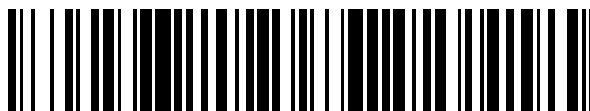


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 395**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2013 PCT/US2013/035285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13152198**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2013 E 13773141 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2833889**

54 Título: **Inhibidores de proteína cinasa C y usos de los mismos**

30 Prioridad:

04.04.2012 US 201261620232 P
14.03.2013 US 201361783647 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
09.03.2018

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

SINGH, RAJINDER;
DUNCTON, MATTHEW;
ZHANG, JING;
ALVAREZ, SALVADOR;
TSO, KIN;
HOLLAND, SACHA;
YEN, ROSE;
KOLLURI, RAO;
HECKRODT, THILO;
CHEN, YAN;
MASUDA, ESTEBAN;
LI, HUI;
PAYAN, DONALD G. y
KELLEY, RYAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 658 395 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de proteína cinasa C y usos de los mismos

Antecedentes

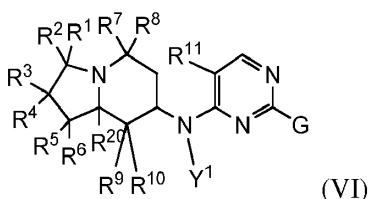
La proteína cinasa C ("PKC") es una enzima clave en la transducción de señales implicada en una diversidad de funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, la regulación de la expresión génica y la actividad del canal iónico. La familia de isozimas de PKC incluye al menos 11 proteínas cinasas diferentes que pueden dividirse en al menos tres subfamilias basándose en su homología y sensibilidad a los activadores. Cada isoenzima incluye varios dominios homólogos ("conservados" o "C") intercalados con dominios únicos de isoenzima ("variables" o "V"). Los miembros de la subfamilia "clásica" o "cPKC", PKC α , β_i , β_{ii} y γ , contienen cuatro dominios homólogos (C1, C2, C3 y C4) y requieren calcio, fosfatidilserina, y diacilglicerol o forbol ésteres para la activación. Los miembros de la subfamilia "novedosa" o "nPKC", PKC δ , ϵ , η y θ , carecen del dominio homólogo C2 y no requieren calcio para la activación. Finalmente, los miembros de la subfamilia "atípica" o "aPKC", PKC ζ y λ/i , carecen tanto del C2 como de la mitad de los dominios homólogos C1, y son insensibles a diacilglicerol, forbol ésteres y calcio.

Los documentos US2011/130415 y US2010/130486 describen compuestos que tienen actividad como inhibidores de la proteína cinasa C.

Sumario

Esta divulgación se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína cinasa C (PKC) y, por lo tanto, son útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos mediados o sostenidos a través de la actividad de PKC. Esta divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procedimientos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

Se proporcionan estructuras químicas ejemplares a lo largo de toda la divulgación. A modo de ejemplo, dichos compuestos se representan por la siguiente fórmula (VI):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;
 R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;
 R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo;
 R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;
 G es halógeno o -NY²Ar¹;
 Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y
 Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

Descripción detallada

Esta divulgación se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína cinasa C (PKC) y, por lo tanto, son útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos mediados o sostenidos a través de la actividad de PKC. Esta divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procedimientos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

Antes de describir en más detalle la presente invención, ha de comprenderse que la presente invención no se limita a las realizaciones concretas descritas, ya que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento tiene como único fin describir las realizaciones particulares y no pretende ser limitante, dado que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Cabe destacar que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", y "el/la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta afirmación pretende servir como fundamento para el uso de terminología excluyente, tal como "únicamente", "solo" y similar en relación con la cita de los elementos de las reivindicaciones o para el uso de una limitación "negativa".

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio al décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado, se contempla específicamente. Pueden incluirse independientemente los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños y también se encuentran incluidos en la presente invención, salvo cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. En los casos en los que el intervalo indicado incluya uno o ambos límites, también se incluyen en la invención los intervalos que excluyan uno cualquiera o ambos de los límites incluidos.

Las publicaciones descritas en el presente documento se proporcionan únicamente por su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. No debe interpretarse que nada en el presente documento constituya una admisión de que la presente invención no tenga derecho a anteponer dicha publicación por virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes a las fechas de publicación reales, lo que podría necesitar ser confirmado de manera independiente.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos empleados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque también pueden usarse en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación, se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incluyen para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

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, cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, págs. 360-361, 1084-1085; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Quinta Edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978.

La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los compuestos objeto se ilustra en los Ejemplos del presente documento. Esta nomenclatura se ha obtenido generalmente utilizando el software comercialmente disponible AutoNom (MDL, San Leandro, Calif.).

Términos

Los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa. Cualquier término no definido tiene su significado reconocido en la técnica.

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales o ramificados tales como metilo (CH_3-), etilo (CH_3CH_2-), n-propilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isopropilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$), n-butilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isobutilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$), sec-butilo ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$), t-butilo ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$), n-pentilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y neopentilo ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$).

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena alquilo se han reemplazado opcionalmente con un heteroátomo, tal como -O-, -N-, -S-, -S(O)_n- (donde n es 0 a 2), -NR- (donde R es hidrógeno o alquilo) y que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo, y -NR^aR^b, en donde R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se eligen de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

"Alquilenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos divalentes que tienen preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono que son de cadena lineal o ramificada, y que están interrumpidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre -O-, -NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰- y similares. Este término incluye, a modo de ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH₂CH(CH₃)-), (-C(CH₃)₂CH₂CH₂-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)NH-), (-CH(CH₃)CH₂-), y similares.

"Alquilenilo sustituido" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de 1 a 3 hidrógenos reemplazados con sustituyentes como se describe para los carbonos en la definición de "sustituido" más adelante.

El término "alcano" se refiere a un grupo alquilo y un grupo alquilenilo, como se define en el presente documento.

Los términos "alquilaminoalquilo", "alquilaminoalquenilo" y "alquilaminoalquinilo" se refieren a los grupos R¹NHR²- donde R es un grupo alquilo como se define en el presente documento y R es un grupo alquilenilo, alquenileno o alquinileno como se define en el presente documento.

El término "alcarilo" o "aralquilo" se refiere a los grupos -alquilenilo-arilo y -alquilenilo sustituido-arilo donde alquilenilo, alquilenilo sustituido y arilo se definen en el presente documento.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo es como se define en el presente documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, y similares. El término "alcoxi" también se refiere a los grupos alquenil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, y alquinil-O-, donde alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y alquinilo son como se definen en el presente documento.

El término "alcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquil sustituido-O-, alquenil sustituido-O-, cicloalquil sustituido-O-, cicloalquenil sustituido-O-, y alquinil sustituido-O-, donde alquilo sustituido, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "alcoxiamino" se refiere al grupo -NH-alcoxi, en el que alcoxi se define en el presente documento.

El término "haloalcoxi" se refiere a los grupos alquil-O- en los que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo e incluyen, a modo de ejemplo, grupos tales como difluorometoxi, trifluorometoxi, y similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha descrito anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, sin limitación, grupos fluoroalquilo, tal como trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo y similares.

El término "alquilalcoxi" se refiere a los grupos -alquilenilo-O-alquilo, alquilenilo-O-alquilo sustituido, alquilenilo sustituido-O-alquilo, y alquilenilo sustituido-O-alquilo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquilenilo y alquilenilo sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "alquiltioalcoxi" se refiere al grupo -alquilenilo-S-alquilo, alquilenilo-S-alquilo sustituido, alquilenilo sustituido-S-alquilo y alquilenilo sustituido-S-alquilo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquilenilo y alquilenilo sustituido son como se definen en el presente documento.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de doble enlace. Este término incluye, a modo de ejemplo, bi-vinilo, alilo, y but-3-en-1-ilo. Se incluyen dentro de este término los isómeros cis y trans o mezclas de estos isómeros.

La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo como se define en el presente documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi,

heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

5 "Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de triple enlace. Los ejemplos de dichos grupos alquinilo incluyen acetilenilo ($\text{-C}\equiv\text{CH}$), y propargilo ($\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

10 La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se define en el presente documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, y -SO₂-heteroarilo.

"Alquiniloxi" se refiere al grupo -O-alquinilo, en el que alquinilo es como se define en el presente documento. Alquiniloxi incluye, a modo de ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, y similares.

20 "Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)- , alquil-C(O)- , $\text{alquil sustituido-C(O)-}$, alquenil-C(O)- , $\text{alquenil sustituido-C(O)-}$, alquilil-C(O)- , $\text{alquilil sustituido-C(O)-}$, cicloalquil-C(O)- , $\text{cicloalquil sustituido-C(O)-}$, $\text{cicloalquenil-C(O)-}$, $\text{cicloalquenil sustituido-C(O)-}$, aril-C(O)- , $\text{aril sustituido-C(O)-}$, heteroaril-C(O)- , $\text{heteroaril sustituido-C(O)-}$, $\text{heterocicilil-C(O)-}$, y $\text{heterocicilil sustituido-C(O)-}$, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Por ejemplo, acilo incluye el grupo "acetilo" $\text{CH}_3\text{C(O)-}$.

30 "Acilamino" se refiere a los grupos $\text{-NR}^{20}\text{C(O)alquilo}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)alquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)cicloalquilo}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)cicloalquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)cicloalquenilo}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)cicloalquenilo sustituido}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)alquenilo}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)alquenilo sustituido}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)alquinilo}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)alquinilo sustituido}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)arilo}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)arilo sustituido}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)heteroarilo}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)heteroarilo sustituido}$, $\text{-NR}^{20}\text{C(O)heterocíclico}$, y $\text{-NR}^{20}\text{C(O)heterocíclico sustituido}$, donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

40 "Aminocarbonilo" o el término "aminoacilo" se refiere al grupo $\text{-C(O)NR}^{21}\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} independientemente se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

45 "Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $\text{-NR}^{21}\text{C(O)NR}^{22}\text{R}^{23}$ donde R^{21} , R^{22} , y R^{23} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, o donde dos grupos R están unidos para formar un grupo heterociclilo.

50 El término "alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo -NRC(O)OR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, y heterociclilo son como se definen en el presente documento.

55 El término "aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O- , $\text{alquil sustituido-C(O)O-}$, $\text{cicloalquil-C(O)O-}$, $\text{cicloalquil sustituido-C(O)O-}$, aril-C(O)O- , heteroaril-C(O)O- , y $\text{heterocicilil-C(O)O-}$, en los que alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo, y heterociclilo son como se definen en el presente documento.

60 "Aminosulfonilo" se refiere al grupo $\text{-SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} independientemente se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Sulfonilamino" se refiere al grupo $-NR^{21}SO_2R^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} independientemente se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con los átomos unidos a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico monovalente aromático de 6 a 18 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (tal como está presente en un grupo fenilo) o un sistema anular que tiene múltiples anillos condensados (los ejemplos de dichos sistemas anulares aromáticos incluyen naftilo, antrilo e indanilo), cuyos anillos condensados pueden o no ser aromáticos, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo de un anillo aromático. Este término incluye, a modo de ejemplo, fenilo y naftilo. A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre aciloxi, hidroxi, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y trihalometilo.

"Arioxi" se refiere al grupo -O-arilo, en el que arilo es como se define en el presente documento, incluyendo, a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi, y similares, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos como se define también en el presente documento.

"Amino" se refiere al grupo -NH₂.

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR, en el que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, heteroarilo, y heterocíclico con la condición de que al menos un R no sea hidrógeno.

El término "azido" se refiere al grupo -N₃.

"Carboxilo", "carboxi" o "carboxilato" se refiere a -CO₂H o sales del mismo.

"Éster carboxílico" o "carboxi éster" o los términos "carboxilalquilo" o "carboxilalquilo" se refieren a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alqueno, -C(O)O-alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O-alquino sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-cicloalqueno, -C(O)O-cicloalqueno sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico, y -C(O)O-heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"(Éster carboxílico)oxi" o "carbonato" se refiere a los grupos -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alqueno, -O-C(O)O-alqueno sustituido, -O-C(O)O-alquino, -O-C(O)O-alquino sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalqueno, -O-C(O)O-cicloalqueno sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterocíclico, y -O-C(O)O-heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos sencillos o múltiples incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individual, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras anulares múltiples tal como adamantanilo, y similares.

La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi,

oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

5 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos y que tienen al menos uno doble enlace y preferentemente de 1 a 2 dobles enlaces.

10 La expresión "cicloalquenilo sustituido" se refiere grupos cicloalquenilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

"Cicloalquinilo" se refiere a grupos cicloalquilo no aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos y que tienen al menos un triple enlace.

20 "Cicloalcoxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

"Cicloalqueniloxi" se refiere a -O-cicloalquenilo.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

25 "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono, tal como de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre en el anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (tal como piridinilo, imidazolilo o furilo) o múltiples anillos condensados en un sistema anular (por ejemplo, como en grupos tales como indolizínilo, quinolinilo, benzofurano, benzoimidazolilo o benzotienilo), en los que al menos un anillo dentro del sistema anular es aromático y al menos un anillo dentro del sistema anular es aromático, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo de un anillo aromático. En determinadas realizaciones, el átomo (o los átomos) del anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido (N→O), sulfínilo o sulfonilo.

Este término incluye, a modo de ejemplo, piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo, y furanilo. A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre aciloxi, hidroxi, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, y trihalometilo.

El término "heteroaralquilo" se refiere a los grupos -alquilenio-heteroarilo, donde alquilenio y heteroarilo se definen en el presente documento. Este término incluye, a modo de ejemplo, piridilmetilo, piridiletilo, indolilmetilo, y similares.

50 "Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

"Heterociclo", "heterocíclico", "heterocicloalquilo", y "heterociclilo" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un anillo sencillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro, y que tienen de 3 a 20 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 10 heteroátomos. Estos átomos en el anillo se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, en el que, en los sistemas anulares condensados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En determinadas realizaciones, el átomo (o los átomos) de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido, -S(O)- o -SO₂-.

60 Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, Imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina,

tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranóilo, y similares.

A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo, y heterociclo condensado.

"Heterociciloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

El término "heterocicilitio" se refiere al grupo heterocíclico-S-.

El término "heterociclono" se refiere al grupo dirradical formado a partir de un heterociclo, como se define en el presente documento.

El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Oxo" se refiere al átomo (=O).

"Sulfonilo" se refiere al grupo SO₂-alquilo, SO₂-alquilo sustituido, SO₂-alquenilo, SO₂-alquenilo sustituido, SO₂-cicloalquilo, SO₂-cicloalquilo sustituido, SO₂-cicloalquenilo, SO₂-cicloalquenilo sustituido, SO₂-arilo, SO₂-arilo sustituido, SO₂-heteroarilo, SO₂-heteroarilo sustituido, SO₂-heterocíclico, y SO₂-heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Sulfonilo incluye, a modo de ejemplo, metil-SO₂-, fenil-SO₂-, y 4-metilfenil-SO₂-.

"Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO₂-alquilo, OSO₂-alquilo sustituido, OSO₂-alquenilo, OSO₂-alquenilo sustituido, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-cicloalquilo sustituido, OSO₂-cicloalquenilo, OSO₂-cicloalquenilo sustituido, OSO₂-arilo, OSO₂-arilo sustituido, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-heteroarilo sustituido, OSO₂-heterocíclico, y OSO₂-heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NRR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterocíclico, donde alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen en el presente documento.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Tioxo" o el término "tioceto" se refieren al átomo (=S).

"Alquilio" o el término "tioalcoxi" se refieren al grupo -S-alquilo, en el que alquilo es como se define en el presente documento. En determinadas realizaciones, el azufre puede oxidarse en -S(O)-. El sulfóxido puede existir en forma de uno o más estereoisómeros.

El término "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término "tioariloxi" se refiere al grupo aril-S-, en el que el grupo arilo es como se define en el presente documento incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos también definidos en el presente documento.

El término "tioheteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-S- en el que el grupo heteroarilo es como se define en el presente documento, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos como se definen también en el presente documento.

El término "tioheterociclooxi" se refiere al grupo heterocicilil-S- en el que el grupo heterociclilo es como se define en el presente documento incluyendo grupos heterociclilo opcionalmente sustituido como se definen también en el presente documento.

Además de la divulgación en el presente documento, el término "sustituido," cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, también puede significar que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado

se reemplazan cada uno, independientemente entre sí, con los mismos o diferentes grupos de sustituyentes como se define a continuación.

Además de los grupos desvelados con respecto a los términos individuales en el presente documento, los grupos de sustituyentes para sustituir por uno o más hidrógenos (cualesquiera dos hidrógenos en un único carbono pueden reemplazarse con =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ o =S) en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, salvo que se especifique otra cosa, -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O-M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O-M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O-M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O-M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O-M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada R⁷⁰ es independientemente hidrógeno o R⁶⁰, cada R⁸⁰ es independientemente R⁷⁰ o como alternativa, dos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener una sustitución -H o alquilo C₁-C₃; y cada M⁺ es un contraión con una carga positiva única neta. Cada M⁺ puede ser independientemente, por ejemplo, un ión alcalino, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺; un ión de amonio, tal como ⁺N(R⁶⁰)₄; o un ión alcalinotérreo, tal como [Ca²⁺]_{0.5}, [Mg²⁺]_{0.5}, o [Ba²⁺]_{0.5} ("el subíndice 0,5 significa que uno de los contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto de la invención, y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados desvelados en el presente documento pueden servir como contraiones para dichos iones divalentes alcalinotérreos, o un compuesto doblemente ionizado de la invención puede servir como contraión para dichos iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, -NR⁸⁰R⁸⁰ pretende incluir -NH₂, -NH-alquilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4*N*-metil-piperazin-1-ilo y *N*-morfolinilo.

Además de la divulgación en el presente documento, los grupos de sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en los grupos alqueno, alquino, arilo y heteroarilo "sustituidos" son, salvo que se especifique otra cosa, -R⁶⁰, halo, -O-M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S-M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OS₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O-M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se han definido anteriormente, con la condición de que, en el caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean -O-M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, o -S-M⁺.

