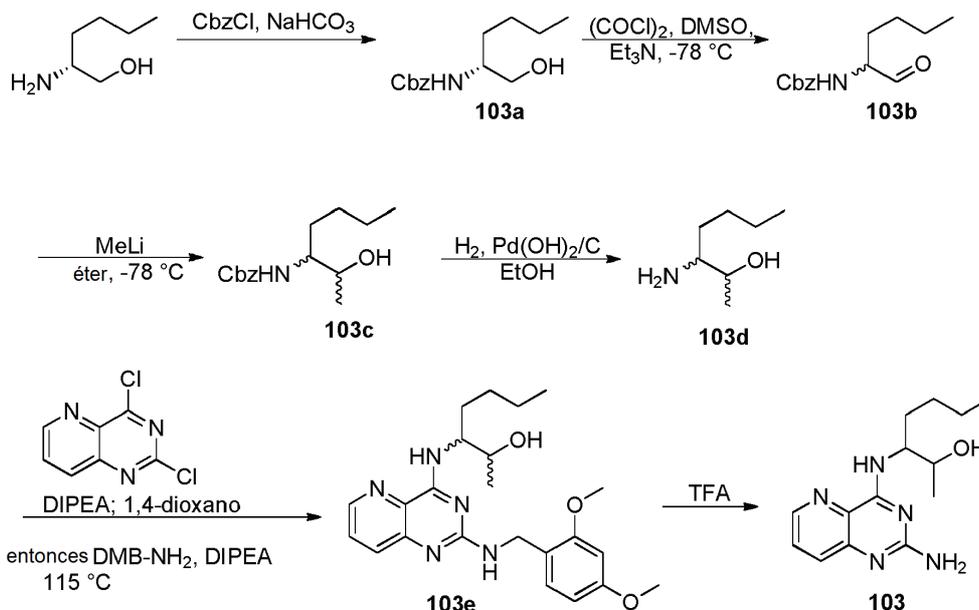
Ejemplo 102



30 **Síntesis de (3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (102).** Una solución del compuesto **43B** (131,5 mg, 0,730 mmol), el compuesto **88d** (212,2 mg, 1,415 mmol) y BOP (392,7 mg, 0,888 mmol) en DMF (7 ml) se agitó a ta según se añadió DBU (0,33 ml, 2,209 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 17,5 h, se diluyó con agua (7 ml), y después la mezcla se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) y las fracciones de producto se combinaron, se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se sometió de nuevo a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente), y las fracciones de producto

combinadas se concentraron a presión reducida, se coevaporaron con metanol (10 ml x 4), y se secaron para obtener el compuesto **102** en forma de su sal TFA. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,67 (d, $J = 9,6$ Hz, 0H), 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 4,03 (dddd, $J = 16,5, 6,0, 4,9, 3,2$ Hz, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,49 - 1,28 (m, 4H), 0,98 - 0,83 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,71, -117,85 (d, $J = 8,3$ Hz), -231,37 (td, $J = 47,3, 16,5$ Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$: 312,16; observado: 312,16; $t_{\text{R}} = 0,70$ min.

Ejemplo 103



10

15

20

Síntesis de (1-hidroxihexan-2-il)carbamato de (*R*)-bencilo (103a). Una solución de (*R*)-2-aminohexan-1-ol (1,853 g, 15,81 mmol) y bicarbonato sódico (1961,6 mg, 31,63 mmol) en agua (80 ml) se agitó a ta y se añadió cloroformiato de bencilo (2,7 ml, 95 % de pureza, 18,98 mmol). Después de agitar durante 1 h a ta, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 1,80 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener 103a. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,44 - 7,18 (m, 5H), 6,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 0H), 5,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 3,57 (dt, $J = 11,1, 5,4$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,58 (dc, $J = 14,0, 8,4, 6,4$ Hz, 1H), 1,35 (dc, $J = 14,3, 7,4, 6,4$ Hz, 5H), 0,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 252,16; observado: 251,80; $t_{\text{R}} = 0,90$ min.

25

30

Síntesis de (1-oxohexan-2-il)carbamato de bencilo (103b). A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,125 ml, 1,432 mmol) en DCM (10 ml) enfriado con un baño de -78 °C se le añadió DMSO (0,203 ml, 2,865 mmol) en DCM (2 ml) durante 8 min. Después de 15 min, se añadió una solución del compuesto **103a** (300 mg, 1,194 mmol) en DCM (4 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. y después se añadió trietilamina (0,832 ml, 5,968 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla resultante se dejó calentar a ta, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (30 ml x 3) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos para obtener **103b**. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,41 (d, $J = 80,7$ Hz, 0H), 7,51 - 7,06 (m, 5H), 5,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 4,43 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 9,8, 5,1$ Hz, 1H), 1,65 (dd, $J = 11,3, 6,7$ Hz, 1H), 1,46 - 1,20 (m, 5H), 0,90 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 250,14; observado: 249,83; $t_{\text{R}} = 0,93$ min.

35

40

Síntesis de (2-hidroxiheptan-3-il)carbamato de bencilo (103c). A una solución del compuesto **103b** (277,0 mg, 1,111 mmol) disuelto en éter dietílico (10 ml) y enfriado a -78 °C se le añadió gota a gota metil litio 1,57 M en éter dietílico (1,557 ml, 2,444 mmol). Después de 10 min, se añadió cloruro de amonio saturado (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 45 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos para obtener el compuesto **103c** en forma de una mezcla de 4 diastereómeros. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,44 - 7,19 (m, 5H), 5,08 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 3,83 - 3,57 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 1,76 - 1,41 (m, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 6H), 1,12 (dd, $J = 9,4, 6,4$ Hz, 3H), 0,90 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 266,18; observado: 265,81; $t_{\text{R}} = 0,93$ min.

45

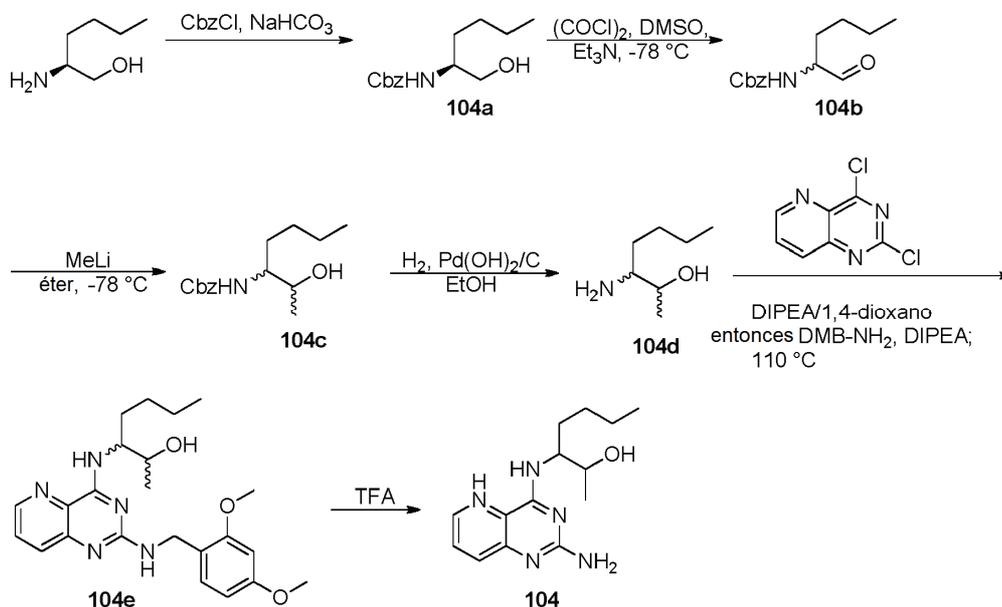
Síntesis de 3-aminoheptan-2-ol (103d). El compuesto **103c** (59,6 mg, 0,225 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % sobre carbono (15,2 mg) se disolvieron en EtOH (2 ml) y se agitaron en una atmósfera de H_2 . Después de 2 h, la mezcla

de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el sólido eliminado se lavó con EtOH (10 ml). El filtrado y el lavado se concentraron a presión reducida y el compuesto en bruto, **103d**, se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₈NO: 132,14; observado: 131,91; t_R = 0,37 min.

5 **Síntesis de 3-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (103e).** A una solución del compuesto **103d** (29,5 mg, 0,225 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (37,4 mg, 0,187 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,281 mmol). Después de 20 min, se añadió más cantidad de N,N-diisopropil-etilamina (0,080 ml, 0,449 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,10 ml, 0,674 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un baño a 115 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (25 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml x 2), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y después se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener el compuesto 103e. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,31 (dt, J = 4,3, 1,0 Hz, 0,85H), 8,05 (s, 0,15H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,48 - 6,38 (m, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 2H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,83 (dos s, 3H), 3,76 (dos s, 3H), 3,35 (s, 1H), 1,90 - 1,52 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 1,16 (m, 3H), 0,97 - 0,78 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₄N₅O₃: 426,25; observado: 426,17; t_R = 1,00 min.

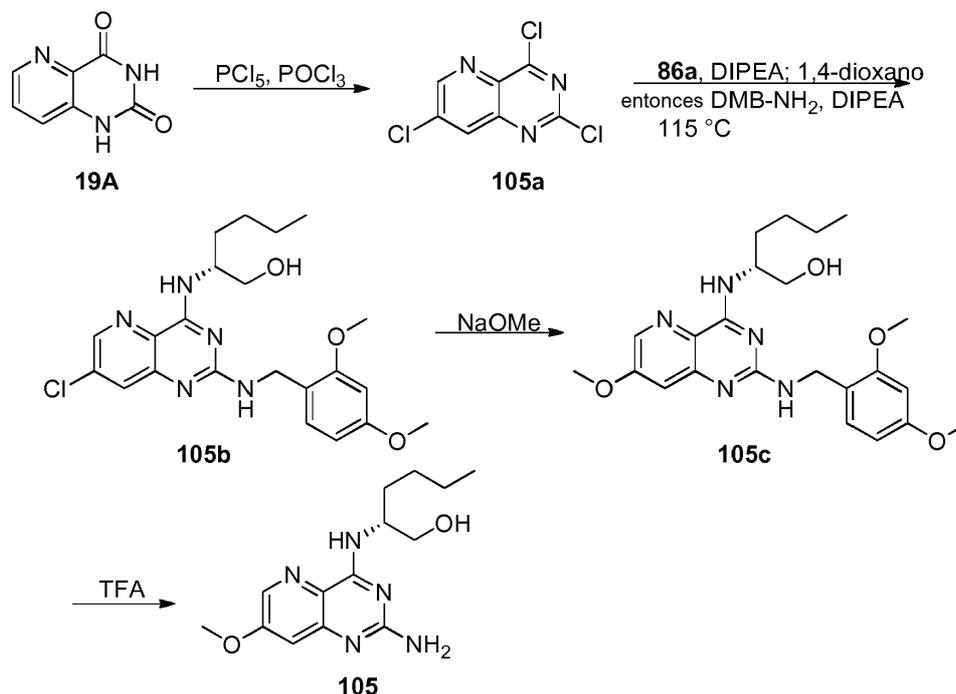
20 **Síntesis de 3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (103).** El compuesto **103e** (17,4 mg, 40,9 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se co-evaporó con MeOH (10 ml). El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. a ta y después se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se disolvió en DMF-agua (1:1,5 ml) y se filtró a través de Celite/filtro de membrana. El filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron a presión reducida, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron a alto vacío para obtener el compuesto 103 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (dt, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,5, 4,4, 1,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,99 (tc, J = 6,5, 3,5 Hz, 0,5H), 3,94 (dd, J = 6,6, 5,5 Hz, 0,5H), 1,95 - 1,82 (m, 0,5H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 0,5H), 1,48 - 1,25 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 0,89 (dos d, J = 6,9, Hz cada vez, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; observado: 276,15; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 104



35 **Síntesis de (1-hidroxihexan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (104a).** A una mezcla de (S)-2-aminohexan-1-ol (504,4 mg, 4,30 mmol) y bicarbonato sódico (533,9 mg, 8,61 mmol) en agua (20 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (0,74 ml, 95 % de pureza, 5,17 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a ta durante una noche. El sólido se disolvió con EtOAc (75 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener sólidos de color blanco. Los sólidos se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener el compuesto **104a**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,42 - 7,22 (m, 5H), 5,07 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,34 (td, J = 15,4, 11,8, 7,3 Hz, 6H), 0,91 (t, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂NO₃: 252,16; observado: 251,78; t_R = 0,88 min.

- 5 **Síntesis de (1-oxohexan-2-il)carbamato de bencilo (104b).** A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,052 ml, 0,602 mmol) en DCM (1,5 ml) a -78 °C se le añadió DMSO (0,086 ml, 1,205 mmol) en DCM (2 ml) durante 8 min. Después de 15 min, se añadió una solución del compuesto **104a** (108,1 mg, 0,430 mmol) en DCM (1,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. y después se añadió trietilamina (0,174 ml, 1,248 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 45 min. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua (30 ml x 3) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener la mezcla **104b**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₀NO₃: 250,14; observado: 249,79; t_R = 0,91 min.
- 10 **Síntesis de (2-hidroxiheptan-3-il)carbamato de bencilo (104c).** A una solución del compuesto **104b** (107,3 mg, 0,430 mmol), disuelta en éter dietílico (4 ml) y enfriada a -78 °C, se le añadió gota a gota metil litio 1,57 M en éter dietílico (0,685 ml, 1,076 mmol). Después de 10 min, se añadió cloruro de amonio ac. saturado (7 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 45 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos para obtener el compuesto **104c** en forma de una mezcla de 4 diastereómeros. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,42 - 7,20 (m, 5H), 6,63 (dd, J = 102,5, 9,6 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,80 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 1,75 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 5H), 1,12 (dd, J = 9,3, 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 3,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₄NO₃: 266,18; observado: 265,81; t_R = 1,06 min.
- 20 **Síntesis de 3-aminoheptan-2-ol (104d).** El compuesto **104c** (71,68 mg, 0,270 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono (19 mg) se disolvieron en EtOH (2 ml) y se agitaron en una atmósfera de H₂. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el sólido eliminado se lavó con EtOH (5 ml). El filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida para proporcionar **104d** que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₈NO: 132,14; observado: 131,91; t_R = 0,51 min.
- 30 **Síntesis de 3-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (104e).** A una solución del compuesto **104d** (35,45 mg, 0,270 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (5,02 mg, 0,225 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,338 mmol). Después de 20 min se añadió más cantidad de N,N-diisopropiletilamina (0,096 ml, 0,540 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,120 ml, 0,811 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un baño a 115 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (30 ml), y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (30 ml x 2) y salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener el compuesto
- 35 **104e**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,31 (ddd, J = 4,2, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 1H), 6,60 - 6,37 (m, 2H), 4,84 (s, 3H), 4,54 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 3,83 (d, J = 10,3 Hz, 3H), 3,79 - 3,73 (m, 3H), 1,88 - 1,52 (m, 2H), 1,46 - 1,28 (m, 4H), 1,23 - 1,12 (m, 3H), 0,86 (td, J = 7,0, 2,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₄N₅O₃: 426,25; observado: 426,19; t_R = 0,97 min.
- 40 **Síntesis de 3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (104).** El compuesto **104e** (27,3 mg, 64,2 umol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se co-evaporó con MeOH (10 ml). El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta, y después se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se trató con DMF-agua (1:1,5 ml). El material insoluble se retiró por filtración a través de Celite/filtro de membrana, y el filtrado se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones se combinaron, se concentraron a presión reducida, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron al vacío durante una noche para obtener 104 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (dt, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,5, 4,4, 1,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 0,5H), 4,37 (m, 1H), 4,00 (m, 0,5H), 3,97 - 3,88 (m, 0,5H), 1,88 (m, 0,5H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 0,5H), 1,48 - 1,25 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 0,89 (dos t, J = 6,8 Hz cada uno, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; observado: 276,15; t_R = 0,68 min.
- 50

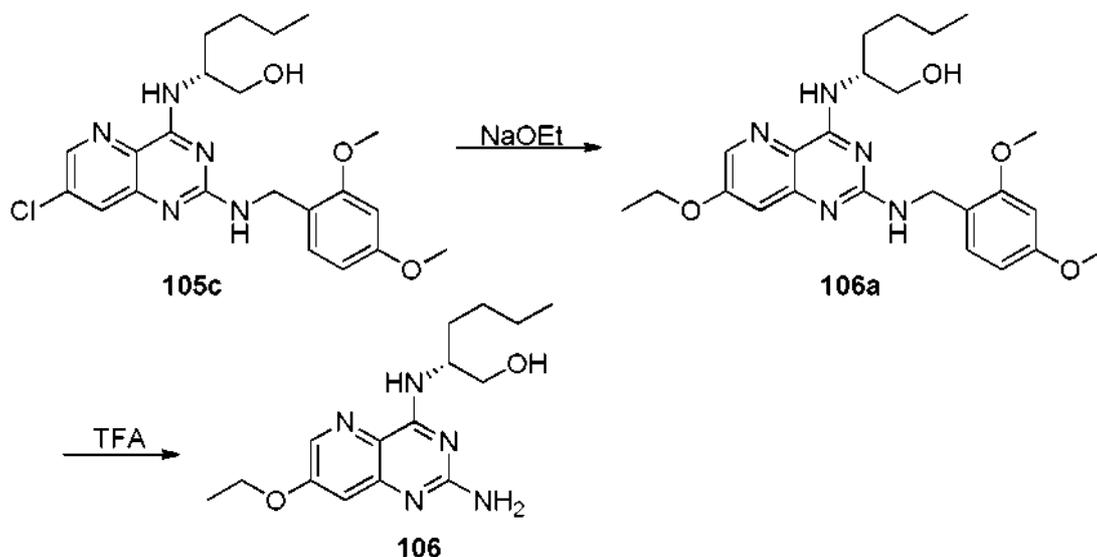
Ejemplo 105

- 5 **Síntesis de 2,4,7-tricloropirido[3,2-*d*]pirimidina (105a).** Una mezcla de pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona **19A** (suministrada por Astatech, Inc., 2,00 g, 12,26 mmol), pentacloruro de fósforo (15,32 g, 73,56 mmol) y oxiclورو de fósforo (22,86 ml, 245,20 mmol) en un tubo de reacción de pared gruesa sellado, se agitó a 160 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 ml). La solución orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos para obtener el compuesto **105a**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroforno-*d*) δ 9,02 (d, J = 2,2 Hz, 21H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 21H). LCMS-ESI⁺ (m/z): t_R = 0,86 min.

- 15 **Síntesis de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (105b).** A una solución del compuesto **105a** (336 mg, 1,066 mmol) y (R)-2-aminohexan-1-ol **86a** (137,5 mg, 1,173 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,292 mmol). La mezcla se agitó durante 40 min y después se añadió más cantidad de *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,132 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,473 ml, 3,198 mmol). La mezcla resultante se calentó a 115 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para obtener el compuesto 105b. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₉ClN₅O₃: 446,20; observado: 446,23, t_R = 0,80 min.

- 25 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metoxipirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (105c).** A una solución del compuesto **105b** (50 mg, 0,113 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió metóxido sódico (25 % en peso, 0,064 ml, 0,280 mmol) en un vial para microondas. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 45 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y metóxido sódico (25 % en peso, 0,2 ml, 0,874 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto 105c. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂N₅O₄: 442,25; observado: 442,23; t_R = 0,82 min.

- 35 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-metoxipirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (105).** El compuesto **105c** se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se co-evaporó con MeOH (10 ml). El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 5 % - acetonitrilo ac. al 50 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se concentraron al vacío, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron al vacío para obtener el compuesto 105 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,77 - 3,60 (m, 3H), 1,72 (dtd, J = 14,7, 8,5, 8,0, 5,4 Hz, 2H), 1,51 - 1,22 (m, 5H), 1,00 - 0,80 (m, 4H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,51. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂N₅O₂: 292,18; observado: 292,19; t_R = 0,45 min.

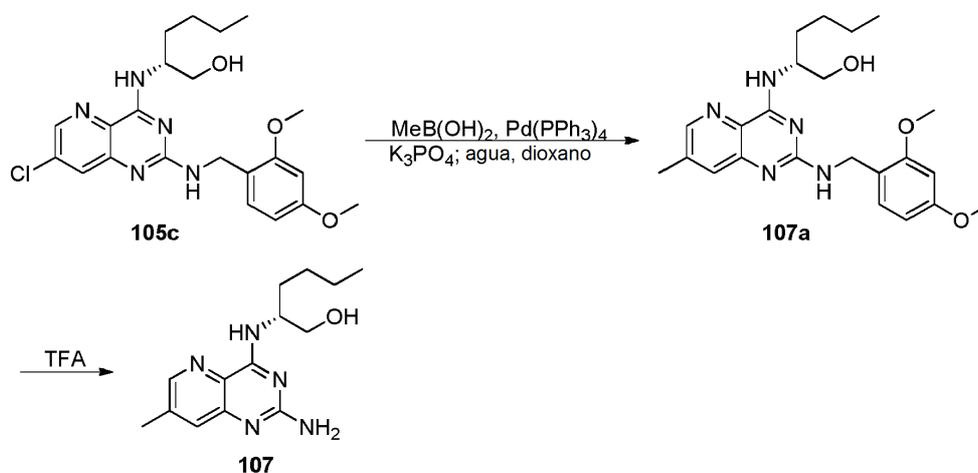
Ejemplo 106

- 5 **Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-etoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (106a).** A una solución del compuesto **105c** (40 mg, 0,090 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió etóxido sódico (21 % en peso, 0,335 ml, 0,897 mmol) en un vial para microondas. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 45 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después el residuo se disolvió en agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó sobre
- 10 MgSO_4 , se filtró y después se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto **106a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_4$: 456,26; observado: 456,23; $t_R = 0,76$ min.

- Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-etoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (106).** El compuesto **106a** se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se co-evaporó con MeOH (10 ml). El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 10 min y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 5 % - acetonitrilo ac. al 50 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se concentraron al vacío, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y después se secaron a alto vacío para obtener el compuesto **106** en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,02 (c, J = 7,0 Hz, 3H), 3,55 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 1,30 - 1,15 (m, 4H), 0,91 - 0,63 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,50. LCMS- ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$: 306,19; observado: 306,20; $t_R = 0,51$ min.

Ejemplo 107

25

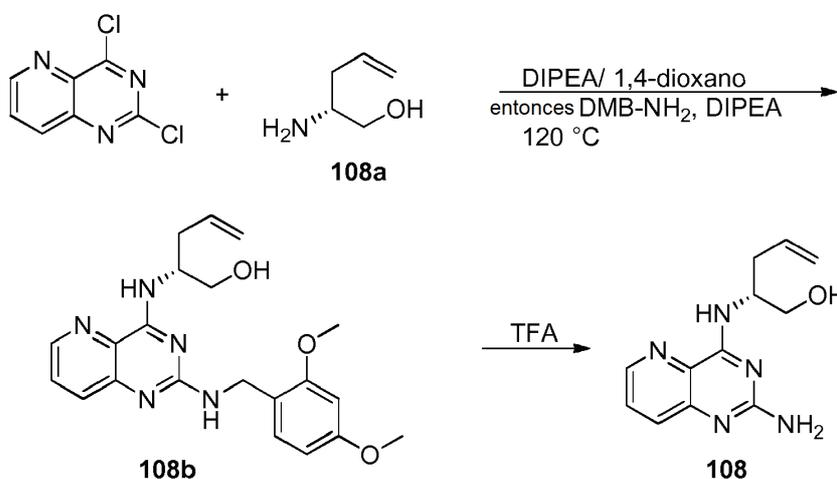


- 30 **Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (107a).** Una mezcla del compuesto **105c** (35 mg, 0,078 mmol), ácido metilborónico (18,8 mg, 0,314 mmol), fosfato potásico tribásico (50,0 mg, 0,235 mmol) y paladio tetraquis(trifenilfosfina) (18,14 mg, 0,016 mmol) en agua (2 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 150 °C durante 45 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml)

y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄ se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto 107a. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂N₅O₃: 292,18; observado: 426,22; t_R = 0,70 min.