Además de los grupos desvelados con respecto a los términos individuales en el presente documento, los grupos de sustituyentes para hidrógenos en los átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo "sustituido" son, salvo que se especifique otra cosa, -R⁶⁰, -O-M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S-M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O-M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O-M⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O-M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se han definido anteriormente.

Además de la divulgación en el presente documento, en una determinada realización, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros resultado de la definición de sustituyentes con sustituyentes adicionales para los mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que se sustituye con un grupo arilo sustituido, que está además sustituido por un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a su inclusión en el presente documento. En tales casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de los grupos arilo sustituidos contemplados específicamente en el presente documento se limitan a -aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

A menos que se indique otra cosa, la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se obtiene designando la porción terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

En cuanto a cualquiera de los grupos desvelados en el presente documento que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que tales grupos no contienen ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéticamente impracticable y/o sintéticamente no factible. Además, los presentes compuestos incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (sales con contraiones que tienen seguridad aceptable para mamíferos para un

régimen de dosificación dado). Dichas sales pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, procediendo dichas sales de una serie de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, formiato, tartrato, besilato, mesilato, derivados de acetato, maleato, oxalato y similares.

La expresión "sal de los mismos" se refiere a un compuesto formado cuando un protón de un ácido se reemplaza por un catión, tal como un catión de metal o un catión orgánico y similares. En los casos donde sea aplicable, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es requerido para sales de compuestos intermedios que no se destinan a la administración a un paciente. A modo de ejemplo, las sales de los presentes compuestos incluyen aquellas en las que el compuesto se protona por un ácido inorgánico u orgánico para formar un catión, con la base de conjugado del ácido inorgánico u orgánico como el componente aniónico de la sal.

"Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero con diferente disposición atómica en el espacio. Los estereoisómeros incluyen isómeros *cis-trans*, isómeros *E* y *Z*, enantiómeros y diastereómeros.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren solamente en la unión electrónica de átomos y/o en la posición de un protón, tales como tautómeros *enol-ceto* e *iminaenamina*, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición $-N=C(H)-NH$ -átomo de anillo, tales como pirazoles, imidazoles, benzoimidazoles, triazoles, y tetrazoles. Un experto habitual en la materia reconocerá que son posibles otras disposiciones de átomo de anillo tautoméricas.

Se apreciará que la expresión "o una sal o solvato o estereoisómero del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del compuesto en cuestión.

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específico o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o el trastorno. En referencia a los trastornos proliferativos tumorigénicos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, hacer que el tumor se reduzca o reducir la velocidad de crecimiento del tumor.

"Paciente" se refiere a sujetos humanos y no humanos, especialmente sujetos mamíferos.

El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, significa el tratamiento o tratar una enfermedad o afección médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye: (a) prevenir que se produzca la enfermedad o la afección médica, tal como, tratamiento profiláctico de un sujeto; (b) mejorar la enfermedad o la afección médica, tal como, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o la afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o la afección médica, por ejemplo, frenando o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o de la afección médica en un paciente; o (d) aliviar un síntoma de la enfermedad o afección médica en un paciente.

Realizaciones representativas

Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones. Estos valores representativos pretenden definir e ilustrar adicionalmente dichos aspectos y realizaciones y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de esta invención. En este sentido, la representación de que se prefiere un valor particular o sustituyente no pretende de ninguna manera excluir otros valores o sustituyentes de esta invención a menos que se indique específicamente.

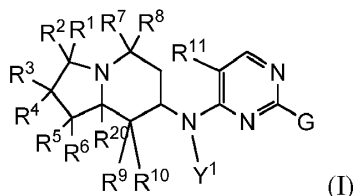
Estos compuestos pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, las realizaciones se dirigen a mezclas racémicas; estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); mezclas enriquecidas con estereoisómeros y similares, a menos que se indique lo contrario. Cuando se muestra un determinado estereoisómero o se menciona en el presente documento, los expertos en la técnica entenderán que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones a menos que se indique lo contrario, con la condición de que no se elimine la utilidad deseada de la composición como un conjunto por la presencia de tales otros isómeros.

Las composiciones de la presente divulgación incluyen compuestos de las fórmulas I-X, mostrados a continuación.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente divulgación también contemplan compuestos de las fórmulas I-X.

Fórmula I

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (I):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

G es halógeno o -NY²Ar¹;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo; y

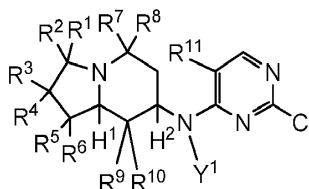
Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En la fórmula (I), G es halógeno o -NY²Ar¹. En determinadas realizaciones, G es halógeno. En determinadas realizaciones, G es -NY²Ar¹.

En la fórmula (I), Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo sustituido.

En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) es de la fórmula:



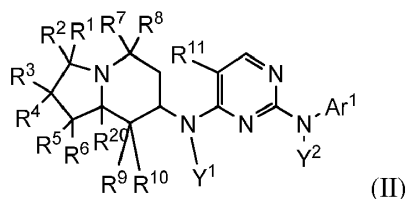
en la que

H¹ y H² son hidrógeno.

En determinadas realizaciones, H¹ y H² son hidrógeno con configuración *cis* relativa. En determinadas realizaciones, H¹ y H² son hidrógeno con configuración *trans* relativa.

Fórmula II

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (II):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

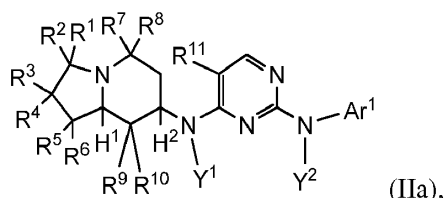
R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo; y

Ar^1 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIa):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

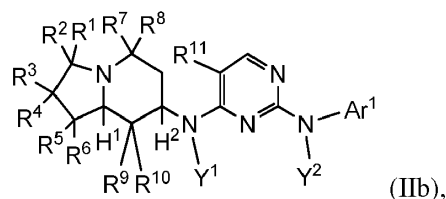
Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

Ar^1 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; y

H^1 y H^2 son hidrógeno con configuración *cis* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIb):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y^1 y Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

Ar^1 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; y H^1 y H^2 son hidrógeno con configuración *trans* relativa.

o una sal o estereoisómero del mismo.

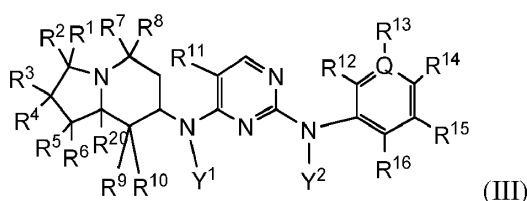
La referencia a la fórmula (II) pretende incluir compuestos de fórmula (II) e (IIa)-(IIb).

En las fórmulas (II), Ar^1 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar^1 es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar^1 es arilo. En determinadas realizaciones, Ar^1 es arilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar^1 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar^1 es heteroarilo. En determinadas realizaciones, Ar^1 es heteroarilo sustituido.

En la fórmula (IIa) e (IIb), en determinadas realizaciones, el compuesto está ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 99 % o más.

Fórmula III

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (III):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

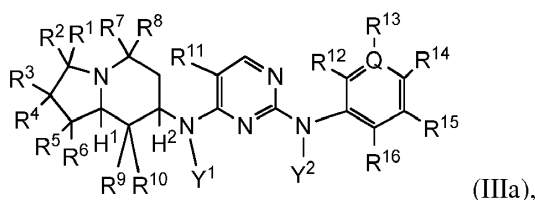
Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

Q es C o N; y

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcocicarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo, heterocicilo sustituido, heterociciloxi, y heterociciloxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo, o heterocicilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIIa):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

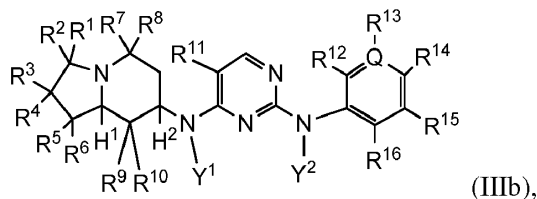
Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo:

Q es C o N:

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliilo, y heterocicliilo sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H¹ y H² son hidrógeno con configuración *cis* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIIb):



5 en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y^1 y Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

Q es C o N;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H^1 y H^2 son hidrógeno con configuración *trans* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

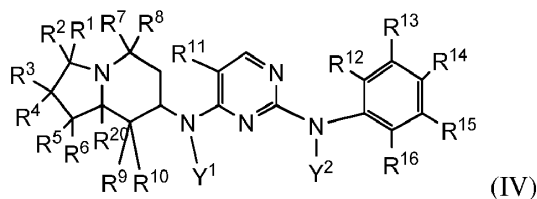
La referencia a la fórmula (III) pretende incluir compuestos de fórmula (III) e (IIIa)-(IIIb).

En la fórmula (III), Q es C o N. En ciertas realizaciones, Q es C. En ciertas realizaciones, Q es N.

En la fórmula (IIIa) e (IIIb), en determinadas realizaciones, el compuesto está ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 99 % o más.

Fórmula IV

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IV):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo

sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

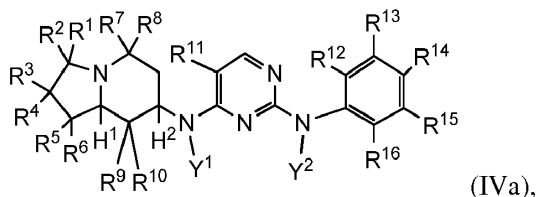
R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo; y

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IVa):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

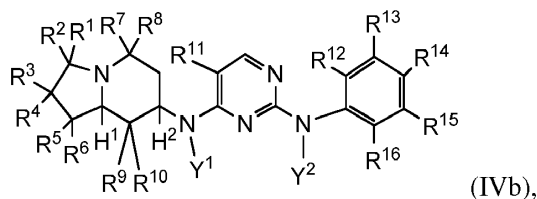
R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H¹ y H² son hidrógeno con configuración *cis* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IVb):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y^1 y Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alc oxycarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H^1 y H^2 son hidrógeno con configuración *trans* relativa;

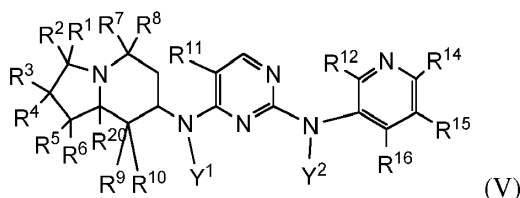
o una sal o estereoisómero del mismo.

La referencia a la fórmula (IV) pretende incluir compuestos de fórmula (IV) e (IVa)-(IVb).

En la fórmula (IVa) e (IVb), en determinadas realizaciones, el compuesto está ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 99 % o más.

Fórmula V

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (V):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

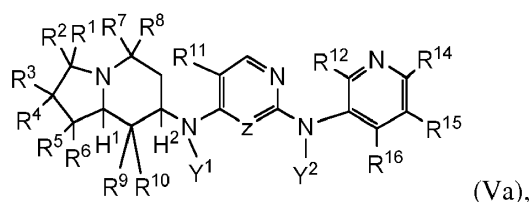
R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo; y

R^{12} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcóxicarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Va):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

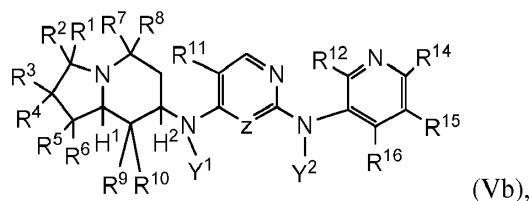
R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

R^{12} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcóxicarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H^1 y H^2 son hidrógeno con configuración *cis* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Vb):



5 en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

R¹², R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H¹ y H² son hidrógeno con configuración *trans* relativa;

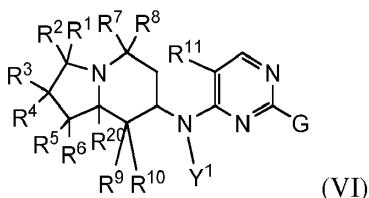
o una sal o estereoisómero del mismo.

La referencia a la fórmula (V) pretende incluir compuestos de fórmula (V) y (Va)-(Vb).

En la fórmula (Va) y (Vb), en determinadas realizaciones, el compuesto está ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 99 % o más.

Fórmula VI

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VI):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo;

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

G es halógeno o -NY²Ar¹;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

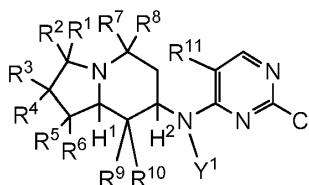
Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En la fórmula (VI), G es halógeno o -NY²Ar¹. En determinadas realizaciones, G es halógeno. En determinadas realizaciones, G es -NY²Ar¹.

En la fórmula (VI), Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo sustituido.

En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI) es de la fórmula:



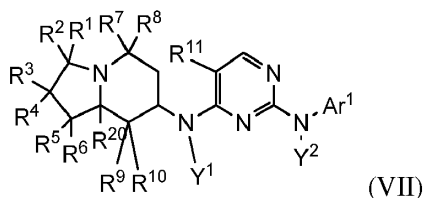
en la que

H¹ y H² son hidrógeno.

En determinadas realizaciones, H¹ y H² son hidrógeno con configuración *cis* relativa. En determinadas realizaciones, H¹ y H² son hidrógeno con configuración *trans* relativa.

Fórmula VII

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VII):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo

sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

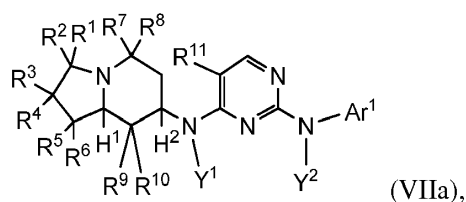
R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VIIa):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

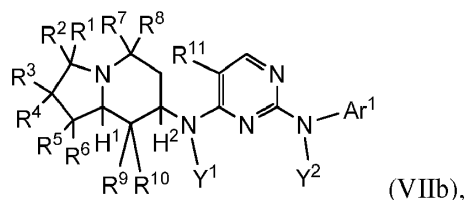
Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; y

H¹ y H² son hidrógeno con configuración *cis* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VIIb):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano,

halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; y

H¹ y H² son hidrógeno con configuración *trans* relativa.

o una sal o estereoisómero del mismo.

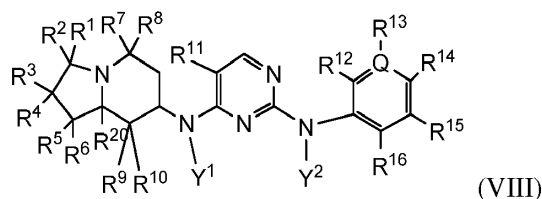
La referencia a la fórmula (VII) pretende incluir compuestos de fórmula (VII) y (VIIa)-(VIIb).

En las fórmulas (VII), Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo o arilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo. En determinadas realizaciones, Ar¹ es arilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo. En determinadas realizaciones, Ar¹ es heteroarilo sustituido.

En la fórmula (VIIa) y (VIIb), en determinadas realizaciones, el compuesto está ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 99 % o más.

Fórmula VIII

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VIII):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

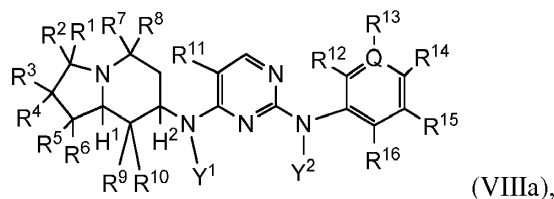
Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Q es C o N; y

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcóxicarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociciloxi, y heterociciloxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VIIIa):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

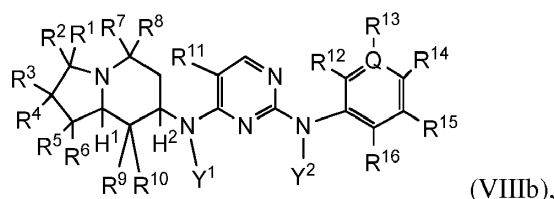
Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Q es C o N;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alc oxycarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H¹ y H² son hidrógeno con configuración *cis* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VIIIb):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Q es C o N;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcóxicarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H^1 y H^2 son hidrógeno con configuración *trans* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

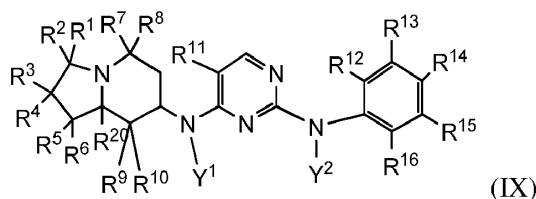
La referencia a la fórmula (VIII) pretende incluir compuestos de fórmula (VIII) y (VIIIa)-(VIIIb).

En la fórmula (VIII), Q es C o N. En ciertas realizaciones, Q es C. En ciertas realizaciones, Q es N.

En la fórmula (VIIIa) y (VIIIb), en determinadas realizaciones, el compuesto está ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 99 % o más.

Fórmula IX

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IX):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

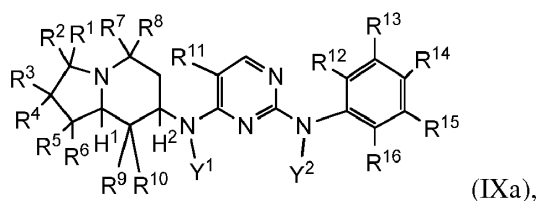
R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcóxicarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IXa):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

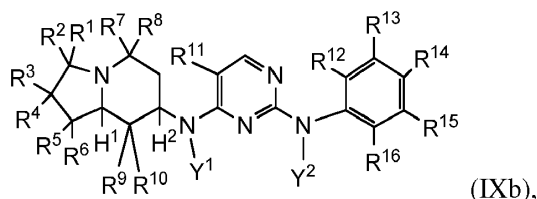
R¹¹, se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcoxicarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicililo, y heterocicililo sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H¹ y H² son hidrógeno con configuración *cis* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IXb):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H¹ y H² son hidrógeno con configuración *trans* relativa;

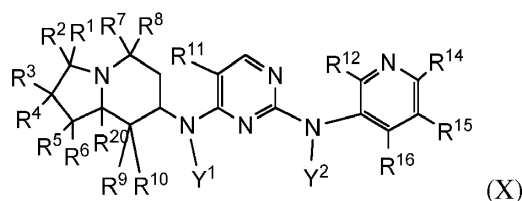
o una sal o estereoisómero del mismo.