5 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (107).** El compuesto **107a** se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se co-evaporó con MeOH (10 ml). El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) e hidróxido de amonio concentrado (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a 50 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 5 % - acetonitrilo ac. al 50 % con TFA al 10
10 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se concentraron al vacío, se evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron a alto vacío para obtener el compuesto 107 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,53 - 8,46 (m, 1H), 7,62 (tt, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 4,51 (dtd, J = 9,0, 5,5, 3,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,83 - 1,62 (m, 2H), 1,49 - 1,29 (m, 4H), 0,98 - 0,86 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,52. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; observado: 276,16; t_R = 15 0,50 min.

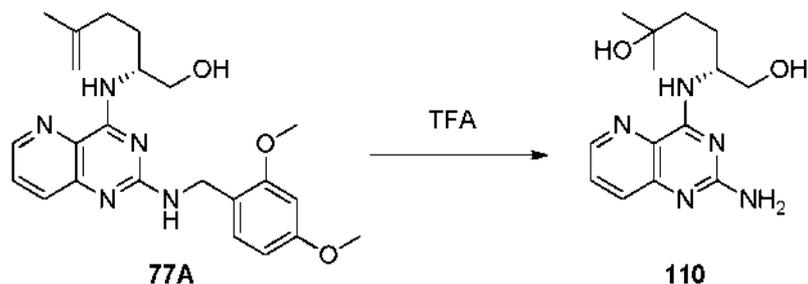
Ejemplo 108



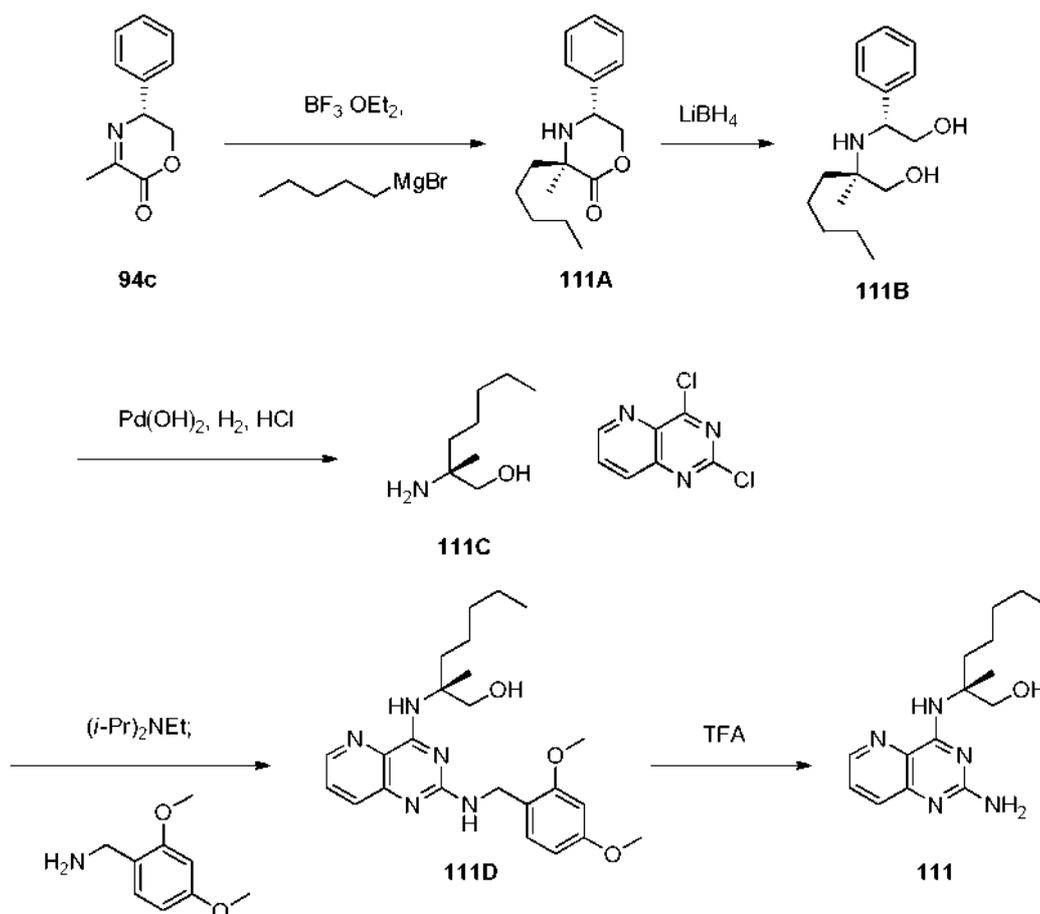
20 **Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pent-4-en-1-ol (108b).** A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (50 mg, 0,250 mmol) y clorhidrato de (R)-2-aminopent-4-en-1-ol **108a** (26,6 mg, 0,280 mmol, Chiralix B.V., Países Bajos) en dioxano (2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,500 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se añadió más cantidad de *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,500 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,403 ml, 2,727 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO, se filtraron y después se concentraron al vacío para obtener el compuesto en bruto **108b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₆N₅O₃: 396,20; observado: 396,14, t_R = 0,69 min.

30 **Síntesis de (R)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pent-4-en-1-ol (108).** El compuesto **108b** (99 mg) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se co-evaporó con MeOH (10 ml). El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A, AXIA; acetonitrilo ac. al 5 % - acetonitrilo ac. al 50 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se concentraron al vacío, se co-evaporaron con metanol (10 ml x 3), y se secaron a alto vacío para obtener el compuesto 108 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,65 (m, 2H), 6,02 - 5,70 (m, 1H), 5,24 - 5,10 (m, 1H), 5,11 - 4,99 (m, 1H), 4,63 - 4,45 (m, 1H), 3,76 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,68 - 2,35 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,49. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₆N₅O: 246,14; observado: 246,09, t_R = 0,45 min.

40

Ejemplo 110

- 5 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (110).** A **77A** (40 mg, 0,09 mmol) se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar **110** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 292,12 [M+H]⁺; t_R = 0,50 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,63 (dd, J= 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J= 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,61 - 4,34 (m, 1H), 3,76 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,96 - 1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,19 (s, 6H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ - 77,52.

Ejemplo 111

- 15 **Síntesis de (3R,5R)-3-metil-3-pentil-5-fenilmorfolin-2-ona (111A).** A una solución de **94c** (2 g, 10,57 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se le añadió trifluoruro de boro-dietileterato de dietilo 2 M en THF (2,76 ml, 22,39 mmol, 2,1 equiv.) durante 10 minutos. Después de 90 minutos, se añadió lentamente una solución de cloruro de pentilmagnesio 2 M en THF (11,19 ml, 22,38 mmol, 2,1 equiv.). La reacción se agitó durante 2 h y después se interrumpió con NH₄Cl sat. (200 ml). La mezcla se dejó calentar a ta y después se diluyó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre NaSO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **111A**. LCMS (m/z): 262,06 [M+H]⁺; t_R = 1,14 min en el Método A de LC/MS.
- 20
- 25

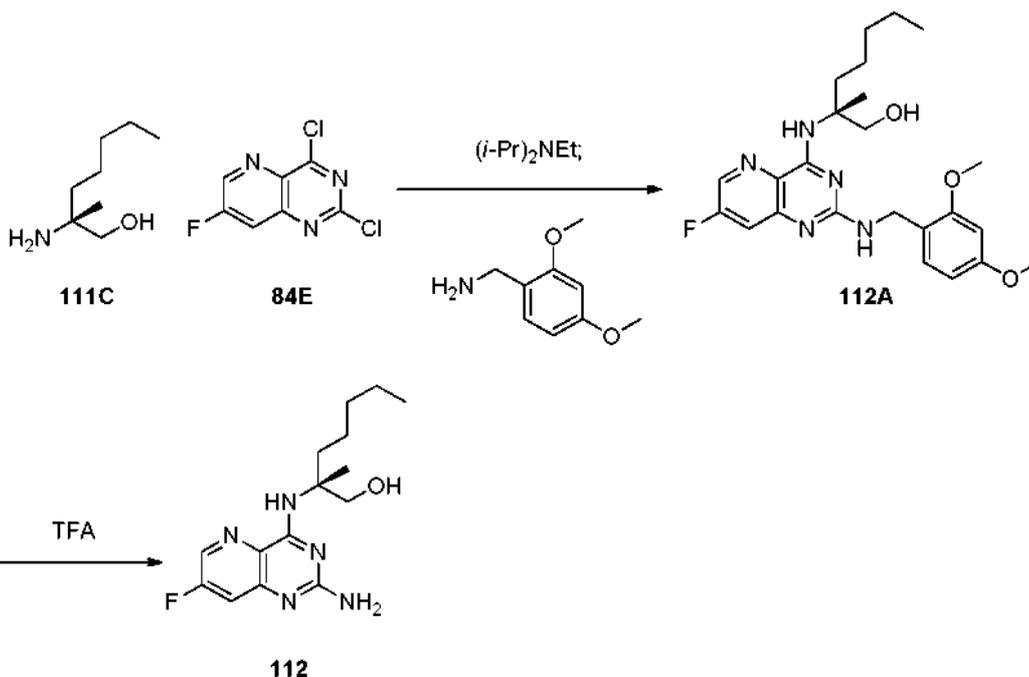
Síntesis de (R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-metilheptan-1-ol (111B). A una solución de **111A** (1,65 g, 6,31 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de litio 2 M en THF (6,35 ml, 12,7 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para proporcionar **111B** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 266,05 [M+H]⁺; t_R = 0,64 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-amino-2-metilheptan-1-ol (111C). A una solución de **111B** (1,66 g, 6,25 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadieron Pd(OH)₂/C (20 % en peso, 0,92 g) y HCl 4 M en dioxano (2,37 ml, 9,50 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a 70 °C durante una noche. Después, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar **111C** que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 145,95 [M+H]⁺; t_R = 0,57 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (111D). A 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (118,89 mg, 0,59 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadieron **111C** (135 mg, 0,74 mmol, 1,25 equiv.), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,78 ml, 4,46 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,27 ml, 1,85 mmol, 3,1 equiv.) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), NH₄Cl saturado (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **111D**. LCMS (m/z): 440,30 [M+H]⁺; t_R = 0,93 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (111). A **111D** (155 mg, 0,35 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar **111** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 290,15 [M+H]⁺; t_R = 0,72 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,92 (tt, *J* = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,42 - 1,28 (m, 7H), 0,93 - 0,85 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,58.

Ejemplo 112

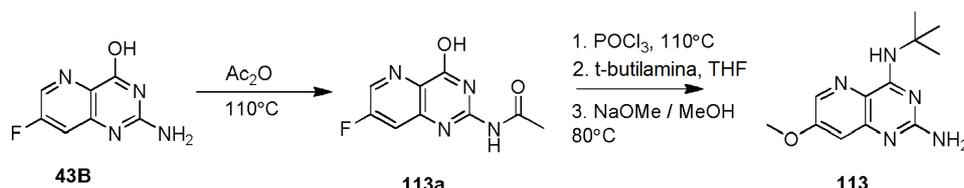


Síntesis de (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (112A). A una solución de **84E** (119,98 mg, 0,55 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron **111C** (125 mg, 0,69 mmol, 1,25 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,72 ml, 4,13 mmol, 6 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,2 ml, 1,38 mol, 2,5 equiv.) y la reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), NH₄Cl sat. (50 ml), se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **112A**. LCMS (m/z): 458,26 [M+H]⁺; t_R = 1,00 min en el Método

A de LC/MS.