La referencia a la fórmula (IX) pretende incluir compuestos de fórmula (IX) e (IXa)-(IXb).

En la fórmula (IXa) e (IXb), en determinadas realizaciones, el compuesto está ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 99 % o más.

Fórmula X

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (X):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

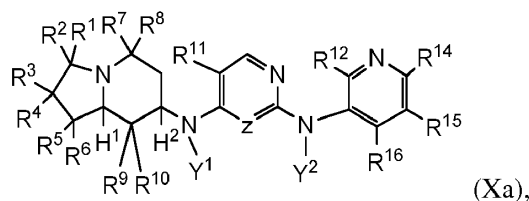
R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R¹², R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Xa):



5 en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

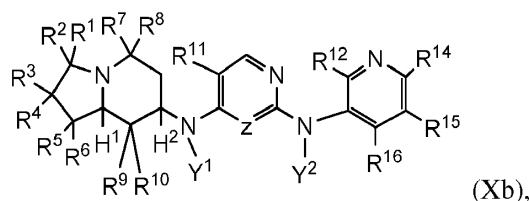
R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

R¹², R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarboniloxi, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, y heterocicliloxi sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H¹ y H² son hidrógeno con configuración *cis* relativa;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Xb):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

R^{12} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, y heterociclioxi sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido; y H^1 y H^2 son hidrógeno con configuración *trans* relativa;

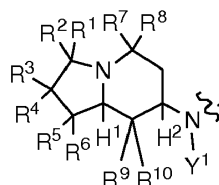
o una sal o estereoisómero del mismo.

La referencia a la fórmula (X) pretende incluir compuestos de fórmula (X) y (Xa)-(Xb).

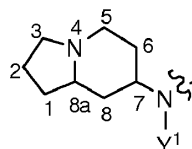
En la fórmula (Xa) y (Xb), en determinadas realizaciones, el compuesto está ópticamente activo. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 95 % o más. En determinadas realizaciones, hay un exceso enantiomérico del 99 % o más.

Ciertas realizaciones de las Fórmulas I-X

Con referencia a las Fórmulas I-X, la fórmula



incluye al menos dos centros quirales y, por lo tanto, al menos cuatro estereoisómeros. Para mayor claridad, la numeración del sistema anular se muestra a continuación con omisión de sustituyentes opcionales.



Con referencia continua a las fórmulas I-X, el diastereómero (7,8a) *cis* tiene la estructura:



y el diastereómero (7,8a) *trans*:



En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, acilo, aminoacilo, y nitro; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo.

5 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, y hidroxilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo.

10 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 y R^2 son cada uno alquilo, tal como alquilo C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_3 . En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 y R^2 son cada uno metilo.

15 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^3 y R^4 es halógeno o hidroxilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^3 y R^4 es halógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, uno de R^3 y R^4 es halógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^3 y R^4 es F. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, uno de R^3 y R^4 es F. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^3 y R^4 son cada uno halógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^3 y R^4 son cada uno F. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^3 y R^4 es hidroxilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, uno de R^3 y R^4 es hidroxilo.

20 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^5 y R^6 es hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

25 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo.

30 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son cada uno hidrógeno.

35 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, y nitro. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, y azido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano, halógeno, e hidroxilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, y tioalcoxi sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y arilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo.

45 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo.

50 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, y nitro; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, y halógeno; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo.

55 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^7 y R^8 son cada uno alquilo, tal como alquilo C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_3 . En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^7 y R^8 son cada uno metilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo.

60 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^9 y R^{10} es alquilo, tal como alquilo C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_3 . En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de

65

R⁹ y R¹⁰ es metilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, uno de R⁹ y R¹⁰ es metilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, y nitro. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, y azido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano, halógeno, e hidroxilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, carboxilo, carboxilalquilo, tior, tioalcoxi, y tioalcoxi sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno y arilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ se selecciona de alcoxi, alcoxi sustituido, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, y nitro. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, o nitro. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es flúor o ciano. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es flúor. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es ciano. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es acilo o aminoacilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es nitro.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, tior, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ se selecciona de alcoxi, alcoxi sustituido, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, y nitro. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, o nitro. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es flúor o ciano. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es flúor. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es ciano. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es acilo o aminoacilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es nitro.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, tior, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es alquilo o alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es tior, tioalcoxi, o tioalcoxi sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es alqueno o alqueno sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es alquino o alquino sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es -SO-arilo o -SO-heteroarilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es -SO₂-alquilo o -SO₂-alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R¹¹ es -SO₂-arilo o -SO₂-heteroarilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R²⁰ es hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R²⁰ es alquilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R²⁰ es alquilo sustituido.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y¹ y Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y¹ es hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y² es hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y¹ y Y² son hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y¹ es alquilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y² es alquilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y¹ y Y² son alquilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y¹ es alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y² es alquilo sustituido. Por ejemplo, Y¹ y Y² pueden seleccionarse independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido, tal como alquilo C₁-C₄ sustituido, o alquilo C₁-C₃ sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, Y¹ y Y² pueden seleccionarse independientemente de un alquilo sustituido con uno o más grupos, tal como, pero sin limitación, alquilo, hidroxilo, amino, amino sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, alcocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, aminocarbonilo, nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, acilo, aminoacilo, aminocarbonilo, pentafluoruro de azufre, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, acilamino, aminocarbonilamino, pentafluoruro de azufre, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido, o R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

En ciertas realizaciones de las fórmulas IX, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, y ciano. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} son hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, dos de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, tres de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} y R^{16} son hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , y R^{16} son hidrógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo y alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alquilo, tal como alquilo C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_3 . En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de metilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido.

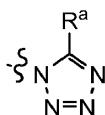
En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, y alcoxi sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de halógeno. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de flúor. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de ciano. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidroxilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alcoxi. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alcoxi C_1-C_6 . En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alcoxi C_1-C_3 , tal como metoxi, isopropoxi y similares. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alcoxi sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alcoxi C_1-C_6 sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de alcoxi C_1-C_3 sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, el grupo alcoxi sustituido está sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , tal como alquilo C_1-C_3 , incluyendo metilo).

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de amino y amino sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de acilamino, aminocarbonilamino, alcocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, y aminocarbonilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de acilamino y aminocarbonilamino. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de acilamino. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de aminocarbonilamino.

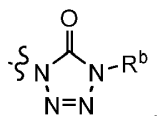
En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de nitro, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y pentafluoruro de azufre. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de pentafluoruro de azufre.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociciloxi, y heterociciloxi sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de arilo y arilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de cicloalquilo y cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de cicloalquilo. Por ejemplo, los grupos cicloalquilo pueden incluir, pero sin limitación, cicloalquilo C_3 - C_8 , incluyendo cicloalquilo C_3 - C_6 , tal como ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de heteroarilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de heterociclilo. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de heterociclilo sustituido. Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, tetrazolona, tetrazolona sustituida, tetrazolilo, y tetrazolilo sustituido. Por ejemplo, un grupo tetrazolilo o un grupo tetrazolonilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos, tal como un resto alquilo, por ejemplo, alquilo $-C_1$ - C_6 , incluyendo alquilo C_1 - C_3 , tal como metilo, y similares. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, los sustituyentes de tetrazolilo tienen la fórmula



en la que R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^a es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C_1 - C_6 , o alquilo C_1 - C_3 , tal como, pero sin limitación metilo), o haloalquilo, tal como difluorometilo o trifluorometilo, y similares. Los sustituyentes de tetrazolonilo en ciertas realizaciones de las fórmulas I-X tienen la fórmula



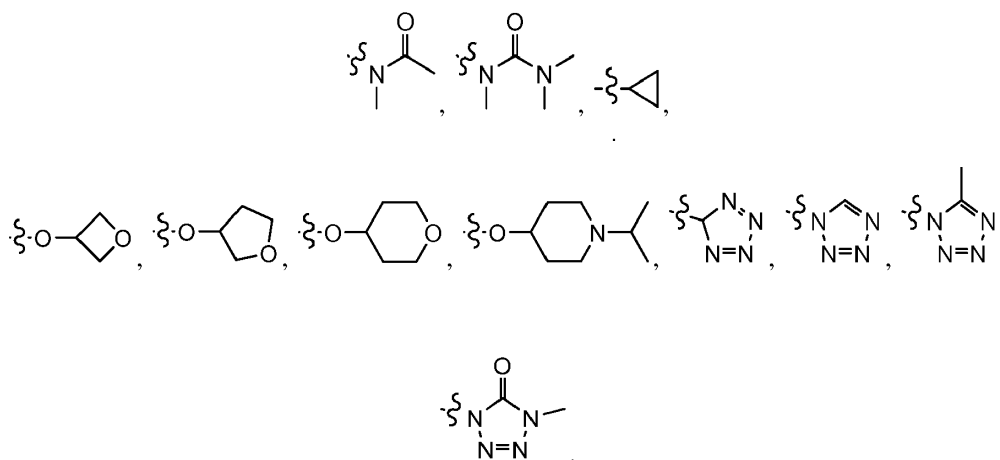
donde R^b se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^b es alquilo o alquilo sustituido, tal como alquilo C_1 - C_6 o alquilo sustituido, o alquilo C_1 - C_3 o alquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^b es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como cicloalquilo C_3 - C_8 o cicloalquilo sustituido, o cicloalquilo C_3 - C_6 o cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, en las que uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} es tetrazolonilo, R^b es metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de heterociciloxi y heterociciloxi sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de heterociciloxi. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de heterociciloxi sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, los grupos heterociciloxi y heterociciloxi sustituido incluyen un anillo de 3 a 8 miembros, tal como un anillo de 3 a 6 miembros, que incluye de 1 a 5 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos, tal como 1 heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre). Por ejemplo, los grupos heterociciloxi y heterociciloxi sustituidos pueden incluir anillos tales como, pero sin limitación, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, oxetano, piperidina y similares. Los grupos heterociciloxi sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más grupos, tal como alquilo, por ejemplo, alquilo $-C_1$ - C_6 , incluyendo alquilo C_1 - C_3 , tales como metilo, isopropilo, y similares.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros. En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo o heterociclilo sustituido de 5 a 10 miembros. Por ejemplo, R^{14} y R^{15} junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un grupo tetrazolooxazinilo, que puede estar sustituido con uno o más grupos, tal como alquilo, por ejemplo, alquilo $-C_1$ - C_6 , incluyendo alquilo C_1 - C_3 , tal como metilo.

Como se entenderá por los expertos en la técnica, las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a las fórmulas I-X pueden usarse junto con otras realizaciones. Por consiguiente, las características de uno o más de los párrafos [00157] - [00189] pueden incluirse en un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-X. A modo de ejemplo, un compuesto puede tener las características de una realización de párrafo [00186] y también del párrafo [00187], de tal manera que, por ejemplo, R^{14} y R^{15} , son un cicloalquilo y un heterocicloalquilo, tal como en un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-X, en las que R^{14} es cicloalquilo y R^{15} es heterocicloalquilo. Asimismo, los compuestos pueden incluir características mencionadas en los párrafo [00183], [00186], [00187] y [00188] - un ejemplo de tal compuesto puede tener R^{12} que es halógeno, tal como flúor, R^{14} que es heterociclilo o heterociclilo sustituido y R^{15} que es heteroarilo o heteroarilo sustituido. De forma similar, ciertas realizaciones de las fórmulas I-X incluyen una o más características seleccionadas de las mencionadas en los párrafos [00180], [00182], [00183], [00186] y [00187].

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-X, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, flúor, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, ciano, pentafluoruro de azufre, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(OH)CH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$,



y

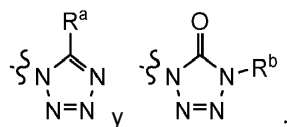
Por ejemplo, en una realización de las fórmulas I-X, R^{12} es halógeno, tal como flúor.

Por ejemplo, en una realización de las fórmulas I-X, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se selecciona de cicloalquilo y cicloalquilo sustituido.

Por ejemplo, en una realización de las fórmulas I-X, al menos uno de R^{14} y R^{15} se selecciona de halógeno y cicloalquilo.

Por ejemplo, en una realización de las fórmulas I-X, R^{14} y R^{15} independientemente se seleccionan de alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

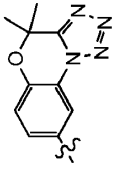
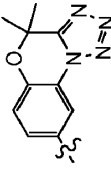
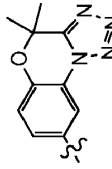
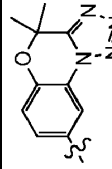
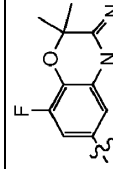
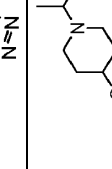
Por ejemplo, en una realización de las fórmulas I-X, al menos uno de R^{14} y R^{15} se selecciona de

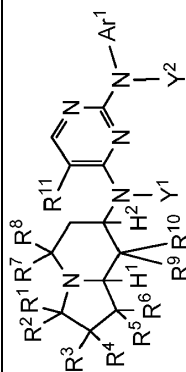


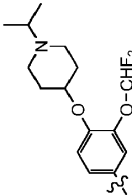
Por ejemplo, en una realización de las fórmulas I-X, R^{12} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi y alcoxi sustituido y R^{14} se selecciona de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, halógeno, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

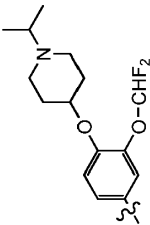
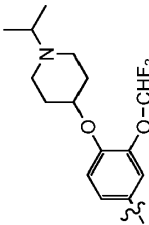
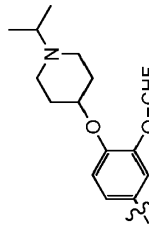
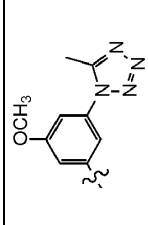
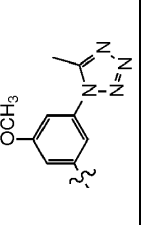
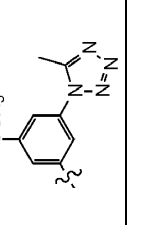
Los compuestos particulares de interés se muestran ilustrados en la siguiente tabla.

Tabla 1

	R ¹ /R ²	R ³ /R ⁴	R ⁵ /R ⁶	R ⁷ /R ⁸	R ⁹ /R ¹⁰	R ¹¹	Y ¹	Y ²	Ar ¹	H ¹ /H ²
1	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de diastereómeros
2	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
3	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
4	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
5	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		Diastereómero cis racémico
6	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de diastereómeros

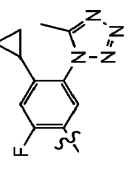
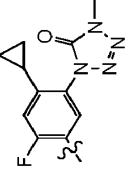
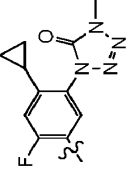
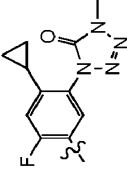
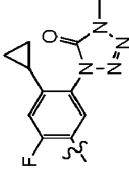
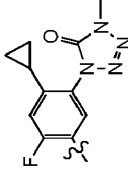
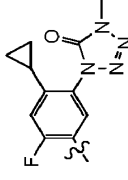


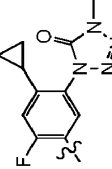
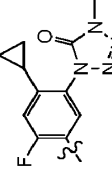
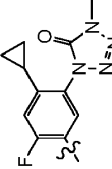
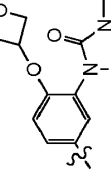
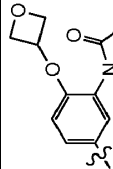
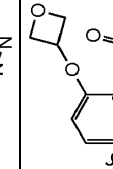
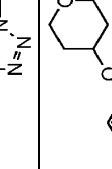
7	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H	enantiómero individual
									

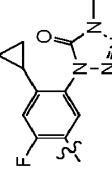
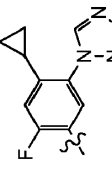
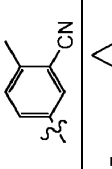
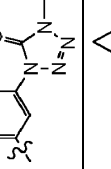
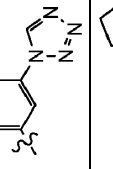
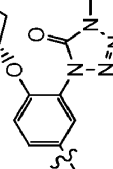
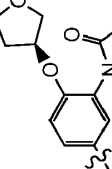
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar ¹	H1/H2
8	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
9	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
10	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
11	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
12	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
13	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual

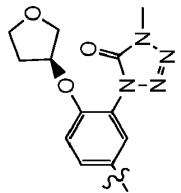
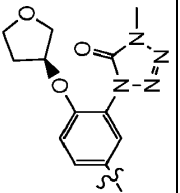
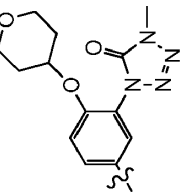
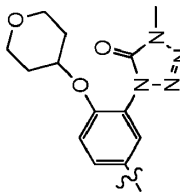
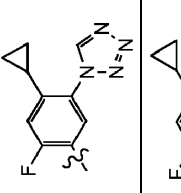
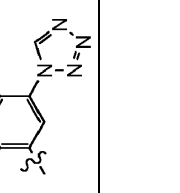
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2	
14	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual	
15	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		H/H	
16	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		racémico	
17	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/◀H 7R,8aS	
18	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀◀H/◀◀H 7S,8aR	
19	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		trans	
20	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual	

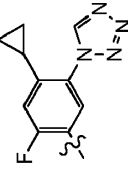
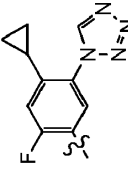
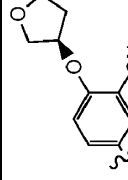
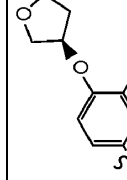
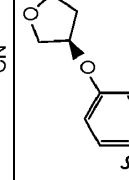
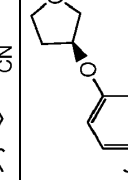
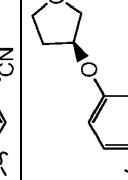
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
21	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
22 (sal <i>p</i> -toluenosulfónica)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		7 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>
23 (sal <i>p</i> -toluenosulfónica)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		7 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>
24	H/H	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
25	CH ₃ /CH ₃	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
26	CH ₃ /CH ₃	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
27	H/H	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)