5 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (112).** A **112A** (105 mg, 0,23 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar **112** en forma de su sal TFA. LCMS (m/z): 308,14 [M+H]⁺; t_R = 0,75 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,7, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,41 - 1,28 (m, 7H), 0,93 - 0,84 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,56, -118,19 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz).

Ejemplo 113

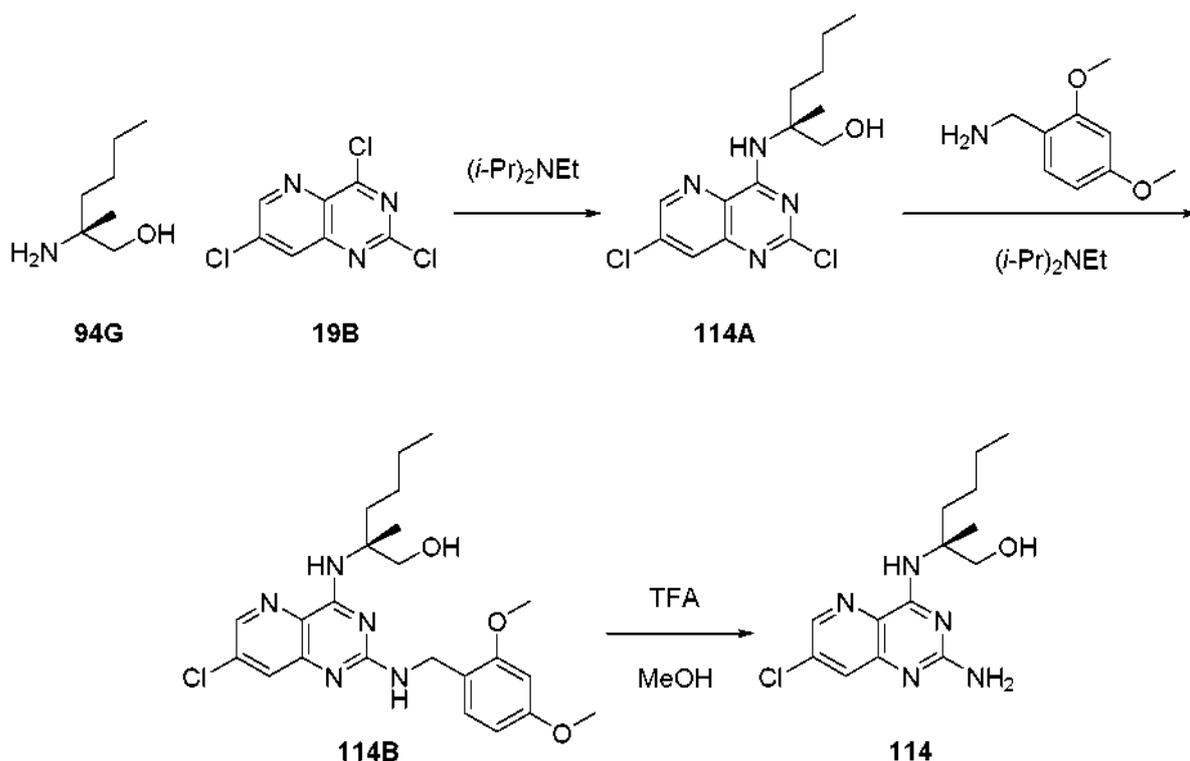


15 **Síntesis de N-(7-fluoro-4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-2-il)acetamida (113a).** Se enfrió anhídrido acético a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió 2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol **43B** (200 mg, 1,11 mmol; suministrado por Medicilon, Shanghai). Después, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (20 ml), y los sólidos se eliminaron por filtración y se secaron al aire para proporcionar el compuesto 113a en forma de un sólido. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₉H₇FN₄O₂: 223,06; observado: 222,96; t_R = 0,58 min.

20 **Síntesis de N⁴-(terc-butil)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (113).** **113a** se suspendió en POCl₃ (5 ml) y se calentó a 110 °C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió y POCl₃ se eliminó a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (15 ml) y después se trató con THF (5 ml). Se añadió terc-butilamina (70 µl, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 minutos. Se añadió metóxido sódico al 25 % en metanol (100 µl, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se sometió directamente a HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 10 % - acetonitrilo ac. al 70 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para proporcionar 113 en forma de su sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,61 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -77,51. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₇N₅O: 248,14; observado: 248,09; t_R = 0,81 min.

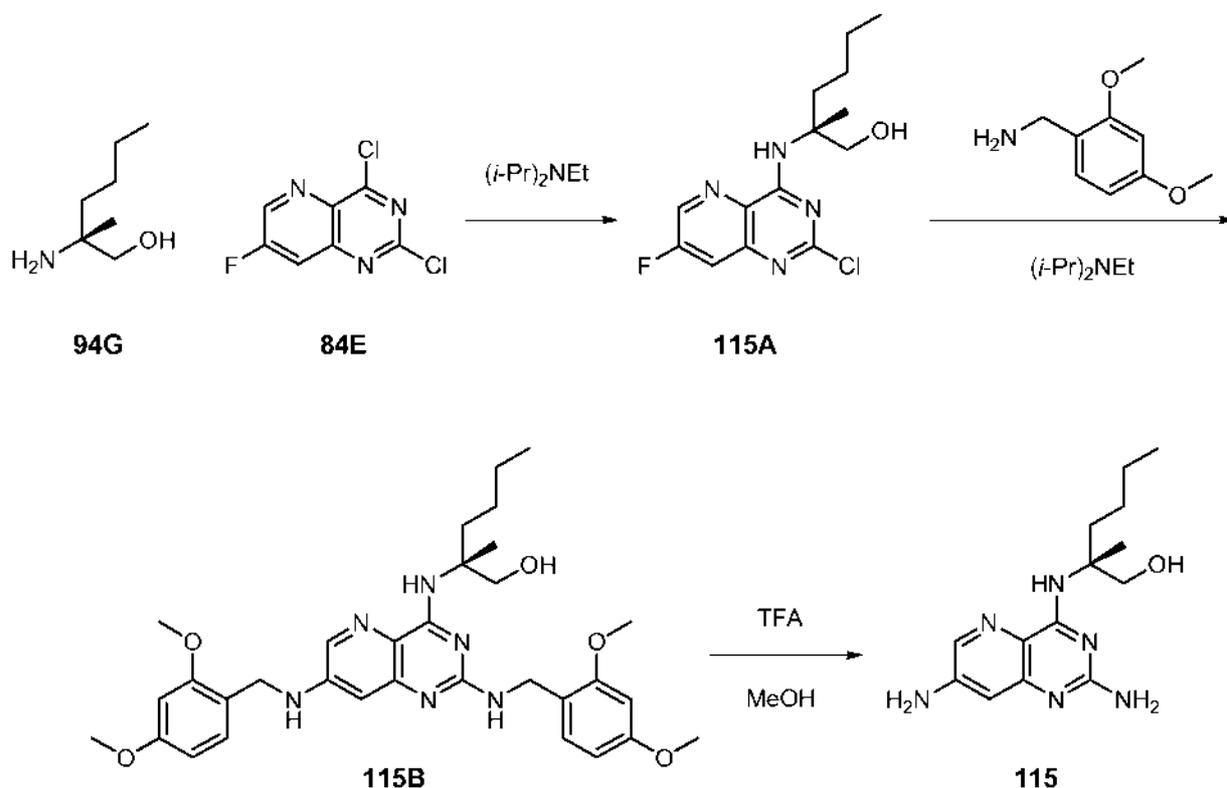
Ejemplo 114

35



- 5 **Síntesis de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (114A).** A una solución de **94G** (75 mg, 0,30 mmol) y **19B** (51 mg, 0,30 mmol) en THF (5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,90 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 23 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-75 %) para proporcionar **114A**. LCMS (m/z): 329,11 [M+H]⁺; t_R = 1,27 min en el Método A de LC/MS.
- 10 **Síntesis de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (114B).** A una solución de **114A** en THF (5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,90 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (0,25 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a 100°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (15-100 %) para proporcionar **114B**. LCMS (m/z): 460,29 [M+H]⁺; t_R = 0,94 min en el Método A de LC/MS.
- 15 **Síntesis de (R)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (114).** A **114B** (11 mg, 0,02 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con MeOH (3 x 20 ml). El residuo se suspendió en MeOH (20 ml) y se filtró. Después de agitar durante una noche, la solución se concentró al vacío para proporcionar **114** en forma de una sal TFA. LCMS (m/z): 310,12 [M+H]⁺; t_R = 0,98 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,10 (ddd, J = 13,9, 10,9, 5,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (ct, J = 6,8, 2,8 Hz, 4H), 0,95 - 0,88 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ - 77,61.
- 20
- 25

Ejemplo 115

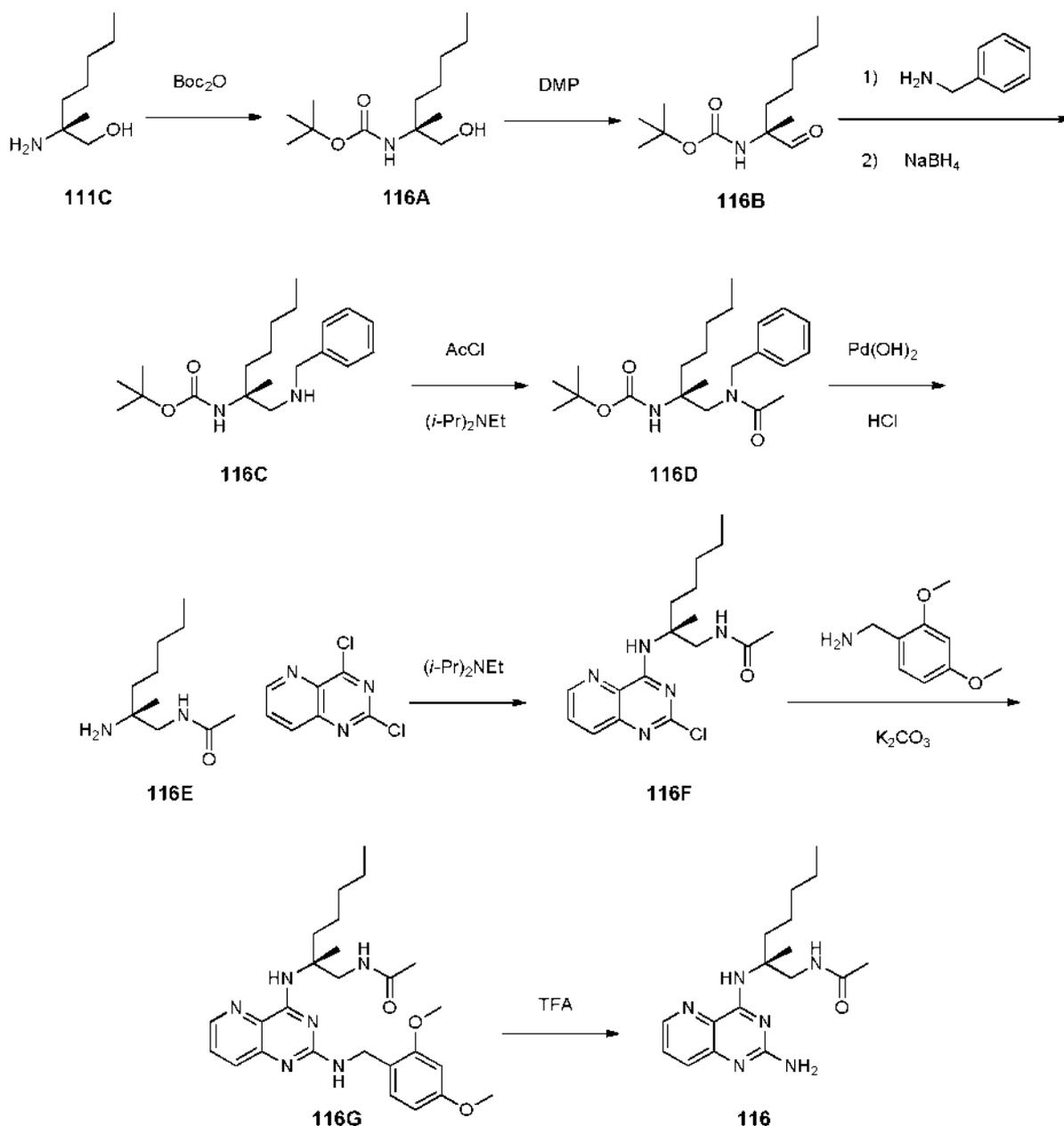


Síntesis de (R)-2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (115A). A una solución de **94G** (55 mg, 0,30 mmol) y **84E** (65 mg, 0,30 mmol) en THF (5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,90 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar **115A**. LCMS (m/z): 313,08 [M+H]⁺; t_R = 1,19 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2,7-bis((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (115B). A una solución de **115A** en THF (5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,90 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (0,25 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a 140°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos- EtOAc (0-100 %) para proporcionar **115B**. LCMS (m/z): 444,23 [M+H]⁺; t_R = 0,90 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-2-((2,7-diaminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (115). A **115B** (14 mg, 0,02 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con MeOH (3 x 20 ml). El residuo se suspendió en MeOH (20 ml) y se filtró. Después de agitar durante una noche, la solución se concentró al vacío para proporcionar **115** en forma de una sal bis-TFA. LCMS (m/z): 291,19 [M+H]⁺; t_R = 0,93 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,06 (ddd, J = 13,4, 11,0, 5,0 Hz, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (td, J = 7,4, 4,2 Hz, 4H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,58.

Ejemplo 116



Síntesis de (R)-(1-hidroxi-2-metilheptan-2-il)carbamato de terc-butilo (116A). A **111C** (315 mg, 2,17 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaOH acuoso 1 M (2,2 ml) seguido de DIPEA (1,7 ml, 9,76 mmol) y Boc_2O (2,17 g, 9,94 mmol). Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida equipado con un ELSD usando hexano-EtOAc (0-50 %) para proporcionar **116A**. LCMS (m/z): 245,77 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 1,15$ min en el Método A de LC/MS.

10 **Síntesis de (R)-(2-metil-1-oxoheptan-2-il)carbamato de terc-butilo (116B).**

A una solución de **116A** (378 mg, 1,54 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (981 g, 2,31 mmol). Después de 90 min, la reacción se interrumpió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{ac.})$ sat. (20 ml). Las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo con DCM (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida equipado con un ELSD usando hexano-EtOAc (0-50 %) para proporcionar **116B**. LCMS (m/z): 143,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 1,23$ min en el Método A de LC/MS.

20 **Síntesis de (R)-(1-(bencilamino)-2-metilheptan-2-il)carbamato de terc-butilo (116C).** A una solución de **116B** (351 mg, 1,44 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió bencilamina (0,16 ml, 1,44 mmol). Después de 18 h, a la reacción se le añadió borohidruro sódico (91 mg, 2,17 mmol). Después de 90 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo

se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con NaOH 1 M_(ac.) (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío para proporcionar **116C** en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (m/z): 335,02 [M+H]⁺; t_R = 0,95 min en el Método A de LC/MS.

5 **Síntesis de (R)-(1-(N-bencilacetamido)-2-metilheptan-2-il)carbamato de terc-butilo (116D)**. A una solución de **116C** (519 mg, 1,55 mmol) en THF (15 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,10 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,17 ml, 2,33 mmol). Después de 60 min, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml), NaHCO_{3(ac.)} sat. (30 ml), y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida equipado con un ELSD usando hexano-EtOAc (0-100 %) para proporcionar **116D**. LCMS (m/z): 376,82 [M+H]⁺; t_R = 1,36 min en el Método A de LC/MS.

15 **Síntesis de (R)-N-(2-amino-2-metilheptil)acetamida (116E)**. A una solución de **116D** (584 mg, 1,55 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió una solución de HCl (0,78 ml, 3,10 mmol, 4 M en 2,4-dioxano). Después, la solución se purgó con Ar y se añadió Pd(OH)₂ (441 mg). La mezcla se purgó con H₂ y se calentó a 75 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se purgó con Ar, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar **116E** en bruto (288 mg) en forma de una sal HCl. LCMS (m/z): 186,96 [M+H]⁺; t_R = 0,52 min en el Método A de LC/MS.

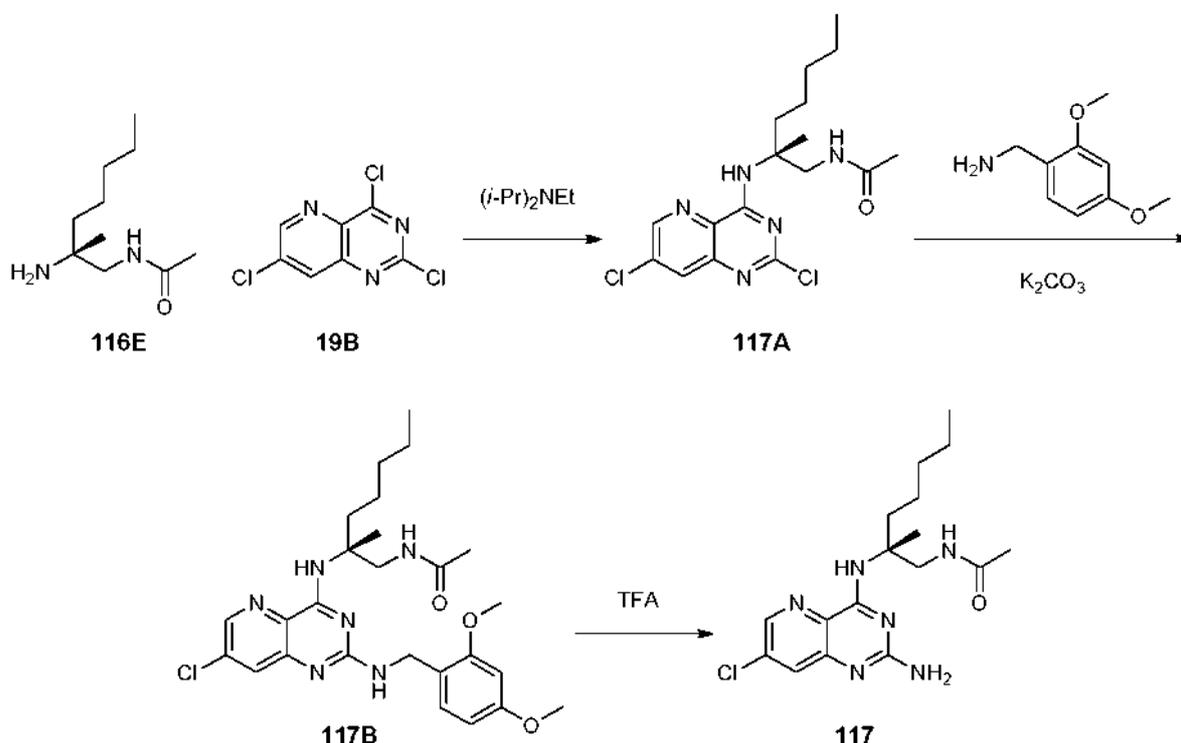
20 **Síntesis de (R)-N-(2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamida (116F)**. A una solución de **116E** (50 mg, 0,22 mmol) y 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (45 mg, 0,22 mmol) en THF (3 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,67 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-100 %) para proporcionar 116F. LCMS (m/z): 350,06 [M+H]⁺; t_R = 1,09 min en el Método A de LC/MS

25 **Síntesis de (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamida (116G)**. A una solución de **116F** (58 mg, 0,17 mmol) en 2-MeTHF (3 ml) se le añadió carbonato potásico (46 mg, 0,33 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (0,05 ml, 0,33 mmol). Después de agitar a 85°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (20-100 %) para proporcionar 116G. LCMS (m/z): 481,27 [M+H]⁺; t_R = 0,94 min en el Método A de LC/MS.

35 **Síntesis de (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamida (116)**. A **116G** (53 mg, 0,11 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con MeOH (3x 20 ml). El residuo se suspendió en MeOH y se filtró. La solución se concentró al vacío para proporcionar **116** en forma de una sal TFA. LCMS (m/z): 331,25 [M+H]⁺; t_R = 0,72 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,63 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,5, 4,4, 1,2 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 6H), 0,88 (t, J = 6,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,86.

40

Ejemplo 117

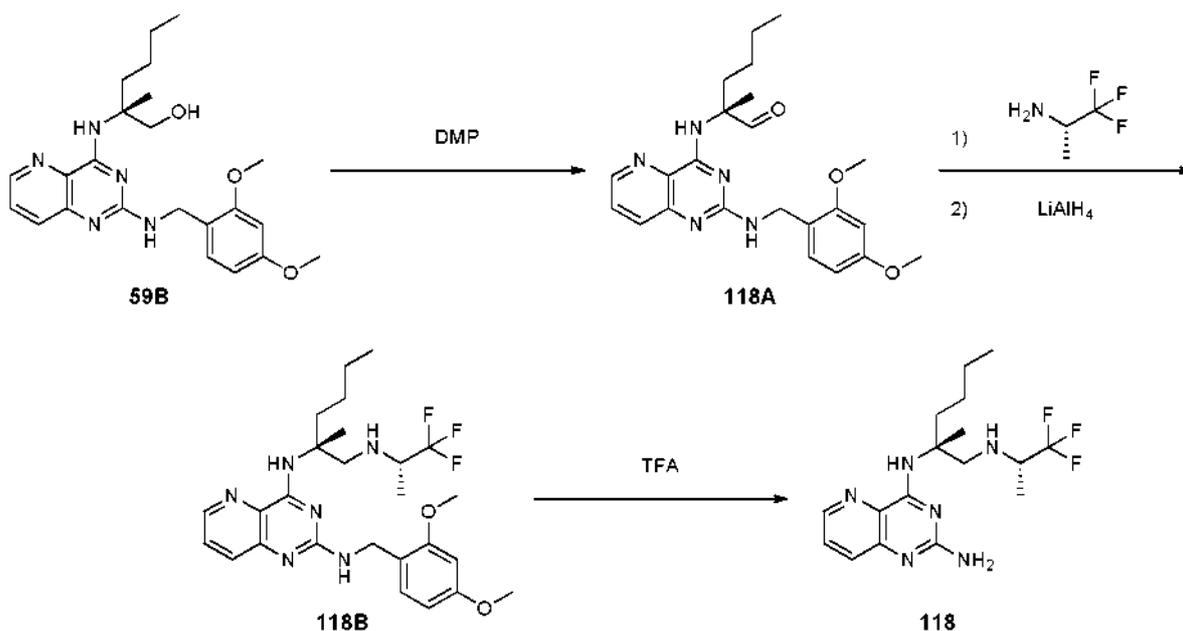


Síntesis de (R)-N-(2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamida (117A). A una solución de **116E** (50 mg, 0,22 mmol) y **19B** (53 mg, 0,22 mmol) en THF (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,67 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-100 %) para proporcionar **117A**. LCMS (m/z): 384,01 [M+H]⁺; t_R = 1,77 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-N-(2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido [3,2-d] pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamida (117B). A una solución de **117A** (33 mg, 0,09 mmol) en 2-MeTHF (3 ml) se le añadió carbonato potásico (24 mg, 0,17 mmol) seguido de 2,4-dimetoxibencilamina (0,05 ml, 0,17 mmol). Después de agitar a 85°C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-100 %) y después EtOAc-MeOH (0-25 %) para proporcionar **117B**. LCMS (m/z): 515,26 [M+H]⁺; t_R = 1,06 min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de (R)-N-(2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamida (117). A **117B** (38 mg, 0,07 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con MeOH (3 x 20 ml). El residuo se suspendió en MeOH y se filtró. La solución se concentró al vacío para proporcionar **117** en forma de una sal TFA. LCMS (m/z): 632,22 [M+H]⁺; t_R = 0,89 min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,59 (dd, J = 3,5, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (dd, J = 17,6, 5,4 Hz, 6H), 0,88 (t, J = 6,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-d₄) δ -77,80.