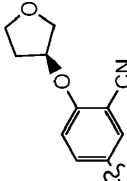
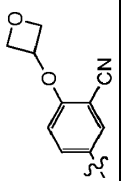
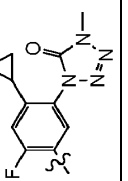
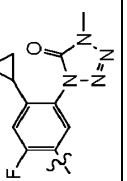
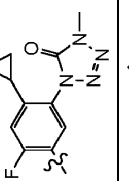
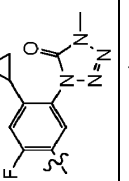
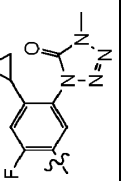
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
28	H/H	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
29	H/H	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
30	CH ₃ /CH ₃	H/H	H/H	=O	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
31	=O	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		racémico (7,8a <i>cis</i>)
32	=O	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		racémico (7,8a <i>trans</i>)
33 (sal fórmica)	=O	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		racémico (7,8a <i>trans</i>)
34	CH ₃ /CH ₃	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		enantiómero individual

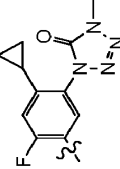
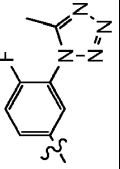
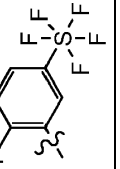
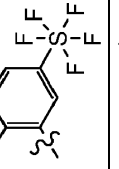
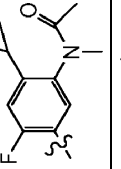
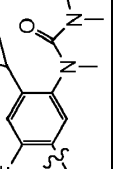
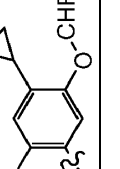
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
35	CH ₃ / CH ₃	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		enantiómero individual
36	CH ₃ / CH ₃	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		enantiómero individual
37	CH ₃ / CH ₃	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		enantiómero individual
38	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
39	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
40	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
41	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)

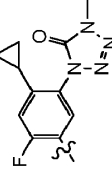
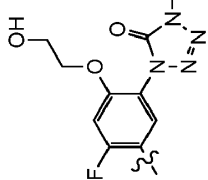
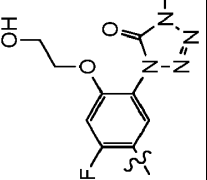
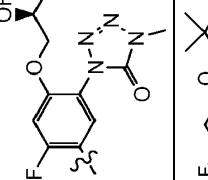
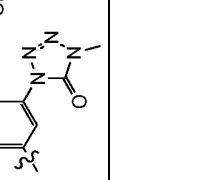
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2	
42	H/H	F/F	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		<i>trans</i> (7 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)	
43	H/H	F/F	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		<i>trans</i> (7 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)	
44	H/H	F/F	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		<i>trans</i>	
45	H/H	F/F	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		<i>cis</i>	
46	H/H	F/F	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		<i>cis</i>	
47	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de dos diastereómeros	
48	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		7 <i>R</i> , 8 <i>aS</i>	

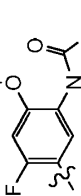
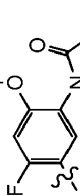
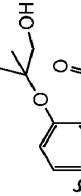
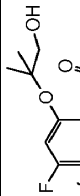
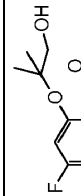
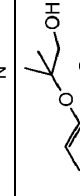
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
49	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		dos diastereómeros
50	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ◀H 7R, 8aS
51	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		racémico
52	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ◀H 7R, 8aS
53	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		cis racémico (diastereómero individual)
54	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual

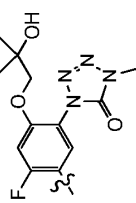
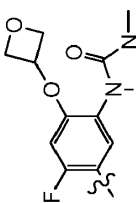
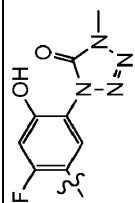
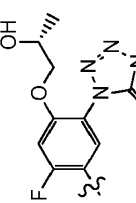
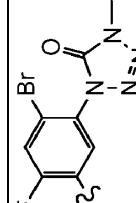
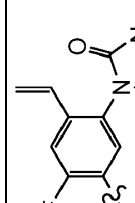
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
55	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
56	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		racémico <i>cis</i> (diastereómero individual)
57	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		dos diastereómeros (7,8a- <i>cis</i>)
58	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual (7,8a- <i>cis</i>)
59	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
60	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		dos diastereómeros (7,8a- <i>cis</i>)
61	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual

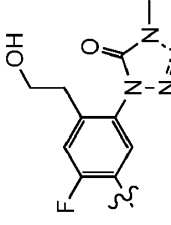
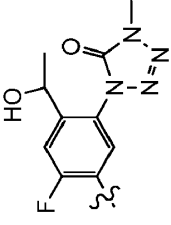
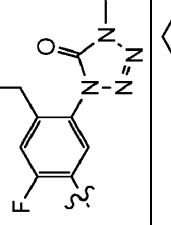
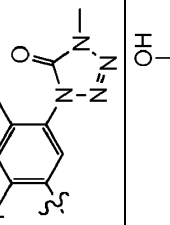
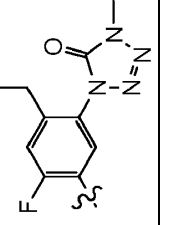
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
62	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		enantiómero individual
63	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
64	H/H	H/ ◀F (R)	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ◀H 7R,8aR
65	H/H	H/ ◀F (R)	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ H 7S,8aR
66	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		(c/s) racémico
67	H/H	H/ ◀◀F (S)	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ◀◀H 7R,8aR
68	H/H	H/ ◀◀OH (R)	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ◀◀H 7R,8aR

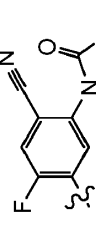
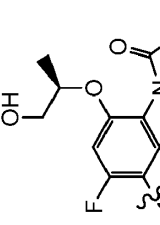
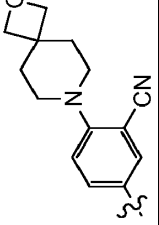
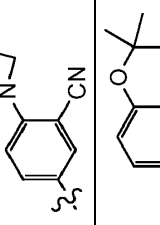
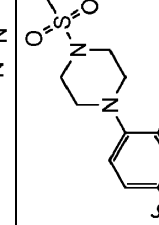
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
69 (sal <i>p</i> -toluenosulfónica)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/CH ₃	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
70 (ácido fórmico)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/CH ₃	F	H	H		Racémico (diastereómero individual)
71	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
72	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
73 (ácido fórmico)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
74 (ácido fórmico)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
75 (ácido fórmico)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS

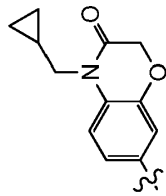
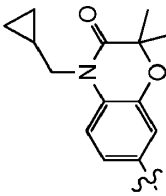
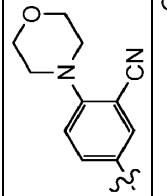
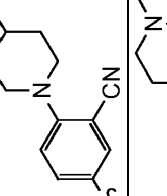
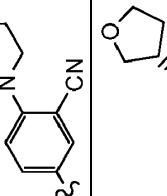
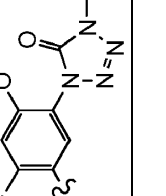
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
76	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
77	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
78	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
79	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
80	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS

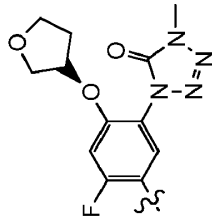
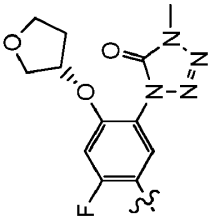
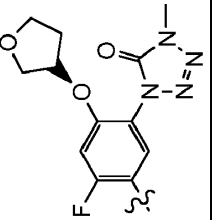
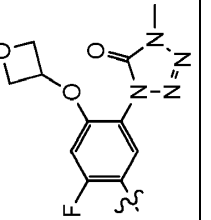
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
81	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
82	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
83	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
84	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
85	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS
86 (ácido pamoico)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R,8aS

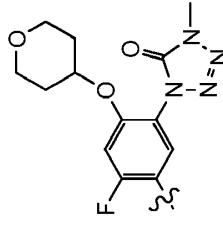
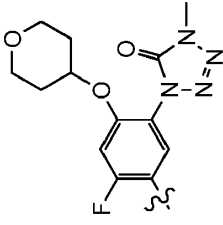
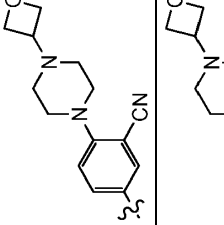
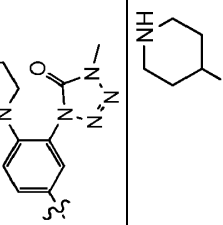
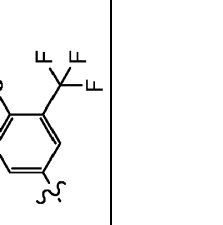
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
87	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
88	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
89	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
90	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
91	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
92	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
93	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
94	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS; mezcla 1:1 de diastereómeros en el centro de alcohol benílico.
95	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
96	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
97	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
98	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◄H/ ◄H 7R, 8aS
99	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		diastereómero individual
100	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◄H/ ◄H 7R, 8aS
101	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◄H/ ◄H 7R, 8aS
102	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◄H/ ◄H 7S, 8aR
103	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◄H/ ◄H 7R, 8aS

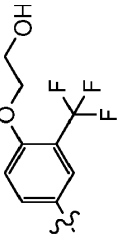
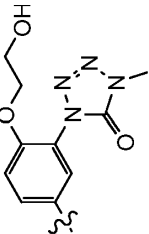
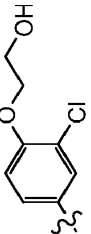
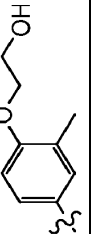
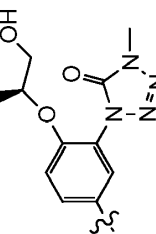
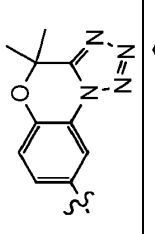
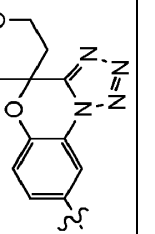
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
104	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
105	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
106	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
107	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
108 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
109	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

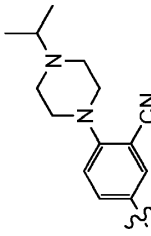
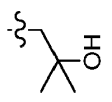
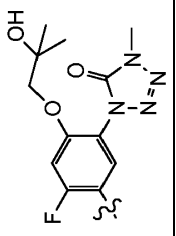
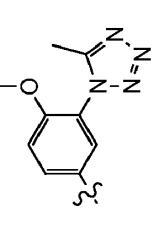
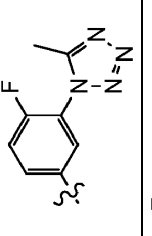
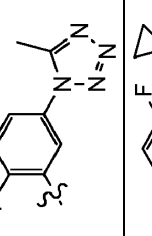
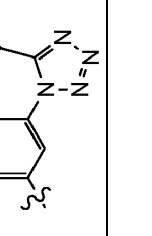
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
110	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		▼H/ ▼H 7R, 8aS
111	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		▼H/ ▼H 7R, 8aS
112	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		▼H/ ▼H 7R, 8aS
113	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		▼H/ ▼H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
114	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
115	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
116	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
117	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
118	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

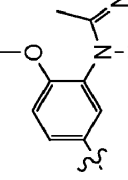
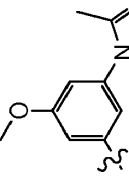
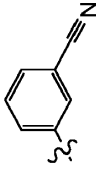
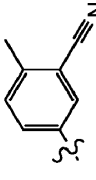
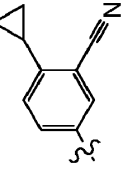
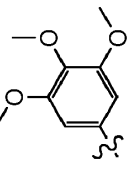
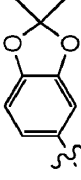
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
119	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
120	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
121	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
122	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		diastereómero individual
123	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
124	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS; diastereómeros en las posiciones 3 y 4 de piperidina. Cada diastereómero es trans con respecto al sustituyente C3 y C4.

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
125	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
126 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
127	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS; mezcla de diastereómeros en carbono de alcohol terciario.
128	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
129	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
130	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
131	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
132	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
133	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
134	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
135	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
136	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
137 (ácido fórmico)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

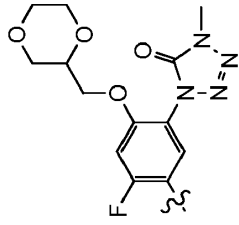
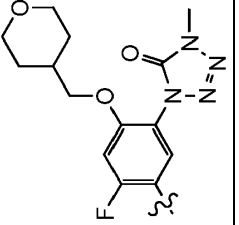
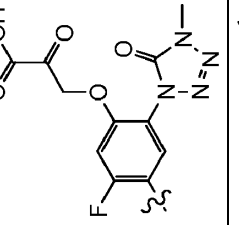
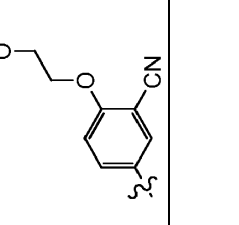
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
138	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
139	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F		H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
140 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
141 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
142 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
143 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

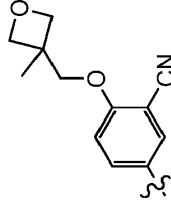
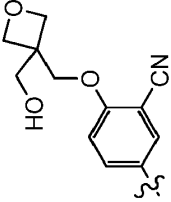
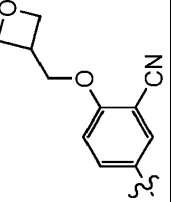
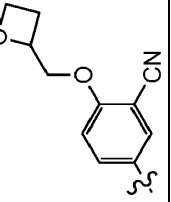
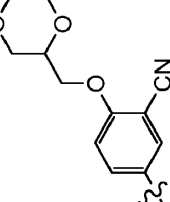
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
144 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
145 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
146 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
147 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
148 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
149 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
150 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
151 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
152 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
153	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
154	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
155	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
156	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
157	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

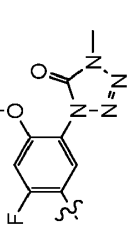
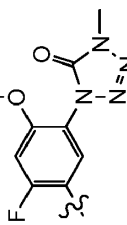
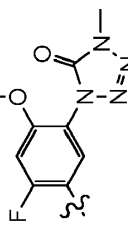
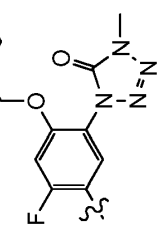
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
158	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
159	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
160 (sal bis-TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
161 (sal bis-TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
162 (sal bis-TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
163 (sal bis-TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

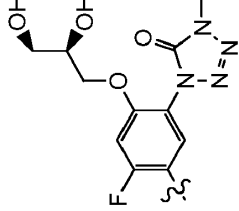
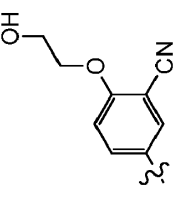
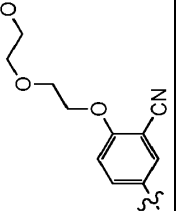
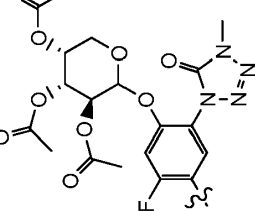
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
164 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
165 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
166 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
167 (sal bis-formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
168	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

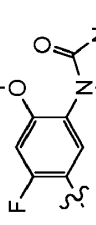
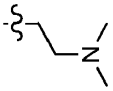
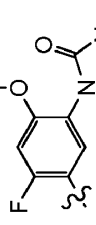
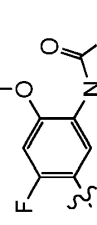
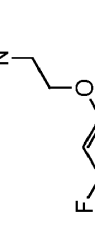
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
169 (sal bis-TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		racémico
170 (sal bis-TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
171 (sal bis-TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
172	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

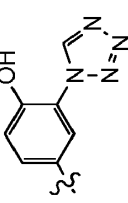
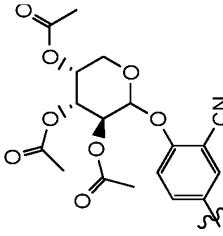
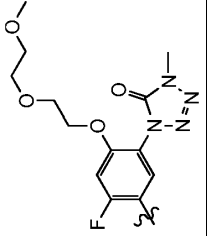
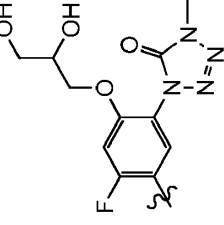
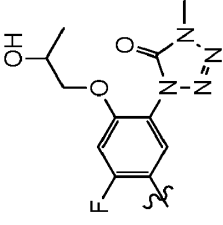
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
173	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
174	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
175	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
176	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
177	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

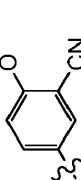
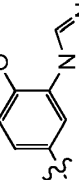
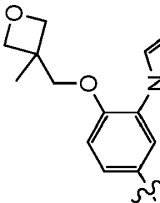
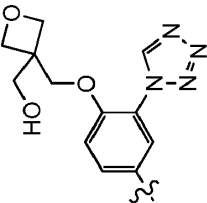
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
178	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
179 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
180	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
181	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
182	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
183	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