Ejemplo 118



Síntesis de (R)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexanal (118A). A una solución de **59B** (548 mg, 1,29 mmol) en DCM (24 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (829 mg, 1,93 mmol). Después de 60 min, la reacción se interrumpió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{ac.})$ sat. (20 ml), las capas se separaron, y el producto acuoso se extrajo con DCM (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ sat. (50 ml), y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano-EtOAc (25-100 %) seguido de EtOAc-MeOH (0-20 %) para proporcionar **118A**. LCMS (m/z): 424,18 [M+H]⁺; $t_R = 1,04$ min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de N²-(2,4-dimetoxibencil)-N⁴-((R)-2-metil-1-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)hexan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina

(118B). A una solución de **118A** (70 mg, 0,17 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (39 mg, 0,33 mmol, suministrada por Oakwood Chemical). Después de 5 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con THF (2 ml) y se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (0,82 ml, 0,82 mmol, 1 M en THF). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar **118B en bruto**. LCMS (m/z): 521,24 [M+H]⁺; $t_R = 1,26$ min en el Método A de LC/MS.

Síntesis de N⁴-((R)-2-metil-1-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)hexan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (118). A **118B** (66 mg, 0,13 mmol) se le añadió TFA (3 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en $\text{EtOH}(\text{ac.})$ al 50 % (6 ml) y se filtró. La solución se purificó por HPLC preparativa (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; acetonitrilo ac. al 20 % - acetonitrilo ac. al 60 % con TFA al 0,1 %, durante 20 min de gradiente) para proporcionar **122** en forma de una sal bis-TFA. LCMS (m/z): 371,10 [M+H]⁺; $t_R = 1,14$ min en el Método A de LC/MS. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,62 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,75 (sept., J = 7,1 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,6, 11,4, 4,6 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 16,1, 12,3, 4,1 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,40 - 1,26 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -76,47 (d, J = 7,1 Hz), -77,87.

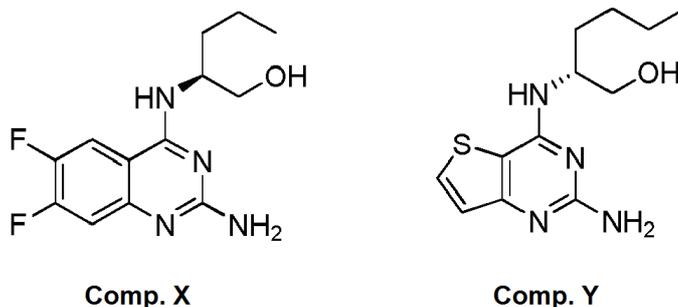
A menos que se indique otra cosa, los tiempos de retención (t_R) de LC/MS indicados anteriormente se midieron usando el Método A de LC/MS.

Método para LC/MS HPLC (Método A): Se generaron cromatogramas HPLC LC/MS usando un sistema Thermo Scientific LCQ LC/MS eluyendo con una columna de HPLC Kinetex 2,6u C18 100 A, 5 x 30 mm, usando un gradiente de elución de 1,85 minutos de acetonitrilo ac. al 2 %-acetonitrilo ac. al 98 % con modificador de ácido fórmico al 0,1 %.

Método para LC/MS HPLC (Método B): Se generaron cromatogramas HPLC LC/MS usando un sistema Thermo Scientific LCQ LC/MS eluyendo con una columna de HPLC Kinetex 2,6u C18 100 A, 5 x 30 mm, usando un gradiente de elución de 2,85 minutos de acetonitrilo ac. al 2 %-acetonitrilo ac. al 98 % con modificador de ácido fórmico al 0,1 %.

Ejemplo biológico 1 - Ensayos de PBMC IFN α , IL12-p40 y TNF α

Ciertos compuestos descritos en el presente documento se analizaron de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación. Adicionalmente, se prepararon y se ensayaron ciertos compuestos de referencia junto con los compuestos de la presente descripción. Por ejemplo, el Compuesto X se preparó de una manera similar a la descrita en la Publicación de Solicitud PCT N° WO2012/156498 (donde el compuesto se identifica como el Compuesto 72). El Compuesto Y se preparó de una manera similar a la descrita en la Publicación de Solicitud PCT N° WO2015/014815 (donde el compuesto se identifica como el Compuesto 6).



Los compuestos se disolvieron y se almacenaron en DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) a una concentración de 10 mM.

Células y reactivos

Se adquirieron PBMC humanas crioconservadas aisladas de donantes sanos de StemCell Technologies (Vancouver, Canadá). El medio de cultivo celular utilizado fue RPMI con L-Glutamina (Mediatech, Manassas, VA) complementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclone, GE Healthcare, Logan, UT) y Penicilina-Estreptomicina (Mediatech). Se obtuvieron placas de captura de ensayo TNF α , IL12p40 e IFN α 2a humanas de 384 pocillos, patrones, tampones y reactivos de procesamiento de MesoScale Discovery Technologies (MSD; Rockville, MD).

Las PBMC humanas crioconservadas (1 x 10⁸ células/ml) se descongelaron a 37 °C y se suspendieron de nuevo en 25 ml de medio de cultivo celular caliente. Las células se sedimentaron a 200Xg (Beckman Avanti J-E) durante 5 minutos y se resuspendieron en 20 ml de medio de cultivo nuevo. Las células se contaron usando un Cellometer (Nexcelcom Bioscience), se ajustaron a 2 x 10⁶ células, y se incubaron durante 2 horas en una incubadora ajustada a 37 °C, CO₂ al 5 % para recuperarse de la crioconservación. Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO en etapas semi-logarítmicas para generar un rango de dosis de 10 puntos. Utilizando una pipeta Bravo equipada con un cabezal de pozo 384 (Agilent), se transfirieron 0,4 μ l de compuesto a cada pocillo de una placa de fondo transparente negra de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Alemania) que contenía 30 μ l L de medio de cultivo celular. Las PBMC recuperadas se dispensaron a continuación en la placa de ensayo a 50 μ l por pocillo (100 k células/pocillo) utilizando el dispensador multicanal MicroFlow (Biotek). La concentración final de DMSO fue del 0,5 %. Se usó DMSO como control negativo. Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Las PBMC en la placa de ensayo se sedimentaron por centrifugación (Beckman Avanti J-E) a 200Xg durante 5 min.

Usando una estación de pipeteo de 384 pocillos pozos (Beckman), el medio de cultivo acondicionado (CCM) de la placa de ensayo se transfirió a placas de captura de MSD personalizadas para cada citocina. Para la detección de IFN α e IL12-p40, se añadieron 25 μ l y 20 μ l de CCM directamente a cada placa de captura, respectivamente. Para la detección de TNF α , se diluyó CCM 1:9 en medio de cultivo nuevo y se usaron 20 μ l de CCM diluido. Se usaron estándares de calibración diluidos en serie para cada citocina para generar curvas estándar y establecer la linealidad del ensayo. Las placas se sellaron y se incubaron durante una noche a 4 °C en un agitador de placas (placa de titulación) ajustado a 200 rpm. Al día siguiente, los anticuerpos específicos para cada citocina se diluyeron 1:50 en tampón de dilución de anticuerpo MSD Diluent 100. Los anticuerpos diluidos se añadieron a las placas de captura correspondientes a 10 μ l /pocillo, y se incubaron a TA durante 1-2 h en el agitador. Las placas se lavaron con tampón PBST (3X, 60 μ l/pocillo) usando un lavador de placas Biotek Multiflow. El tampón de lectura MSD se diluyó a 2X en agua desionizada y se añadieron 35 μ l/pocillo a través del instrumento Biomek FX. Las placas se leyeron de inmediato en un lector MSD6000. Los datos se normalizaron con respecto a controles positivos y negativos en cada placa de ensayo. Los valores de AC₅₀ representan concentraciones de compuestos a la mitad del efecto máximo basándose en el porcentaje de activación normalizado y se calculan mediante regresión no lineal utilizando el software Pipeline Pilot (Accelrys, San Diego, CA).

Los resultados del ensayo de perfil de citocinas se indican en la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3 a continuación.

Tabla 1

Compuesto	AC ₅₀ de TNF α (μ M)	AC ₅₀ de IL12p40 (μ M)	AC ₅₀ de IFN α (μ M)
1B	3,9	2	2,7
2B	5,4	2,8	4,3
3B	29,4	15,5	14,5
4B	9,1	5,4	5,9
5B	>50	>50	41
6B	>50	>50	>50
7	>50	>50	34
8	20,2	19,4	>50
9	1,9	1,1	7,2
10	29,2	23,8	>50
11	10,1	6	6,9
12	>50	>50	>50
13	>50	>50	>50
14	1,1	0,94	1,6
15	1,6	1,2	>200
16	>50	>50	>50
17	>50	>50	>50
18F	16,1	15,2	30,6
19E	3,3	2,5	21,6
20	3,2	2,8	5,4
21	3,1	2,3	4,8
22	>50	>50	35,9
23C	24,7	25,7	>50
24D	3,4	3,1	18,4
25E	20	19,7	12,3
26E	2,3	1,7	13,5
27C	0,52	0,42	2
28	28,6	28,2	45
29	18,3	15,5	3,9
30B	10,6	8,6	>50
31	4,7	4,7	32,9
32	>50	>50	>50
33	0,92	0,85	5,9
34	12,2	10,9	>50
35	39,4	22,6	>50
36	21,5	10,8	>50
37	>50	>50	>50

ES 2 656 225 T3

38C	>50	>50	>50
39C	>50	41,5	>50
40C	0,94	0,87	2,4
41	11	9,1	13
42B	1,1	0,9	3,6
43C	1,1	1	10,9
44	3	2,4	>50
45	1,6	1,3	8,3
46C	28,6	28,5	>50
47B	2,70	2,0	>50
48	0,85	0,71	0,57

Tabla 2

Compuesto	AC ₅₀ de TNFα (μM)	AC ₅₀ de IL12p40 (μM)	AC ₅₀ de IFNα (μM)
X	1,2	0,97	7,1
Y	11,2	13,0	>50

Tabla 3

Compuesto	AC ₅₀ de TNFα (μM)	AC ₅₀ de IL12p40 (μM)	AC ₅₀ de IFNα (μM)
49	22,4	18,1	41,6
50	26,9	23,1	>50
51	0,37	0,33	>200
52	3,2	3,6	>50
53	0,26	0,28	3,9
54	34,0	42,5	>50
55	23,9	21,5	28,8
56	3,6	3,4	1,9
57	11,0	9,7	>50
58	3,9	3,8	4,1
59	0,18	0,17	15,0
60	2,6	2,3	7,9
61	0,02	0,02	42,1
62	1,0	0,91	>50
63	0,41	0,43	22,4
64	3,1	3,2	37,9
65	0,11	0,09	>50
66	0,04	0,03	1,6
67	6,3	3,9	23,0
68	11,1	14,2	>50
69	31,0	30,8	34,8

ES 2 656 225 T3

70	3,3	2,7	>50
71	2,6	2,7	>50
72	7,2	7,0	>50
73	1,3	1,3	>50
74	9,1	9,6	>50
75	4,0	3,3	20,3
76	36,9	31,8	36,9
77	43,6	43,6	43,6
78	16,0	14,2	>50
79	9,1	11,5	>50
80	2,7	2,4	>50
81	7,6	7,8	>50
82	16,6	14,3	>50
83	1,7	1,8	43,1
84	3,0	3,9	>50
85	0,86	0,80	4,0
86	2,9	2,4	37,4
87	5,0	4,5	>50
88	0,4	0,37	35,6
89	2,2	1,7	>50
90	0,86	0,62	7,8
91	2,0	1,9	>50
92	4,3	4,7	>50
93	0,44	0,40	>50
94	1,0	0,7	2,2
95	0,15	0,15	>50
96	1,1	1,0	2,8
97	0,14	0,13	26,0
98	0,24	0,23	134
99	3,4	3,6	>50
100	3,8	3,5	4,6
101	0,10	0,11	>50
102	0,81	0,76	>50
103	3,3	2,6	10,3
104	2,1	1,9	4,2
105	3,5	3,4	>50
106	13,8	10,2	>50
107	2,8	1,8	>50
108	38,7	22,0	>50