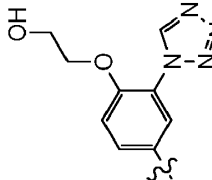
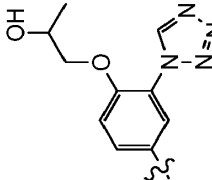
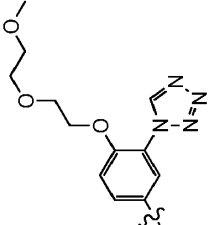
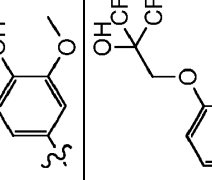
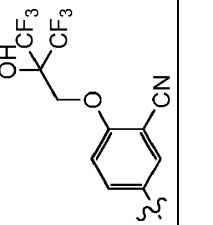
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
184	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
185 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
186 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
187 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

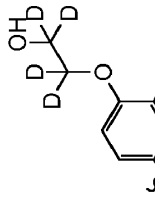
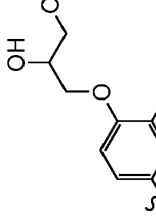
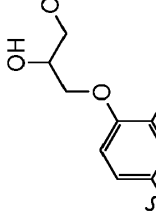
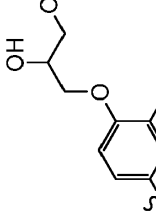
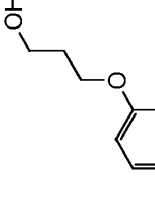
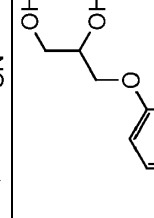
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
188 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
189 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
190 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
191	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
192	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		H/H/ H/H 7R, 8aS
193	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H			H/H/ H/H 7R, 8aS
194 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		H/H/ H/H 7R, 8aS
195	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		H/H/ H/H 7R, 8aS

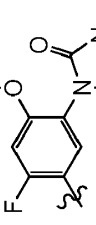
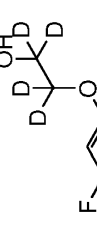
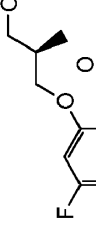
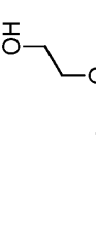
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
196	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
197	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
198 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
199 (sal bis-TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
200 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

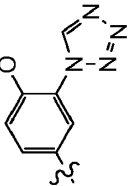
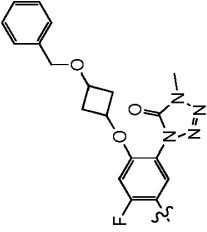
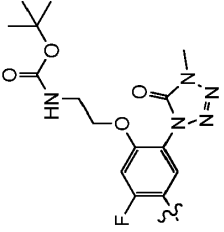
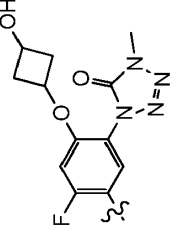
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
201 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
202 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
203 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
204 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

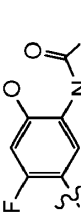
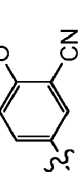
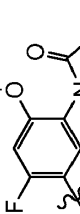
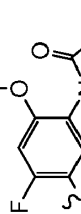
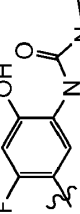
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
205	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
206 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
207	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
208	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
209 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
210 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
211 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F		H		7R, 8aS
212 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		racémico
213 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
214 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

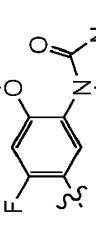
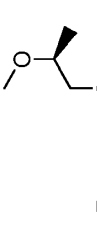
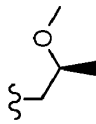
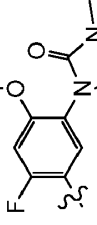
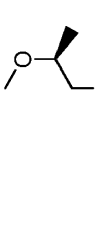
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
215 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
216	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
217	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
218	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
219	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
220	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
221	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
222	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		Configuración (R)
223	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
224 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
225	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		<i>trans</i>
226	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
227	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		<i>trans</i>

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
228	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
229 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
230 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
231 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
232	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

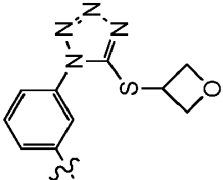
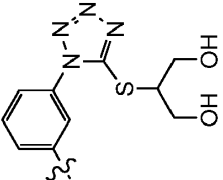
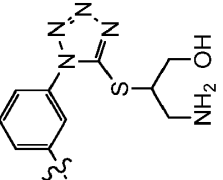
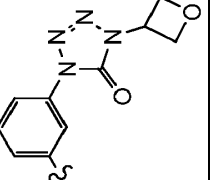
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
233	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ◀H 7R, 8aS
234	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F		H		7R, 8aS
235 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		Configuración (S)
236 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		racémico

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
237 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
238 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
239 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl		H		7R, 8aS
240	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	Cl	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

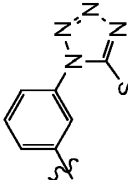
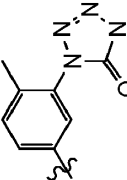
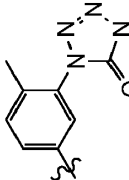
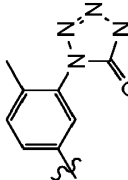
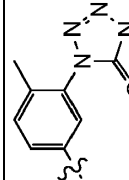
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
241 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
242 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
243 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
248	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
249	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

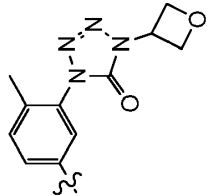
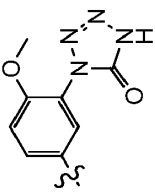
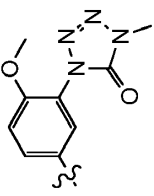
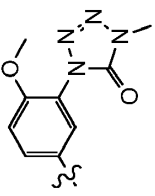
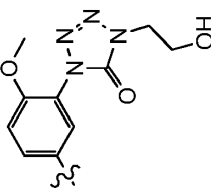
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
250	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de diastereómeros
251	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
252 (sal besilato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
253 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
254 (sal besilato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
255	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

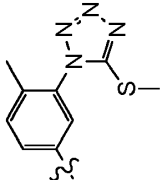
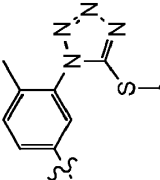
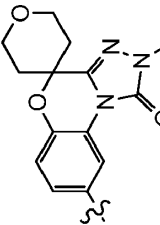
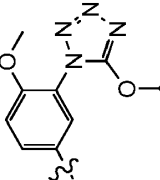
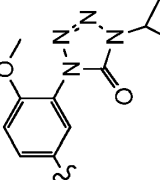
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
256 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
257 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
258	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
259 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
260	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
261	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

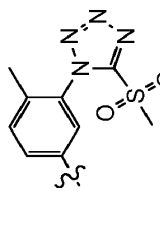
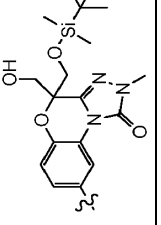
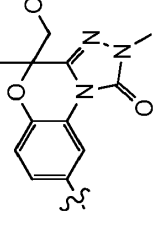
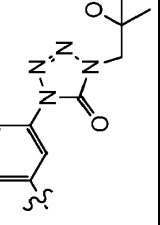
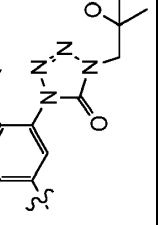
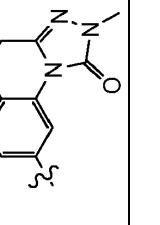
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
262	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
263	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
264 (sal besilato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de diastereómeros
265 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

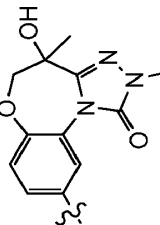
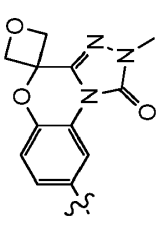
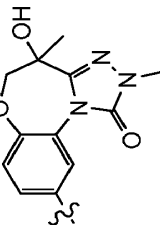
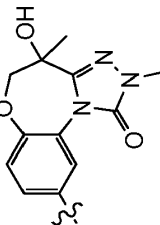
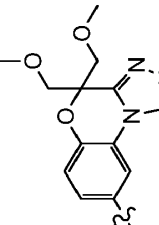
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
266 (sal besilato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
267 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
268	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
269 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
270 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

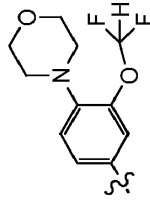
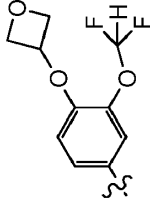
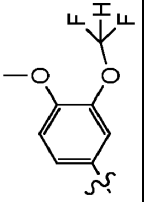
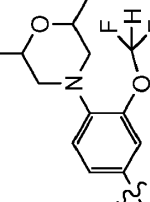
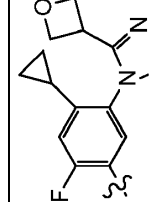
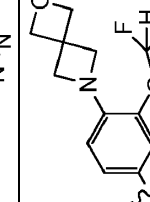
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
271	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
272 (sal besilato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
273 (sal HCl)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
274	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
275	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

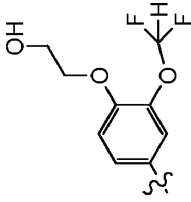
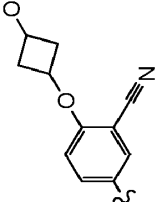
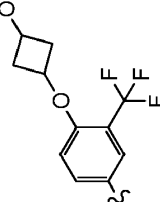
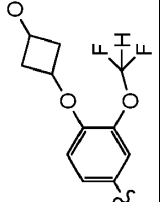
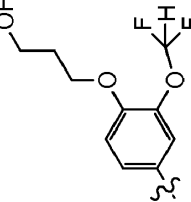
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
276 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
277	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
278 (sal HCl)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
279	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
280	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

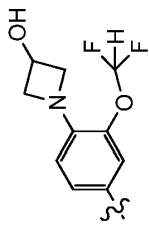
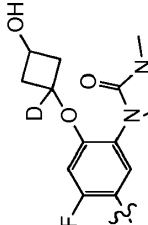
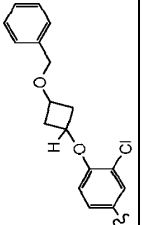
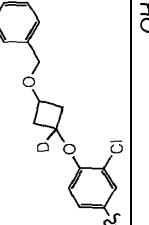
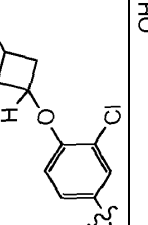
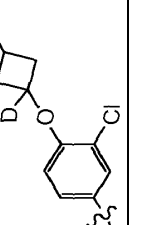
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
281	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
282	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
283 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
284 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
285 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

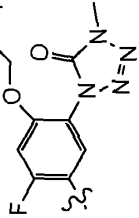
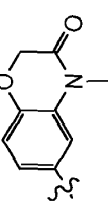
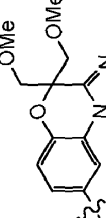
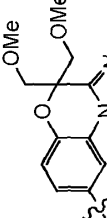
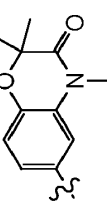
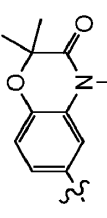
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
286 (sal TFA)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
287 (sal besilato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de diastereómeros
288 (sal besilato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
289 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
290	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
291	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
292	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de diastereómeros
293	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
294	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
295	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
296	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

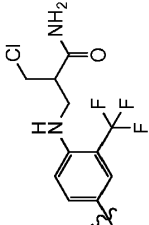
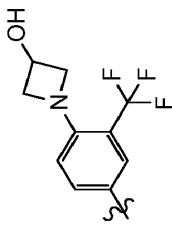
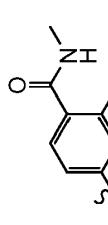
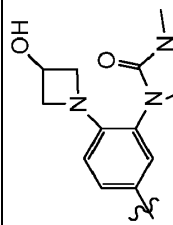
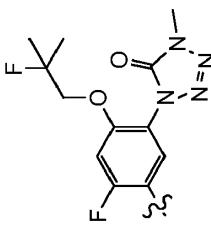
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
297	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
298 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
299	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
300	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS; 2,6-dimetilo en anilo de morfina es cis.
301 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
302 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

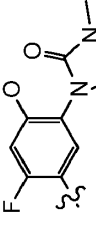
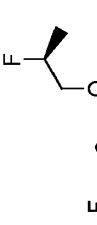
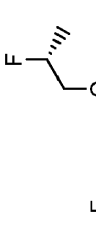
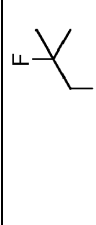
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
303 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
304 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
305 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
306 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
307 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

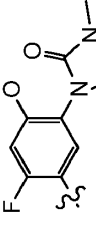
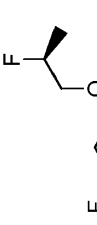
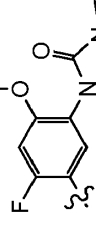
	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
308 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
309 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
310	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
311	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
312 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
313 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ / CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
314 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
315 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
316	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
317 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
318 (sal p-tolueno-sulfónica)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
319 (sal p-tolueno-sulfónica)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
320 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
321 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de diastereómeros
322 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
323 (sal toluenosulfónica)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
324 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
325 (sal toluenosulfónica)	P- H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		mezcla de diastereómeros
326 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
327 (sal p-tolueno- sulfónica)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
328 (sal formiato)	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
329	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
330	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
331	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
332	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	F	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
333	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

	R1/R2	R3/R4	R5/R6	R7/R8	R9/R10	R11	Y1	Y2	Ar1	H1/H2
334	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
335	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS
336	H/H	H/H	H/H	CH ₃ /CH ₃	H/H	CN	H	H		◀H/ ▶H 7R, 8aS

Los compuestos particulares de interés, y sales o solvatos o estereoisómeros de los mismos, incluyen:

- Compuestos 1-4: N²-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5, 5-dimetilindolizin-7-amino)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 Compuesto 5: N²-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuestos 6-10: (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-N²-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 10 Compuestos 11-14: (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)N²-(3-metoxi-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuestos 16-21: octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 17: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 15 Compuesto 18: 1-(5-(4-((7*S*,8*aR*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 22: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetil-octahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 20 Compuesto 23: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetil-octahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 24: (±)-N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-n⁴-(octahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 26: N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino) pirimidin-2,4-diamina;
- 25 Compuesto 27: (±)-1-(5-(5-fluoro-4-(octahidroindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 28: (±)-N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-n⁴-(octahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 Compuesto 30: N²-(4-ciclopropil-6-fluoro-[3-(4-metil)-1,2,3,4-tetrazol-5-ona-1-il])fenil-5-fluoro-N⁴-(7-amino-hexahidro-3, 3-dimetilindolizin-5 (1*H*)-ona)2,4-pirimidinadiazina;
- Compuestos 31-33: 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5*H*)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 35 Compuesto 31: 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5*H*)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 32: 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5*H*)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 33: Formiato de 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5*H*)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 40 Compuestos 34 y 35: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-3,3-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 38: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuestos 39-40: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 45 Compuesto 41: 5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrilo;
- Compuesto 42: 1-(5-(4-((7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 50 Compuesto 43: N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N⁴-(7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 44: (4-((7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrilo;
- Compuesto 45: 1-(5-(4-((7*R*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 55 Compuesto 46: N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N⁴-(7*R*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 47: 1-(2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 60 Compuesto 48: 1-(2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 49: 1-(2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 50: 1-(2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 65 Compuesto 51: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-oxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;

Compuesto 52: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuesto 53: ($\pm$)- N^2 -(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro- n^4 -(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5 Compuestos 54 y 55: ($\pm$)- N^2 -(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro- n^4 -(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 56: ($\pm$)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1H-tetrazol-1-il)fenilamino)-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 Compuesto 57: 2-((R)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
 10 Compuestos 58-59: 2-((R)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
 Compuesto 60: 2-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
 15 Compuestos 61-62: 2-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
 Compuesto 63: 5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo;
 Compuesto 64: 1-(5-(4-((2R,7R,8aR)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 20 Compuesto 65: 1-(5-(4-((2R,7S,8aR)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuesto 66: 4-((R/S,S/R)-Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 25 Compuesto 67: 1-(5-(4-((2S,7R,8aR)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuesto 68: 1-(5-(4-((2R,7R,8aR)-2-hidroxi-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuestos 69-70: 5-Fluoro- N^2 -(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)- N^4 -(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 30 Compuesto 69: 1-(5-(5-Fluoro-4-(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuesto 70: 5-Fluoro- N^2 -(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)- N^4 -(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 35 Compuesto 76: 4-(R,S)-Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 Compuesto 77: 1-(2-(2-hidroxietoxi)-5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 40 Compuesto 78: 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 Compuesto 79: 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-((S)-2-hidroxipropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 45 Compuesto 80: 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 Compuesto 81: 1-(2-((S)-2-hidroxipropoxi)-5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuesto 82: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 50 Compuesto 83: 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-3-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 Compuesto 84: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 Compuesto 85: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 55 Compuesto 86: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuesto 87: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 60 Compuesto 88: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuesto 89: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
 Compuesto 90: 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-((R)-2-hidroxipropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 65 Compuesto 91: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;

- Compuesto 92: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-vinilfenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 93: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 5 Compuesto 94: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(1-hidroxietil)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 95: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-etil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 10 Compuesto 96: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(3-hidroxiprop-1-inil)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 97: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(3-hidroxipropil)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 98: 4-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)benzonitrilo;
- 15 Compuesto 99: 1-(2-((*R*)-1-hidroxiprop-2-iloxi)-5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 100: 5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)benzonitrilo;
- Compuesto 101: 5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)benzonitrilo;
- 20 Compuesto 102: N²-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-il)-N⁴-((7*S*,8*aR*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 103: 5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)benzonitrilo;
- 25 Compuesto 104: 4-(ciclopropilmetil)-7-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2*H*-enzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;
- Compuesto 105: 4-(ciclopropilmetil)-7-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;
- Compuesto 106: 5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-morfolinobenzonitrilo;
- 30 Compuesto 107: 5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo;
- Compuesto 108: 5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo, sal formiato;
- 35 Compuesto 109: 1-(5-(4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(((*R*)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 110: 1-(5-(4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(((*S*)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona;
- 40 Compuesto 111: 4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-4-(((*R*)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 112: 4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-4-(((*S*)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 113: 4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- 45 Compuesto 114: 1-(5-(4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 115: 4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 116: 5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo;
- 50 Compuesto 117: 1-(5-(4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 118: N⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N²-(4-(piperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 55 Compuesto 119: N⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N²-(4-(((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 120: N⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N²-(4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 121: N⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N²-(4-(((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 60 Compuesto 122: N⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N²-(4-(((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 123: N²-(3-cloro-4-(((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)-N⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 65 Compuesto 124: 4-(2-cloro-4-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)piperidin-3-ol;

- Compuesto 125: 8-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-4,4-diil)dimetanol;
- Compuesto 126: 9-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-4-ol;
- Compuesto 127: 9-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-4-ol;
- Compuesto 128: N^2 -(3-(difluorometoxi)-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 129: 2-(2-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 130: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 131: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 132: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 133: 2-(2-cloro-4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 134: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(metil)fenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 135: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 136: N^2 -(4,4-dimetil-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 137: N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-4,4'-piran]-8-il)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 138: 5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzonitrilo;
- Compuesto 139: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 140: N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 141: N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 142: N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 143: N^2 -(3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-4-fluorofenil)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 144: N^2 -(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluorofenil)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 145: N^2 -(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)fenil)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 146: 5-cloro- N^2 -(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 147: 5-cloro- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)- N^2 -(4-metil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 148: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- Compuesto 149: 5-cloro- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)- N^2 -(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 150: 5-cloro- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)- N^2 -(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 151: 5-cloro- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)- N^2 -(4-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 152: 5-cloro- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)- N^2 -(3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 153: 3-(5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo;
- Compuesto 154: 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-metilbenzonitrilo;
- Compuesto 155: 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropilbenzonitrilo;
- Compuesto 156: N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 157: N^2 -(2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;

- Compuesto 158: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 159: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- 5 Compuesto 160: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA;
- Compuesto 161: N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA;
- 10 Compuesto 162: 5-cloro-N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA;
- Compuesto 163: 5-cloro-N2-(3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-4-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA;
- Compuesto 164: 5-cloro-N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- 15 Compuesto 165: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato;
- Compuesto 166: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato;
- 20 Compuesto 167: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(oxetan-2-ilmetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato;
- Compuesto 168: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-hidroxibenzonitrilo;
- Compuesto 169: 1-(2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA;
- 25 Compuesto 170: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA;
- Compuesto 171: Ácido 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-2-oxopropanoico, sal bis-TFA;
- 30 Compuesto 172: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo;
- Compuesto 173: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)benzonitrilo;
- Compuesto 174: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)benzonitrilo;
- 35 Compuesto 175: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-ilmetoxi)benzonitrilo;
- Compuesto 176: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-2-ilmetoxi)benzonitrilo;
- Compuesto 177: 2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 40 Compuesto 178: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzonitrilo;
- Compuesto 179: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo, sal formiato;
- 45 Compuesto 180: 2-bromo-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo;
- Compuesto 181: 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropil-4-fluorobenzonitrilo;
- Compuesto 182: 5-cloro-N2-(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 50 Compuesto 183: 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 184: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propanoato de etilo;
- 55 Compuesto 185: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((2-oxotetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- Compuesto 186: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- Compuesto 187: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- 60 Compuesto 188: 1-(2-((R)-2,3-dihidroxipropoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- Compuesto 189: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo, sal formiato;
- 65 Compuesto 190: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)benzonitrilo, sal formiato;

- Compuesto 191: triacetato de (3S,4R,SR)-2-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo;
- Compuesto 192: 1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 193: 1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-((2-(dimetilamino)etil)(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 194: 1-(2-(2-(dietilamino)etoxi)-5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- Compuesto 195: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 196: 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenol;
- Compuesto 197: Triacetato de (3S,4R,5R)-2-(2-ciano-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo;
- Compuesto 198: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- Compuesto 199: 1-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA;
- Compuesto 200: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- Compuesto 201: 5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxiopropoxi)benzonitrilo, sal formiato;
- Compuesto 202: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 203: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 204: (3-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)metil)oxetan-3-il)metanol, sal formiato;
- Compuesto 205: 2-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 206: 1-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-2-ol, sal formiato;
- Compuesto 207: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 208: 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenol;
- Compuesto 209: 5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi)benzonitrilo, sal formiato;
- Compuesto 210: 5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxi-1,1,2,2-d4)benzonitrilo, sal formiato;
- Compuesto 211: 2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, sal TFA;
- Compuesto 212: 2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, sal TFA;
- Compuesto 213: 5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxiopropoxi)benzonitrilo, sal TFA;
- Compuesto 214: 3-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propano-1,2-diol, sal TFA;
- Compuesto 215: 3-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol, sal TFA;
- Compuesto 216: 2-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 217: 2-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenoxi)etan-1,1,2,2-d4-1-ol;
- Compuesto 218: 3-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol;
- Compuesto 219: 5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxi-1,1,2,2-d4)benzonitrilo;
- Compuesto 220: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 221: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-1,1,2,2-d4)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 222: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((R)-3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 223: 2-(4-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etan-1-ol;

Compuesto 224: 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol, sal formiato;

5 Compuesto 225: 1-(2-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 226: (2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo;

Compuesto 227: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(3-hidroxyciclobutoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

10 Compuesto 228: 1-(2-(2-aminoetoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 229: 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo, sal formiato;

15 Compuesto 230: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

Compuesto 231: 1-(2-(2-aminoetoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

Compuesto 232: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

20 Compuesto 233: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 234: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)((S)-2-metoxipropil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

25 Compuesto 235: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

Compuesto 236: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato, mezcla de diastereómeros;

Compuesto 237: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

30 Compuesto 238: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

Compuesto 239: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)((S)-2-metoxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

35 Compuesto 240: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 241: 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;

Compuesto 242: 5-fluoro-N2-(2-fluoro-3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;

40 Compuesto 243: 5-fluoro-N2-(2,6-difluoro-3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;

Compuesto 248: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2,4,4-trimetil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;

45 Compuesto 249: 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;

Compuesto 250: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-dimetil-2-(3-cloropropanol-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;

Compuesto 251: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-dimetil-2-(oxetan-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;

50 Compuesto 252: 4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenol, sal besilato;

Compuesto 253: N5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-N2-metilbenzo[d]oxazol-2,5-diamina, sal formiato;

55 Compuesto 254: N5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-N2-metilbenzo[d]oxazol-2,5-diamina, sal besilato;

Compuesto 255: N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;

Compuesto 256: 4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-5-fluorofenol, sal TFA;

60 Compuesto 257: N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluoro-4-isopropoxifenil)-5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;

Compuesto 258: 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-(5-(metilamino)-1H-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;

65 Compuesto 259: 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-tiol, sal formiato;

- Compuesto 260: 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 261: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 Compuesto 262: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(oxetan-3-iltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 263: 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)propano-1,3-diol;
- 10 Compuesto 264: 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)-3-aminopropan-1-ol, sal besilato;
- Compuesto 265: 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- Compuesto 266: 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol, sal besilato;
- 15 Compuesto 267: 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- Compuesto 268: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2-(2-hidroxietil)-4,4-dimetil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 20 Compuesto 269: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metilsulfonyl)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- Compuesto 270: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metilsulfinil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- Compuesto 271: 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol;
- 25 Compuesto 272: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal besilato;
- Compuesto 273: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal HCl;
- 30 Compuesto 274: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 275: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 276: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- 35 Compuesto 277: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 278: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal HCl;
- Compuesto 279: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 40 Compuesto 280: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 281: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metil-3-(5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 45 Compuesto 282: 2-(1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol;
- Compuesto 283: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-espiro(2H-1,4-benzoxazin-4,4'-[4H]piran)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- 50 Compuesto 284: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metoxi-3-(5-(oxetan-3-iloxi)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 285: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- Compuesto 286: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metil-3-(5-(metilsulfonyl)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- 55 Compuesto 287: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4-(hidroximetil)-4-(((1,1-dimetiletil)dimetilsilil)oximetil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal besilato;
- Compuesto 288: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-di(hidroximetil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal besilato;
- 60 Compuesto 289: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- Compuesto 290: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 65 Compuesto 291: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;

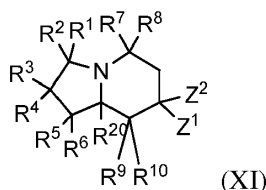
Compuesto 292: 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 293: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-espiro(2H-1,4-benzoxazin-4,3'-[3H]oxetan)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 294: 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 295: 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 296: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2-metil-4,4-di(metoximetil)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 297: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-morfolinofenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 298: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
 Compuesto 299: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-metoxifenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 300: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 301: N2-(4-Ciclopropil-2-fluoro-5-(5-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
 Compuesto 302: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
 Compuesto 303: 2-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol, sal formiato;
 Compuesto 304: 5-(4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxiciclobutoxi)benzonitrilo, sal formiato;
 Compuesto 305: 3-(4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato;
 Compuesto 306: 3-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato;
 Compuesto 307: 3-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)propan-1-ol, sal formiato;
 Compuesto 308: 1-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenil)azetidín-3-ol, sal formiato;
 Compuesto 309: 1-(5-(4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxiciclobutoxi-1-d)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
 Compuesto 310: N2-(4-(3-(Benciloxi)ciclobutoxi)-3-clorofenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 311: N2-(4-(3-(benciloxi)ciclobutoxi-1-d)-3-clorofenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 312: 3-(2-Cloro-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato;
 Compuesto 313: 3-(2-Cloro-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-3-d-1-ol, sal formiato;
 Compuesto 314: 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-((R)-2-hidroxiopropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo, sal formiato;
 Compuesto 315: 4-metil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sal formiato;
 Compuesto 316: N²-(4,5-dihidro-4,4-bis(metoximetil)tetrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazin-8-il)-N⁴-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 Compuesto 317: N²-(4,5-dihidro-4,4-bis(metoximetil)tetrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazin-8-il)-N⁴-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
 Compuesto 318: 2,2,4-trimetil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sal *p*-tolueno sulfónica;
 Compuesto 319: 4N-(1-metoxietil)-2,2-dimetil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sal *p*-tolueno sulfónica;
 Compuesto 320: 2-trifluorometil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)benzoato de metilo, sal formiato;
 Compuesto 321: 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenilamino)-3-cloropropan-2-ol, sal formiato;
 Compuesto 322: 2-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenoxi)acetamida, sal formiato;
 Compuesto 323: 2-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenoxi)acetato de isopropilo, sal *p*-tolueno sulfónica;

Compuesto 324: 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-carboxamida, sal formiato;
 Compuesto 325: 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((2-trifluorometilfenilamino)metil)-3-cloropropanamida, sal *p*-tolueno sulfónica;
 Compuesto 326: 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-ol, sal formiato;
 Compuesto 327: 4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-cloro-*N*-metilbenzamida, sal *p*-tolueno sulfónica; y
 Compuesto 328: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona.

Los compuestos adicionales de interés, y sales o solvatos o estereoisómeros de los mismos, incluyen:

Compuesto 329: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
 Compuesto 330: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
 Compuesto 331: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-((S)-2-fluoropropoxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
 Compuesto 332: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-((R)-2-fluoropropoxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
 Compuesto 333: 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 Compuesto 334: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-(2-fluoroetoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 Compuesto 335: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-((S)-2-fluoropropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; y
 Compuesto 336: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-((R)-2-fluoropropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (XI):

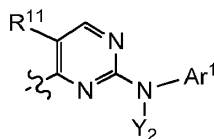


en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;
 R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;
 R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;
 Z¹ es OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸ o X;
 Z² es H, o Z¹ y Z² juntos forman un oxo, =NR¹⁹ o =NNR²⁰R²¹;
 R¹⁷ es H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, -SO₂-alquilo o -SO₂-arilo;
 R¹⁸ es H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo, arilo o heteroarilo;
 X es halo o azido;
 R¹⁹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

el compuesto está ópticamente activo.

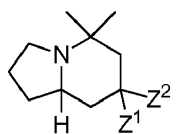
En determinadas realizaciones, para la fórmula (XI), hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, para la fórmula (XI), hay un exceso enantiomérico del 95 % o más.

En determinadas realizaciones, en la fórmula (XI), R^{18} comprende la fórmula

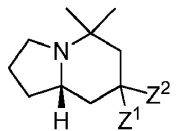


- 5 en la que R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido; Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo; y Ar^1 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

- 10 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XI) comprende la fórmula



- 15 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XI) comprende la fórmula



En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XI) comprende la fórmula



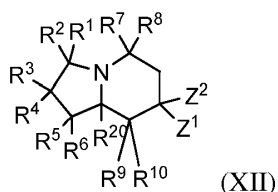
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XI) comprende la fórmula



En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XI) comprende la fórmula



La presente divulgación proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (XII):



- 35 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -

SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Z¹ es OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸ o X;

Z² es H, o Z¹ y Z² juntos forman un oxo, =NR¹⁹ o =NNR²⁰R²¹;

R¹⁷ es H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, -SO₂-alquilo o -SO₂-arilo;

R¹⁸ es H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo, arilo o heteroarilo;

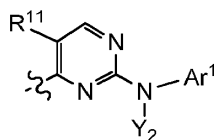
X es halo o azido;

R¹⁹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

el compuesto está ópticamente activo.

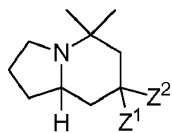
En determinadas realizaciones, para la fórmula (XII), hay un exceso enantiomérico del 90 % o más. En determinadas realizaciones, para la fórmula (XII), hay un exceso enantiomérico del 95 % o más.

En determinadas realizaciones, en la fórmula (XII), R¹⁸ comprende la fórmula

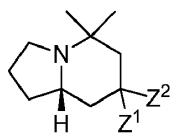


en la que R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido; Y¹ y Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

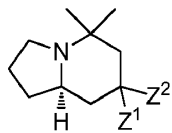
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII) comprende la fórmula



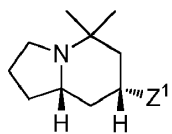
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII) comprende la fórmula



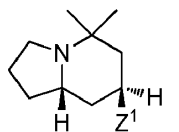
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII) comprende la fórmula



En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII) comprende la fórmula

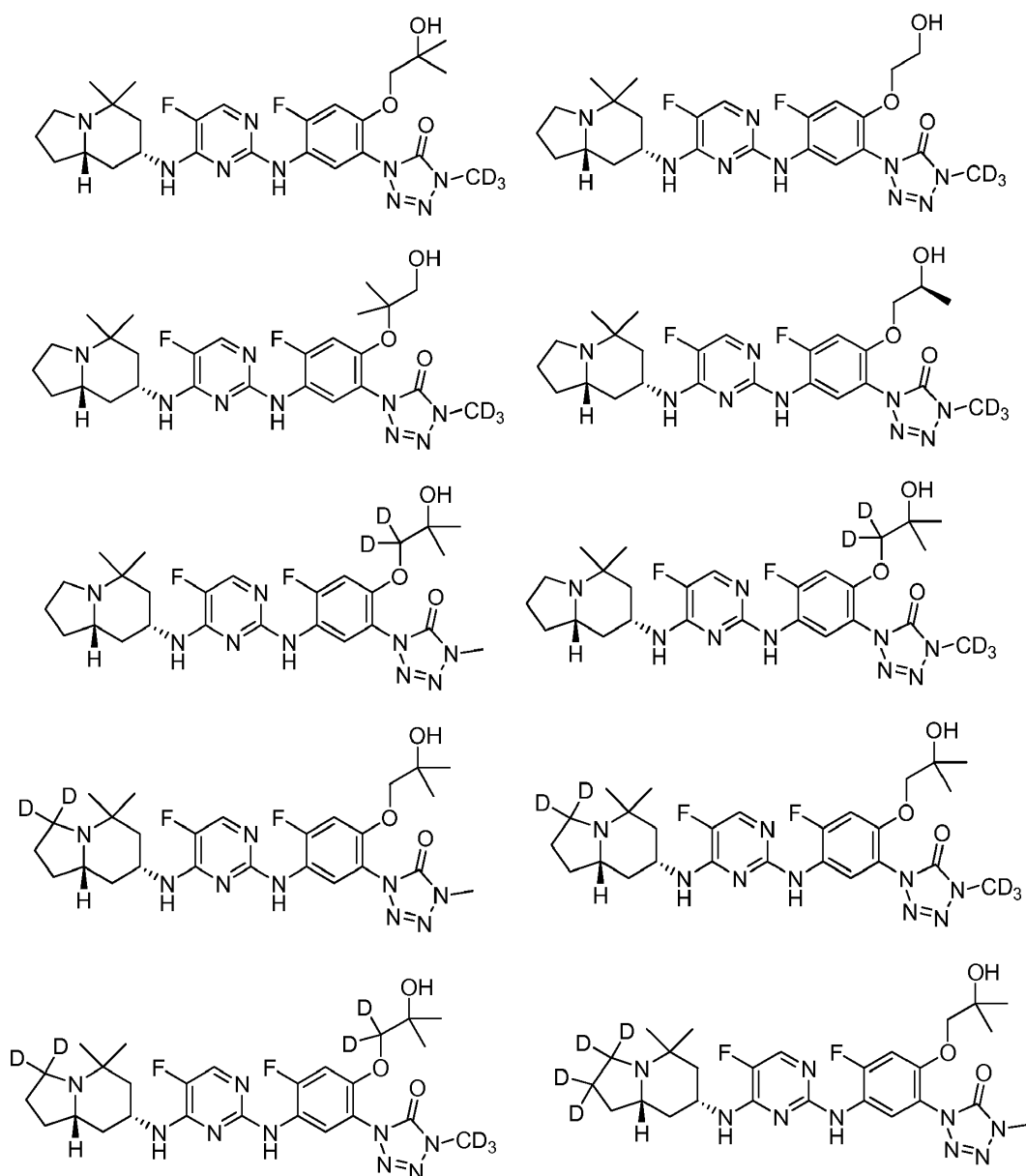


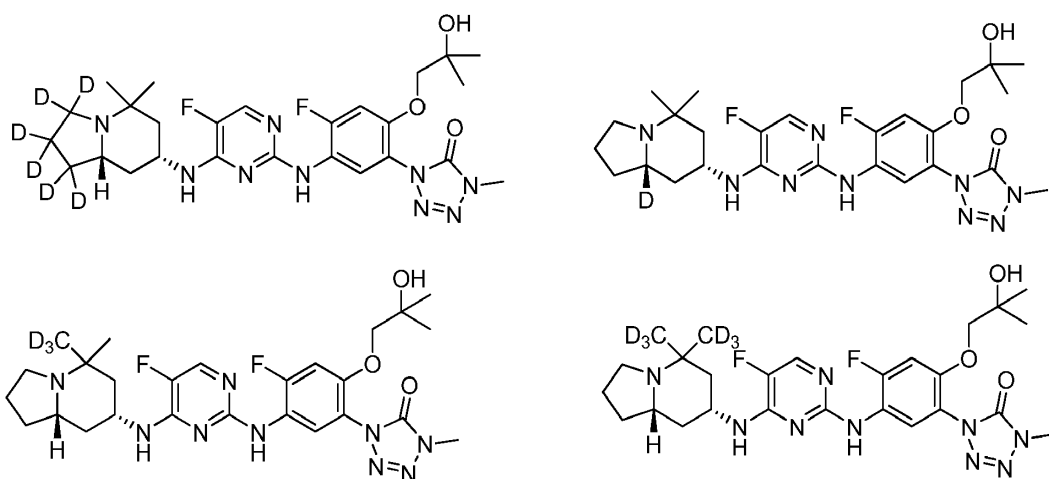
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII) comprende la fórmula