110	32,6	32,6	32,6
111	0,61	0,47	19,8
112	0,36	0,33	>50
113	12,5	13,6	>50
114	0,34	0,20	34,1
115	0,024	0,027	9,0
116	0,036	0,11	>50
117	0,37	0,33	>50
118	9,3	9,1	>50

5 En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en el presente documento tienen una AC₅₀ para TNFα que es menor de aproximadamente 100 μM, menor de aproximadamente 50 μM, menor de aproximadamente 40 μM, menor de aproximadamente 30 μM, menor de aproximadamente 25 μM, menor de aproximadamente 20 μM, menor de aproximadamente 15 μM, menor de aproximadamente 10 μM, menor de aproximadamente 5 μM, menor de aproximadamente 4 μM, menor de aproximadamente 3 μM, menor de aproximadamente 2 μM, o menor de aproximadamente 1 μM. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en el presente documento tienen una AC₅₀ para TNFα que es mayor de aproximadamente 25 μM o mayor de aproximadamente 50 μM. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en el presente documento tienen una AC₅₀ para TNFα que es menor de aproximadamente 0,75 μM, menor de aproximadamente 0,5 μM, o menor de aproximadamente 0,25 μM. Como se entenderá por los expertos en la técnica, la inducción de TNFα está asociada con el agonismo de TLR8.

15 En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en el presente documento tienen una AC₅₀ para IL12p40 que es menor de aproximadamente 100 μM, menor de aproximadamente 50 μM, menor de aproximadamente 40 μM, menor de aproximadamente 30 μM, menor de aproximadamente 25 μM, menor de aproximadamente 20 μM, menor de aproximadamente 15 μM, menor de aproximadamente 10 μM, menor de aproximadamente 5 μM, menor de aproximadamente 4 μM, menor de aproximadamente 3 μM, menor de aproximadamente 2 μM, menor de aproximadamente 1 μM, o menor de aproximadamente 0,5 μM. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en el presente documento tienen una AC₅₀ para IL12p40 que es mayor de aproximadamente 25 μM o mayor de aproximadamente 50 μM. Como se entenderá por los expertos en la técnica, la inducción de IL12p40 está asociada con el agonismo de TLR8.

25 En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en el presente documento tienen una AC₅₀ para IFNα que es menor de aproximadamente 200 μM, menor de aproximadamente 100 μM, menor de aproximadamente 50 μM, menor de aproximadamente 40 μM, menor de aproximadamente 30 μM, menor de aproximadamente 25 μM, menor de aproximadamente 20 μM, menor de aproximadamente 15 μM, menor de aproximadamente 10 μM, menor de aproximadamente 5 μM, menor de aproximadamente 4 μM, menor de aproximadamente 3 μM, menor de aproximadamente 2 μM, o menor de aproximadamente 1 μM. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en el presente documento tienen una AC₅₀ para IFNα que es mayor de aproximadamente 25 μM, mayor de aproximadamente 50 μM, mayor de aproximadamente 100 μM, mayor de aproximadamente 150 μM, o mayor de aproximadamente 200 μM. Como se entenderá por los expertos en la técnica, la inducción de IFNα está asociada con el agonismo de TLR7.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción son agonistas selectivos de TLR8. Los compuestos que son agonistas de TLR8 selectivos producen un efecto de citocina asociado con la inducción de TLR8 (por ejemplo, TNFα e IL12p40) a una concentración menor que la asociada con la inducción de TLR7 (por ejemplo, IFNα). En ciertas realizaciones, cuando se analizan en el ensayo del perfil de citocinas, los compuestos inducen IFNα a una concentración de al menos aproximadamente 2 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNFα y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFNα a una concentración de al menos aproximadamente 4 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNFα y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFNα a una concentración de al menos aproximadamente 6 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNFα y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFNα a una concentración de al menos aproximadamente 8 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNFα y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFNα a una concentración de al menos aproximadamente 10 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNFα y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFNα a una concentración de al menos aproximadamente 20 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNFα y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFNα a una concentración de al menos aproximadamente 30 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNFα y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFNα a una concentración de al menos aproximadamente 40 veces

- mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración de al menos aproximadamente 50 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración de al menos aproximadamente 75 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración de al menos aproximadamente 100 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración de al menos aproximadamente 125 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración de al menos aproximadamente 150 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; en ciertas realizaciones, los compuestos inducen IFN α a una concentración de al menos aproximadamente 175 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40; y en ciertas realizaciones, los compuestos induce IFN α a una concentración de al menos aproximadamente 200 veces mayor que la concentración a la que se inducen TNF α y/o IL12p40.
- 15 Como se entenderá por los expertos en la técnica, cada compuesto de la presente descripción puede tener valores de AC₅₀ para cada citocina ensayada (por ejemplo, TNF α , IL12p40 e IFN α) que incluyen diversas combinaciones de los intervalos descritos anteriormente. Como tal, la presente descripción proporciona tales combinaciones. Además, la capacidad de cualquier compuesto particular o grupo de compuestos para modular selectivamente un receptor particular puede extrapolarse a partir de los datos de AC₅₀ descritos en el presente documento. Un experto en la materia apreciará necesariamente las diversas selectividades de cualquier compuesto o grupo de compuestos en particular.

Ejemplo biológico 2 - Estudio de eficacia en marmotas infectadas con WHV

- 25 La eficacia antiviral in vivo de un compuesto descrito en el presente documento se evaluó en el modelo marmota de CHB. Las marmotas infectadas crónicamente con el virus de la hepatitis de marmota (WHV) (n = 23) se estratificaron en un grupo de placebo (n = 11), un grupo de dosis de 1 mg/kg (n = 6), y un grupo de dosis de 3 mg/kg (n = 6) según el género y los parámetros antivirales iniciales. Los animales con niveles altos de gamma glutamiltransferasa (GGT) (que se correlacionan con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (HCC)) y/o con tumores hepáticos observados en el examen de biopsia previo al estudio se incluyeron en el grupo de placebo. Esta estratificación se realizó de manera que los eventos adversos (incluida la muerte) asociados con HCC no confundan la evaluación de seguridad de los grupos de dosificación que reciben un compuesto descrito en el presente documento. El plan para este estudio en curso fue el siguiente: a los animales se les administró PO una vez a la semana durante 8 semanas el compuesto o vehículo, seguido de un período de seguimiento de 24 semanas. Los animales se controlaron para determinar los parámetros de seguridad y en vida (química sanguínea/hematología/temperatura), farmacocinética (PK sérica), farmacodinámica (ARNm de sangre entera y respuestas de linfocitos T específicos de WHV) y la eficacia antiviral (ADN WHV sérico, antígeno de superficie de hepatitis de marmota (WHsAg) y anticuerpos anti-sAg, y cccDNA de WHV hepático, ADN y ARNm).
- 30
- 35
- 40 El análisis intermedio de este estudio en curso reveló que los animales dosificados con vehículo o 1 mg/kg durante 8 semanas no tenían ningún cambio en los niveles séricos de ADN de WHV o WHsAg. Por el contrario, hubo una fuerte disminución en ambos extremos virales en 4/6 animales en el grupo de dosis de 3 mg/kg. Los niveles séricos de ADN de WHV y WHsAg para tres de estos animales no reverteron en la semana 12, cuatro semanas después del cese del tratamiento. Cabe destacar que, tres animales tenían niveles detectables de anti-WHsAg a partir de la semana 4 que todavía estaban aumentando, estabilizándose o disminuyendo en la semana 12. Estos datos provisionales muestran que un compuesto de la presente descripción tiene actividad antiviral y anti-HBsAg, así como la capacidad de inducir anticuerpo anti-HBsAg in vivo en el modelo de marmota de CHB.
- 45

Ejemplo biológico 3 - Toxicidad inespecífica

- 50 Para evaluar la posible toxicidad inespecífica de ciertos compuestos descritos en el presente documento, la citotoxicidad in vitro de esos compuestos se perfiló usando un panel de 5 líneas celulares con diversos orígenes de tejido. La citotoxicidad del compuesto se examinó en células Huh-7 y HepG2 derivadas de hepatoma, células PC-3 derivadas de carcinoma de próstata, células MT-4 derivadas de linfoma y una línea celular de pulmón diploide normal MRC-5. Las células HepG2 y PC-3 utilizadas se adaptaron para crecer en medio que contenía galactosa libre de glucosa. Estas células tienen una sensibilidad relativamente mayor a los inhibidores de la fosforilación oxidativa mitocondrial en comparación con las mismas células mantenidas en un medio de cultivo que contenía glucosa estándar (Marroquin et al., Toxicol. Sci. 2007;97 (2):539-47). La viabilidad celular se determinó midiendo los niveles intracelulares de ATP después de cinco días de incubación continua con compuestos de ensayo.
- 55
- 60

Cultivos celulares

- La línea celular Huh-7 del hepatoma humano se obtuvo de ReBLikon GmbH (Mainz, Alemania) {20879}. La línea celular MT-4 (células T linfoblastoides humanos transformadas con HTLV-1) se obtuvo del programa NIH AIDS Reagent (Bethesda, MD). La línea celular de hepatoblastoma humano HepG2, la línea celular de carcinoma de próstata humano PC-3, y las células MRC-5 derivadas de pulmón fetal normales se obtuvieron de la Colección
- 65

Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Manassas, VA).

Se mantuvieron células Huh-7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT), aminoácidos no esenciales al 1 % (Gibco, Carlsbad, CA). Las células PC-3 y HepG2 se adaptaron para crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) sin glucosa, que contenía galactosa al 0,2 % complementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT), aminoácidos no esenciales al 1 % (Gibco, Carlsbad, CA), piruvato al 1 % (Cellgro), Glutamax al 1 % (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las células adaptadas a galactosa se mantuvieron en el mismo medio de cultivo. Las células MRC-5 se mantuvieron en medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) complementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT). Las células MT-4 se mantuvieron en RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT). Todos los medios de cultivo celular también se complementaron con 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (Gibco).

Ensayos de citotoxicidad

Utilizando una estación de trabajo Biotek uFlow (Biotek, Winooski, VT), se dispensaron 1500 células HepG2, 1500 PC-3, 500 Huh7 o 1500 MRC-5 en 90 µl de medio de cultivo en cada pocillo de placas de 384 pocillos tratadas con cultivo tisular de poliestireno negro. Las células en placas se incubaron durante 24 horas en una incubadora a 37 °C, CO₂ al 5 % y 90 % de humedad. Las diluciones en serie de los compuestos se realizaron en DMSO al 100 % en placas de polipropileno de 384 pocillos (recuperación alta) en una estación de trabajo Biomek FX (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Después de diluciones en serie de 3 veces, se transfirieron 0,4 µl de compuestos a placas de 384 pocillos que contenían células usando un sistema Velocity 11 equipado con un pipeteador Bravo de 384 pocillos. La concentración de DMSO en las placas de ensayo final fue del 0,44 % (v/v). Las células se incubaron con uno o más compuestos durante cinco días a 37 °C. Se usaron puromicina (concentración final 44 µM) y DMSO (0,44 %, v/v) como controles positivos y negativos, respectivamente.

Al final del período de incubación, el ensayo de citotoxicidad se realizó como se indica a continuación: Se aspiraron medios de placas de cultivo celular de 384 pocillos con un lavador de placas Biotek EL405 (Biotek) y las células se lavaron con 100 µl de PBS una vez. Se añadieron veinte microlitros de Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) a cada pocillo de las placas con un dispensador de líquido Biotek uFlow. Las placas se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de medir la luminiscencia con un Lector de placas Perkin Elmer Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA).

Para el ensayo de citotoxicidad de MT-4, se añadieron 0,4 µl de compuestos diluidos en serie a 40 µl de medio de mantenimiento celular en una placa de fondo sólido de color negro de 384 pocillos utilizando una estación de trabajo Biomek FX (Beckman Coulter). Se añadieron dos mil células en 35 µl a cada pocillo usando una estación de trabajo Biotek uFlow (Biotek). Cada placa de ensayo contenía puromicina 10 µM (concentración final) y DMSO al 0,5 % en RPMI-1640 como controles positivo y negativo, respectivamente. Las placas de ensayo se incubaron durante cinco días a 37 °C en una incubadora ajustada a CO₂ al 5 % y al 90 % de humedad. Después de cinco días, se añadieron 22 µl de reactivo Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo con una estación de trabajo Biotek uFlow. Las placas se colocaron posteriormente en un lector de placas Envision de Perkin Elmer durante cinco minutos antes de que se leyera la señal de luminiscencia.

Análisis de datos

Los valores de CC₅₀ se definieron como la concentración de compuesto que causó una disminución del 50 % en la señal de luminiscencia, y se calcularon mediante regresión no lineal usando el software Pipeline Pilot aplicando una ecuación de ajuste de cuatro parámetros (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se resumen en la tabla a continuación. Los valores individuales de CC₅₀ se enumeran como concentraciones µM.

Compuesto	CC50 GALHEPG2 CTG 5D	CC50 GALPC3 CTG 5D	CC50 HUH7 CTG 5D	CC50 MRC5 CTG 5D	CC50 (MT4)
15	1,23	0,69.	10,70	7,60	8,62
44	1,07	0,52	9,64	3,72	1,97
59	8,88	5,20	35,39	40,31	31,40
98	6,70	4,53	21,90	24,42	16,17
51	44,44	37,23	44,44	44,44	57,14
102	27,42	19,08	44,44	44,44	57,14
61	44,44	44,44	44,44	44,44	212,39

ES 2 656 225 T3

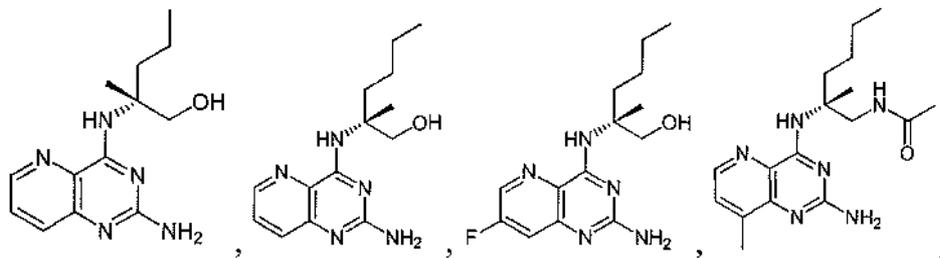
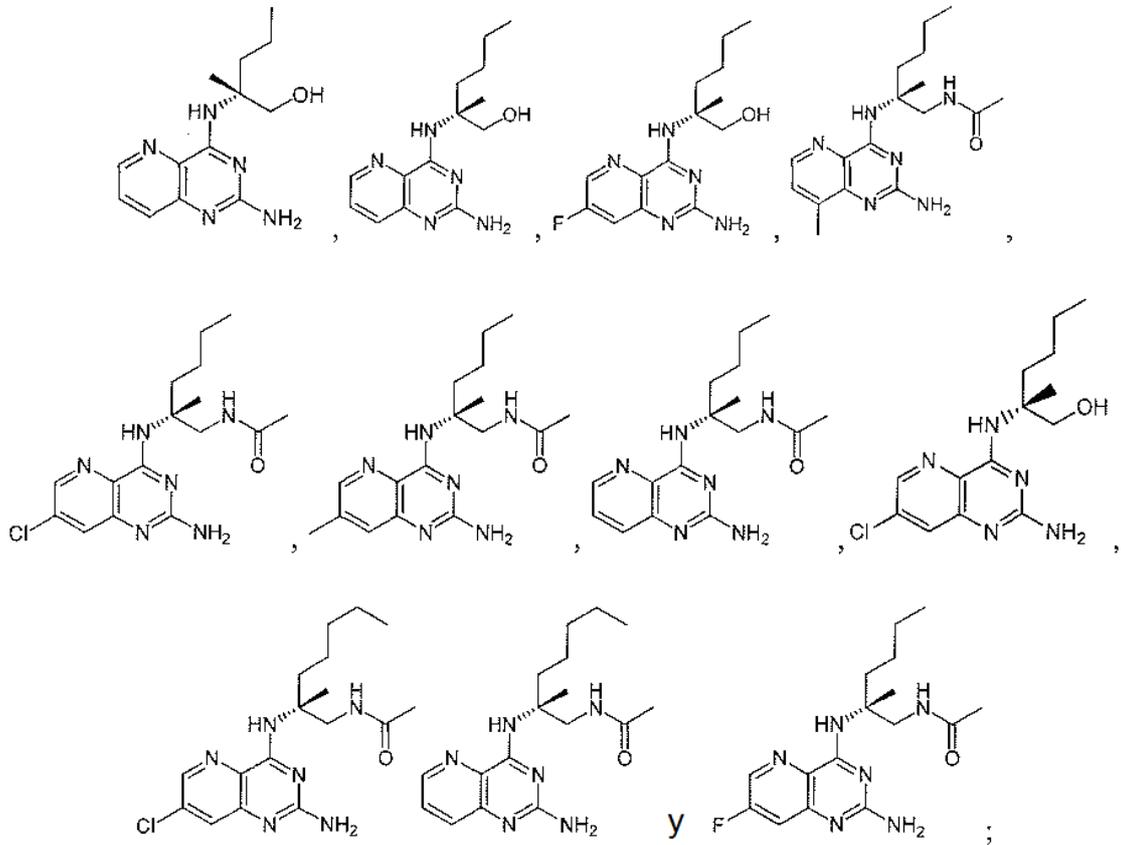
62	44,44	29,74	44,44	44,44	19,23
93	7,73	3,63	44,44	38,80	18,55
64	3,56	1,55	10,36	6,97	0,79
101	44,44	44,44	44,44	44,44	50,0
65	44,44	44,44	44,44	44,44	50,0
95	28,06	16,76	31,34	44,44	44,11
97	33,01	27,51	44,44	44,44	50,0
X	7,85	6,79	16,91	20,95	53,77
Y	0,19	0,18.	2,31	0,95	1,42

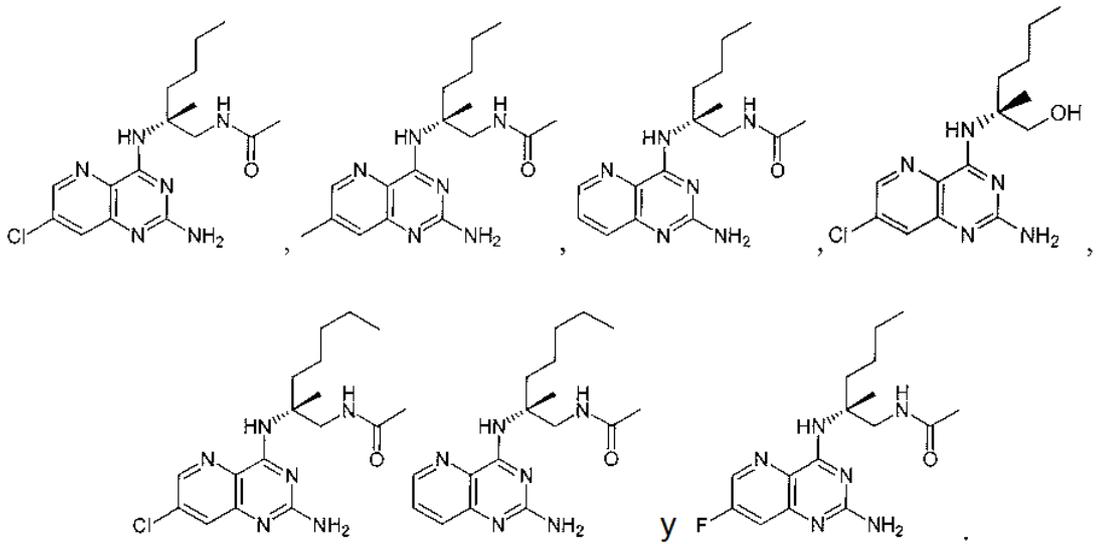
Como apreciará un experto en la técnica, una alta relación de CC_{50} de los ensayos de citotoxicidad con respecto a AC_{50} (por ejemplo, de TNF α y/o IL12p40) indica buenos márgenes de seguridad potenciales in vivo.

5

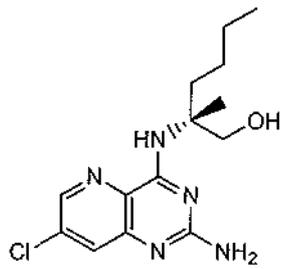
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de





3. El compuesto de la reivindicación 1, que es

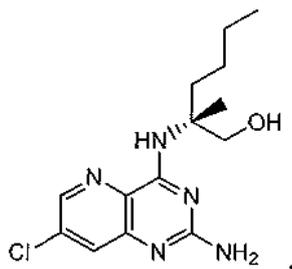


5

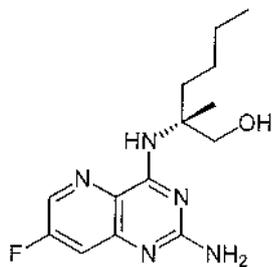
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es

10

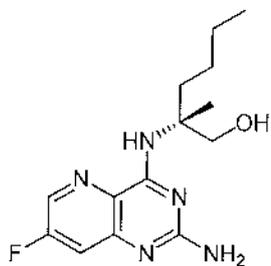


5. El compuesto de la reivindicación 1, que es

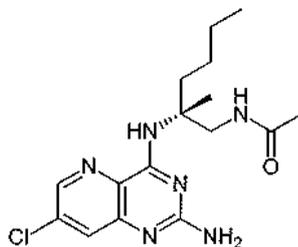


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 5, que es

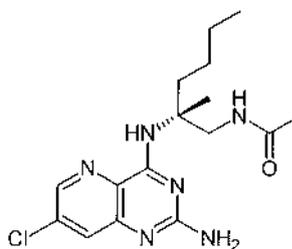


10 7. El compuesto de la reivindicación 1, que es

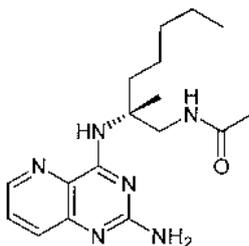


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 7, que es

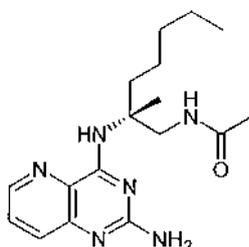


20 9. El compuesto de la reivindicación 1, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 9, que es



10 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

15 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección vírica por hepatitis B.

14. El compuesto o la sal para el uso de la reivindicación 13, en donde el uso es junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

20 15. El compuesto o la sal para el uso de la reivindicación 14, en donde el uso es junto con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de ADN polimerasa de VHB, moduladores del receptor 7 de tipo toll, moduladores del receptor 8 de tipo toll, moduladores de los receptores 7 y 8 de tipo toll, moduladores del receptor 3 de tipo toll, ligandos de interferón alfa, inhibidores de HBsAg, compuestos que se dirigen a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótido antisentido que se dirige al ARNm vírico, ARN pequeños de interferencia (ARNsi), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos de VHB que incluyen anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas de núcleo o cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible de ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de la replicación de timosina alfa-1 recombinante y virus de la hepatitis B, inhibidores de la secreción o el ensamblaje del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), inhibidores deIDO y combinaciones de los mismos.

25

30