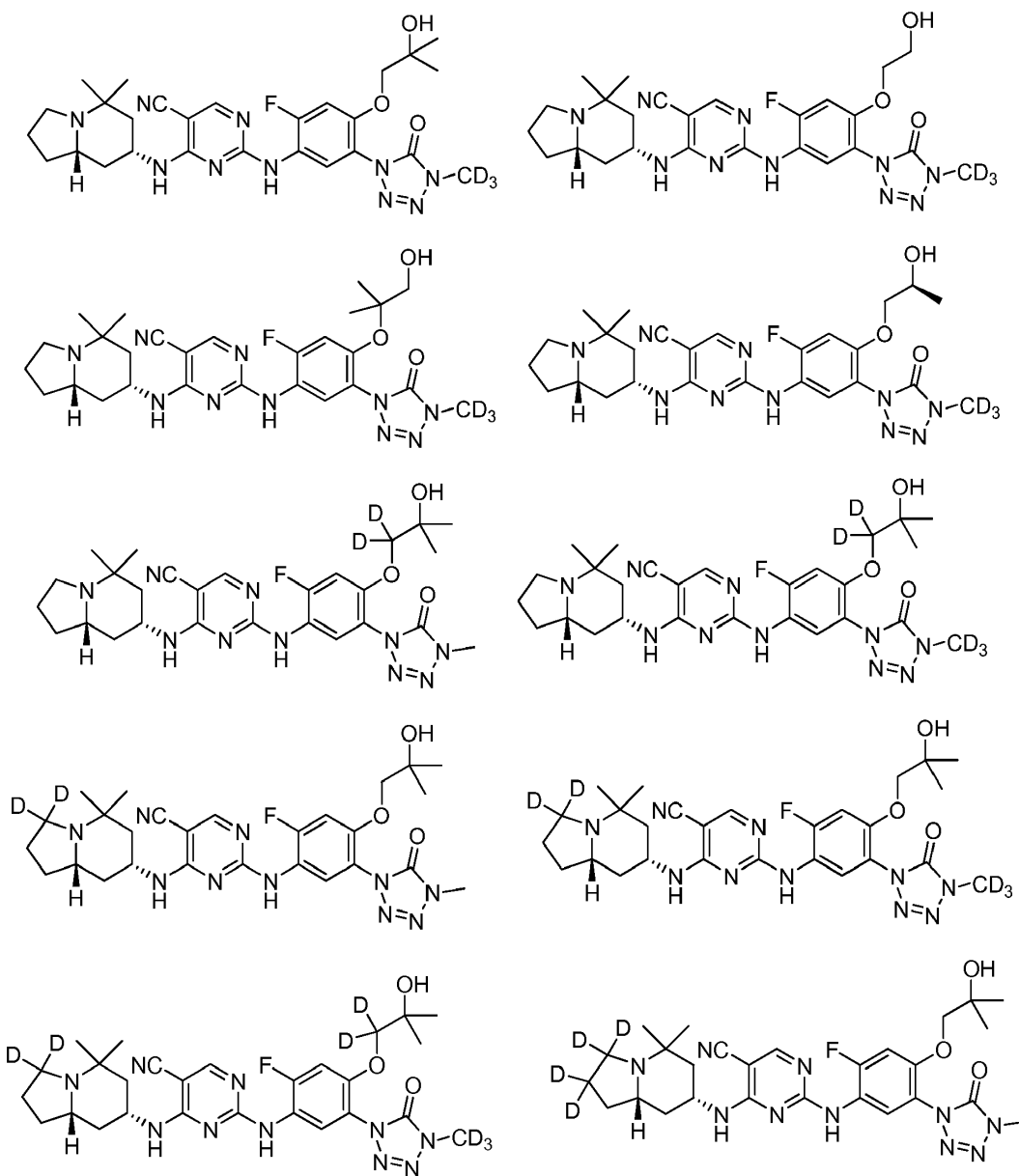
- 5 Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados con isótopos donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Por lo tanto, los compuestos desvelados pueden enriquecerse en uno o más de estos isótopos con respecto a la abundancia natural de dicho isótopo. A modo de
- 10 ejemplo, el deuterio (^2H) tiene una abundancia natural de aproximadamente el 0,015 %. Por consiguiente, para aproximadamente cada 6.500 átomos de hidrógeno que aparecen en la naturaleza, hay un átomo de deuterio. Se completan específicamente en el presente documento compuestos enriquecidos en deuterio en una o más posiciones. Por lo tanto, los compuestos que contienen deuterio de la divulgación tienen deuterio en una o más
- 15 posiciones (según pueda ser el caso) en una abundancia de más del 0,015 %.

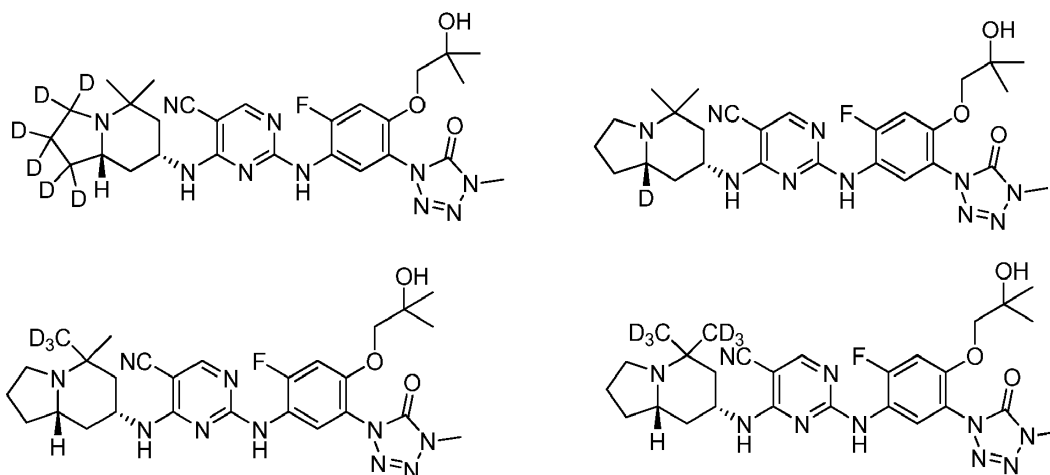
Los compuestos isotópicamente enriquecidos representativos incluyen los siguientes:





cualquier enantiómero





cualquier enantiómero

5

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I-X o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Un compuesto desvelado se puede administrar en solitario, como el único agente farmacéutico activo, o en combinación con uno o más compuestos adicionales de fórmula I-X o junto con otros agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran simultáneamente o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar juntos como una composición única que combina dos o más agentes terapéuticos. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento que contienen un compuesto de la fórmula I-X contienen opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, ciertas realizaciones se dirigen a dichas composiciones farmacéuticas, en las que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado como es conocido por los expertos en la técnica.

20 Dado que los compuestos en cuestión poseen propiedades inhibitoras de PKC, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación. Por consiguiente, la divulgación también proporciona un método para usar un compuesto de fórmula I-X o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema o muestra biológica, o para descubrir nuevos compuestos químicos que tienen propiedades inhibitoras de PKC.

25 Las realizaciones se dirigen también a un compuesto de fórmula I-X o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para su uso en terapia o como un medicamento.

30 Además, las realizaciones están dirigidas al uso de un compuesto de fórmula I-X o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento; especialmente para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la proteína cinasa C (PKC). Las realizaciones están dirigidas también al uso de un compuesto de fórmula I-X o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada o sostenida a través de la actividad de actividad de PKC. Las realizaciones están dirigidas también al uso de un compuesto de fórmula I-X o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la activación de linfocitos T, incluyendo, trastornos inflamatorios, autoinmunes y alérgicos.

Procedimientos sintéticos generales

40 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 y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Quinta Edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

45 Los compuestos como se describen en el presente documento se pueden purificar por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tales como 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 típicamente, los compuestos desvelados se purifican a través de cromatografía sobre gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo,

50

Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª Edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley y Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

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 J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4ª edición, Vol. 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Protein", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos en cuestión se pueden sintetizar a través de una diversidad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida comercialmente disponibles y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Los métodos ejemplares adecuados que se pueden adaptar rutinariamente para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina y profármacos de la invención se encuentran en la Patente de Estados Unidos N.º 5.958.935. Los ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos compuestos de 2,4-pirimidinodiamina y profármacos, así como intermedios, por lo tanto, se describen en la publicación US N.º US2004/0029902A1. Los métodos ejemplares adecuados que pueden usarse rutinariamente y/o adaptarse para sintetizar compuestos activos de 2,4-pirimidinodiamina también se pueden encontrar en el documento WO 03/063794, solicitud de Estados Unidos n.º de serie 10/631.029, presentada el 29 de julio de 2003, el documento WO2004/014382, publicación de Estados Unidos n.º 2005-0234049 A1, y WO005/016893. Todos los compuestos descritos en el presente documento (incluyendo profármacos) se pueden preparar mediante la adaptación rutinaria de estos métodos.

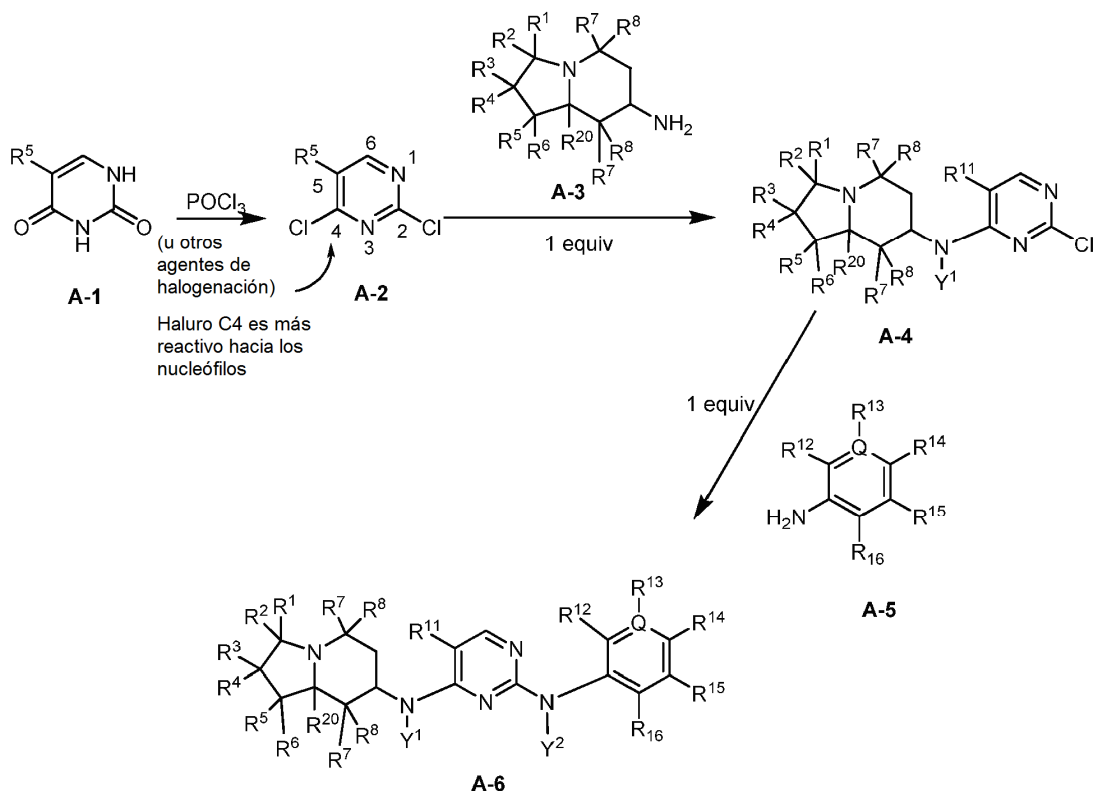
A continuación se describen métodos sintéticos ejemplares para las pirimidinodiaminas 2,4-sustituidas descritas en el presente documento. Los expertos en la técnica también serán capaces de adaptar fácilmente estos métodos para la síntesis de pirimidinodiaminas 2,4-sustituidas específicas como se describe en el presente documento.

En el esquema a continuación se describe una diversidad de rutas sintéticas ejemplares que pueden usarse para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina de la invención. Estos métodos pueden adaptarse de manera rutinaria para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina y los profármacos descritos en el presente documento.

Síntesis de Compuestos

En una determinada realización, los compuestos pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o sin sustituir tal como se ilustra en el Esquema 1, a continuación:

Esquema 1



En el Esquema 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{20} , Y^1 , Y^2 , Q , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} son como se expone en lo sucesivo en el presente documento.

De acuerdo con el Esquema 1, el uracilo A-1 se deshalogena en las posiciones 2 y 4 usando un agente halogenante estándar tal como POCl_3 (oxicloruro de fósforo) (u otro agente halogenante estándar) bajo condiciones estándar para producir 2, 4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo de los sustituyentes en la pirimidinodiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactivo hacia los nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial se puede aprovechar reaccionar en primer lugar la 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de la amina A-3, produciendo 4N-sustituida-2-cloro-4-pirimidinaamina A-4, seguido de amina A-5 para producir un derivado de 2,4-pirimidinadiamina A-6.

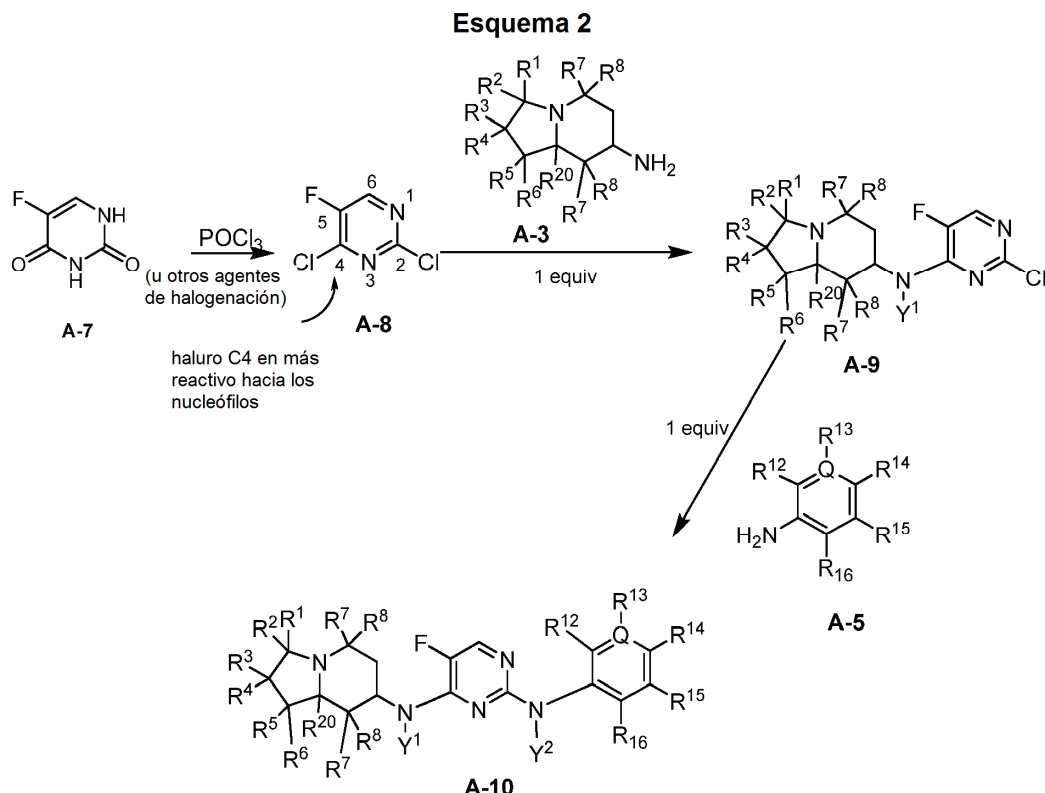
Típicamente, el haluro C4 es más reactivo hacia los nucleófilos, como se ilustra en el esquema. Sin embargo, como se reconocerá por los expertos en la técnica, la identidad del sustituyente puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando el sustituyente es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4N-sustituida-4-pirimidinamina A-4 y la 2N-sustituida-2-pirimidinamina correspondiente. La regioselectividad de la reacción también puede controlarse ajustando el disolvente y otras condiciones sintéticas (tal como la temperatura), como se conoce bien en la técnica.

En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos con un grupo amino, se puede usar una sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-2 y el grupo amino en el Compuesto A-3 pueden reaccionar. Además, por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-4 y el grupo amino en el Compuesto A-5 pueden reaccionar. Las condiciones para la sustitución aromática nucleófila incluyen los compuestos que reaccionan en un disolvente aprótico polar o un disolvente prótico polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes (tales como isopropanol, metanol, etanol), ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano y tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o puede calentarse.

En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos arilo con un grupo amino, puede usarse una reacción de acoplamiento tal como una reacción de acoplamiento Buchwald, o automáticos. La reacción de acoplamiento de Buchwald implica la síntesis catalizada por paladio de arilaminas. Los materiales de partida son haluros o pseudohaluros de arilo (por ejemplo, triflatos) y aminas primarias o secundarias. Dicha reacción se puede llevar a cabo usando una diversidad de métodos bien conocidos en la técnica y se pueden obtener ejemplos específicos haciendo referencia a los Ejemplos que se describen a continuación.

Las reacciones ilustradas en el Esquema 1 pueden producirse más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan mediante microondas. Cuando se calientan de este modo, pueden usarse las siguientes condiciones: calentamiento a 175 °C en etanol durante 5-20 minutos en un reactor Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo cerrado herméticamente (a una presión de 20 bar).

En el Esquema 2 se ilustra una realización específica del esquema 1 que utiliza 5-fluorouracilo (Aldrich n.º 32.937-1) como material de partida, a continuación.

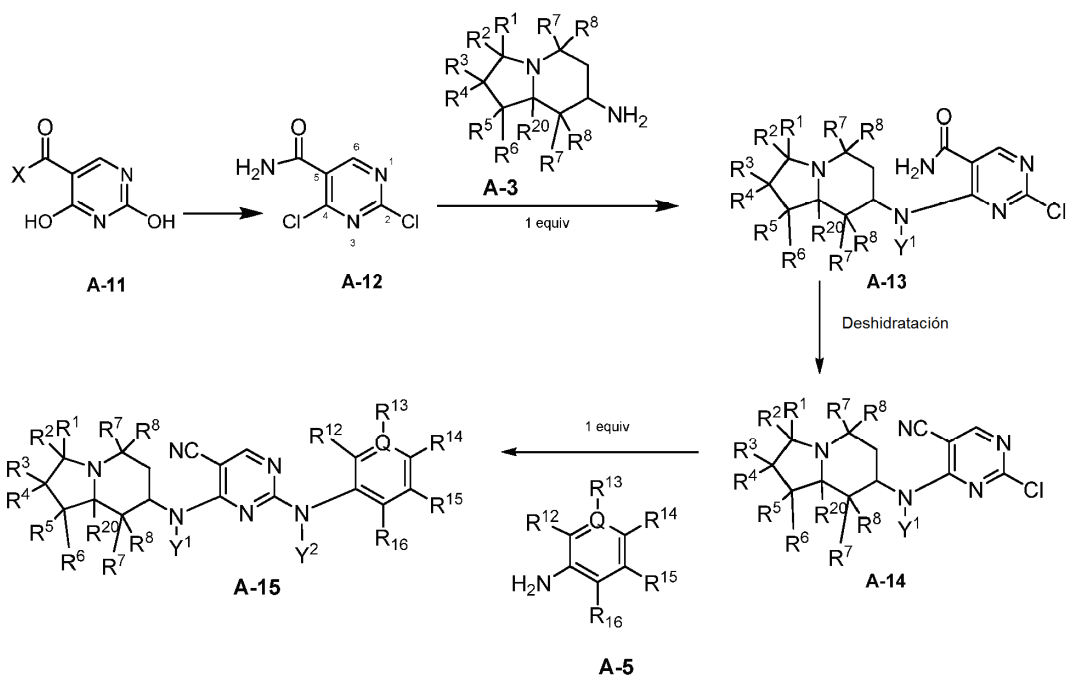


En el Esquema 2, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, Y¹, Y², Q, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ son como se expone en lo sucesivo en el presente documento.

Puede obtenerse 2N,4N-disustituida-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina A-10 asimétrica haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-8 con un equivalente de amina A-3 (para producir 2-cloro-N4-sustituido-5-fluoro-4-pirimidinaamina A-9) seguido de uno o más equivalentes de amina A-5.

Se ilustra una realización específica del Esquema 1 para formar derivados de ciano en el Esquema 3, a continuación.

Esquema 3



En el Esquema 3, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, Y¹, Y², Q, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ son como se expone en lo sucesivo en el presente documento.

Puede obtenerse 2N,4N-disustituido-5-ciano-2,4-pirimidinadiamina asimétrica A-15 haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-carbamoylpirimidina A-12 con un equivalente de amina A-3 (para producir 2-cloro-N4-sustituido-5-carbamoyl-4-pirimidinaamina A-13). El grupo amida del Compuesto A-13 se convierte en un grupo ciano para producir el Compuesto A-14, seguido de reacción con uno o más equivalentes de amina A-5. La conversión del grupo amida en el grupo ciano puede realizarse con deshidratación, tal como con el uso de reactivo de Burgess o anhídrido trifluoroacético. Como se reconocerá por los expertos en la técnica y se ilustrará en el presente documento, la anilina A-5 también puede hacerse reaccionar con el intermedio A-13, y la diaminopirimidin-5-carbamoylpirimidina N2,N4-disustituida resultante puede deshidratarse para producir el compuesto 5-ciano correspondiente A-15.

Materiales de partida e intermedios de uracilo

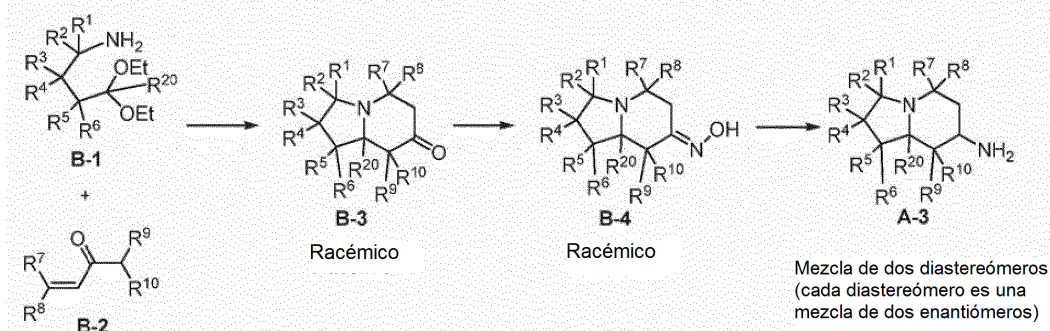
Los materiales de partida de uracilo A-1, A-7 y A-11 pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas estándar de la química orgánica. Los uracilos comercialmente disponibles que se pueden usar como materiales de partida en los esquemas desvelados en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich #13,078-8; Registro CAS 66-22-8); 5 bromouracilo (Aldrich #85.247-3; Registro CAS 51-20-7; 5 fluorouracilo (Aldrich #85.847-1; Registro CAS 51-21-8); 5 yodouracilo (Aldrich #85.785-8; Registro CAS 696-07-1); 5-nitouracilo (Aldrich #85.276-7; Registro CAS 611-08-5); 5 (trifluorometil)-uracilo (Aldrich #22,327-1; Registro CAS 54-20-6). Hay disponibles uracilos 5-sustituidos adicionales de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

Materiales de partida e intermedios de amina

Las aminas, tales como A-3 y A-5, pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales o, como alternativa, pueden sintetizarse utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, las aminas adecuadas pueden sintetizarse a partir de precursores nitró usando la química estándar. Véase también Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc. A modo de ejemplo, las aminas A-5 pueden prepararse como se describe en los documentos WO 2010/090875, WO 2010-083207, WO 2011/068898 y WO 2012/012619.

En ciertas realizaciones, el Compuesto A-3 puede sintetizarse como se ilustra en el Esquema 4, a continuación:

Esquema 4



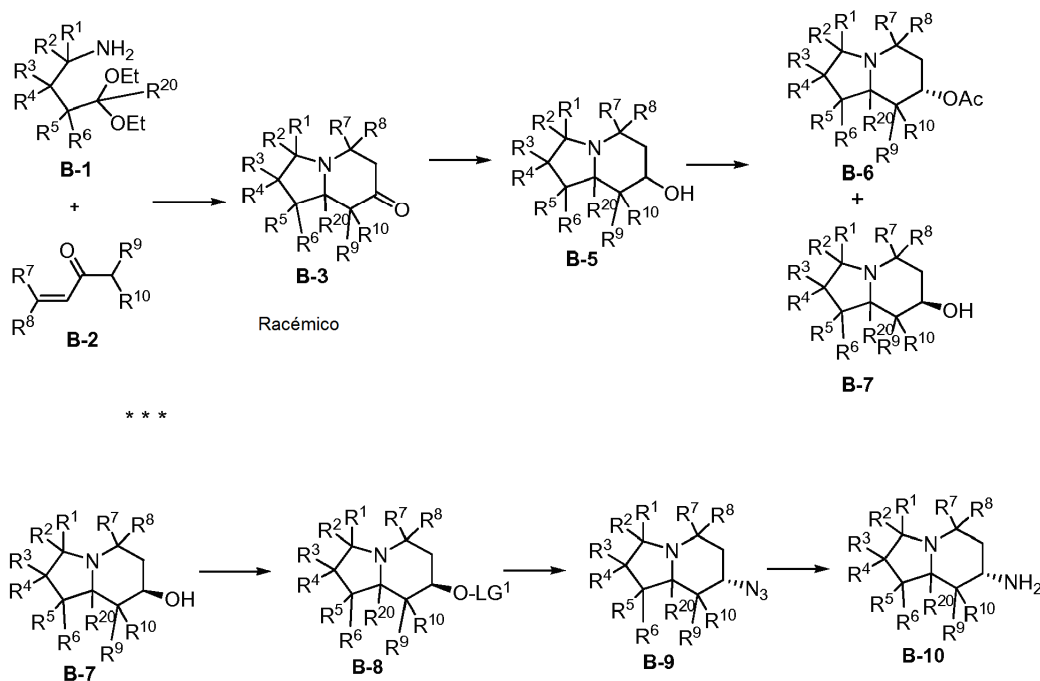
Con respecto al Esquema 4, el Compuesto B-1 de amina reacciona con un Compuesto B-2 para formar el Compuesto B-3. En primer lugar, la reacción de condensación entre el Compuesto B-1 y el Compuesto B-2 tiene lugar mezclando los compuestos puros o en un disolvente. Después, se forma el intermedio de la reacción entre el Compuesto B-1 y el Compuesto B-2. Los grupos protectores se eliminan del intermedio. Por ejemplo, y sin pretender ser limitante, el Esquema 4 muestra un dietil acetilal como un grupo protector. Las condiciones para retirar el grupo protector de dimetil acetilal incluyen calentar a reflujo el intermedio en ácido acuoso. Después de eliminar el grupo protector, la reacción adicional proporciona el Compuesto B-3.

Con referencia continuada al Esquema 4, el grupo carbonilo del Compuesto B-3 reacciona con hidroxilamina para formar el Compuesto B-4. Después, la reducción del grupo oxima del Compuesto B-4 proporciona el Compuesto A-3. Las condiciones adecuadas para la reducción del grupo oxima incluyen hidrogenación o reacción con amalgama de sodio, borano, o cianoborohidruro sódico. En determinadas realizaciones, el grupo de oxima se hidrogena con un catalizador. Los catalizadores de hidrogenación adecuados incluyen PtO_2 y Ni Raney.

Los isómeros del Compuesto A-3 pueden aislarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los isómeros individuales pueden obtenerse, por ejemplo, por una técnica de resolución o por técnicas de cromatografía quiral.

En una determinada realización, el Compuesto A-3 puede sintetizarse como se ilustra en el Esquema 5, a continuación:

Esquema 5



Con respecto al Esquema 5, el Compuesto B-1 de amina reacciona con un Compuesto B-2 para formar el Compuesto B-3. En primer lugar, la reacción de condensación entre el Compuesto B-1 y el Compuesto B-2 tiene

lugar mezclando los compuestos puros o en un disolvente. Después, se forma el intermedio de la reacción entre el Compuesto B-1 y el Compuesto B-2. Los grupos protectores se eliminan del intermedio. Por ejemplo, y sin pretender ser limitante, el Esquema 5 muestra un dietil acetal como un grupo protector. Las condiciones para retirar el grupo protector de dietil acetal incluyen calentar a reflujo el intermedio en ácido acuoso. Después de eliminar el grupo protector, la reacción adicional proporciona el Compuesto B-3.

Con referencia continuada al Esquema 5, el carbonilo del Compuesto B-3 se reduce para proporcionar el Compuesto B-5. Las condiciones adecuadas para la reducción del grupo carbonilo incluyen hidrogenación o reacción con un hidruro metálico. En determinadas realizaciones, el grupo carbonilo se reduce con hidruro metálico, tal como L-selectride ((sec-Bu)BH)₃BHLi), borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, borano, o hidruro de aluminio.

A continuación, los estereoisómeros del Compuesto B-5 se separan. Los isómeros del Compuesto B-5 pueden aislarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los isómeros individuales pueden obtenerse, por ejemplo, por una técnica de resolución o por técnicas de cromatografía quiral. En determinadas realizaciones, los estereoisómeros del Compuesto B-5 pueden aislarse con la ayuda de acilación catalizada por enzimas. La acilación de uno de los isómeros se realiza para diferenciar los isómeros. Las enzimas adecuadas incluyen Novozym 325 (Aldrich) y subtilisina. Para el reactivo de acilación, puede usarse un sustrato de acetato, tal como acetato de vinilo o acetato de etilo.

A continuación, por ejemplo, y sin pretender ser limitante, el Compuesto B-7 se obtiene para una reacción adicional. Como alternativa, el Compuesto B-6 también puede obtenerse para una reacción adicional, dependiendo de qué estereoisómero se desee. Sin embargo, el Compuesto B-7 se muestra en el esquema anterior para una reacción adicional con el fin de ser un ejemplo. Con referencia continuada al Esquema 5, el grupo hidroxilo del Compuesto B-7 se convierte en un grupo saliente (-O-LG¹) para formar el Compuesto B-8. Los ejemplos de grupos salientes incluyen haluros, nonaflatos, triflatos, fluorosulfonatos, tosilatos, y mesilatos. En determinadas realizaciones, el grupo hidroxilo del Compuesto B-7 se convierte en un tosilato o mesilato. Como alternativa, la transformación de B-7 en B-9 puede realizarse como se conoce por los expertos en la técnica a través de la activación *in situ* del grupo hidroxilo B-7, tal como a través de una reacción de Mitsunobu.

Después, el grupo saliente del Compuesto B-8 se desplaza con una azida (-N₃) para formar el Compuesto B-9. La reacción del Compuesto B-8 con azida sódica puede formar el Compuesto B-9. Después, la conversión de la azida del Compuesto B-9 para formar una amina del Compuesto B-10 puede realizarse con reducción. Las azidas pueden reducirse en aminas por hidrogenólisis o con una fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina, en la reacción de Staudinger. Las condiciones de hidrogenólisis incluyen reacción con hidrógeno y un catalizador, tal como Pd(OH)₂ o Pd/C.

Aunque muchos de los esquemas sintéticos analizados anteriormente no ilustran el uso de grupos protectores, los expertos en la técnica reconocerán que, en algunos casos, ciertos sustituyentes pueden incluir grupos funcionales que requieren protección. La identidad exacta del grupo protector utilizado dependerá, entre otras cosas, de la identidad del grupo funcional que se esté protegiendo y de las condiciones de reacción usadas en el esquema sintético particular y serán evidentes para los expertos en la materia. Una guía para seleccionar grupos protectores, su unión y eliminación adecuada para una aplicación particular puede encontrarse, por ejemplo, en Greene & Wuts, anteriormente.

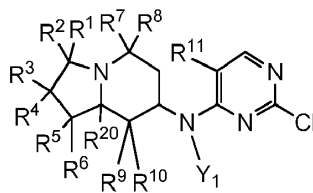
Los profármacos como se describen en el presente documento pueden prepararse mediante modificación rutinaria de los métodos anteriormente descritos. Como alternativa, dichos profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar una 2,4-pirimidindiamina adecuadamente protegida con un progrupo adecuado. Las condiciones para llevar a cabo dichas reacciones y para desproteger el producto para dar un profármaco como se describe en el presente documento son de sobra conocidas.

Varias referencias que enseñan métodos útiles para sintetizar pirimidinas en general, así como materiales de partida descritos en los Esquemas (I)-(VII), se conocen en la técnica. Para una orientación específica, se remite al lector a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York (Brown II); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), Nueva York (Brown III); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 52 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, págs. 1-1509 (Brown IV); Kenner, G. W. y Todd, A., en Heterocyclic Compounds, Volumen 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, Nueva York, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, págs. 1 - 401 (síntesis de uracilo, págs. 313, 315; síntesis de pirimidinadiazina págs. 313-316; síntesis de amino pirimidinadiazina págs. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3ª Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, Reino Unido, págs. 1- 516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlentz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, págs. 1-631 (protección de pirimidinas por acilación págs. 90-91; siliación de pirimidinas págs. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4ª Edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford,

Reino Unido, págs. 1 - 589; y Comprehensive Organic Synthesis, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido.

Las realizaciones también se dirigen a procesos y nuevos intermedios útiles para preparar compuestos de fórmula I-V o una sal o solvato o estereoisómero de los mismos.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un método para fabricar un compuesto de acuerdo con la fórmula



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo; o R³ y R⁴ juntos forman un grupo oxo; o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo oxo;

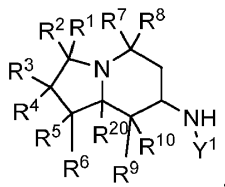
R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R⁷ y R⁸ juntos forman un grupo oxo; o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un grupo oxo;

R¹¹ se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

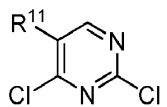
R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido, y

Y¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

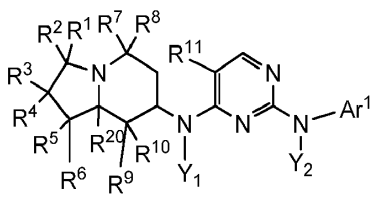
comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula:



La presente divulgación proporciona un método para fabricar un compuesto de acuerdo con la fórmula



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

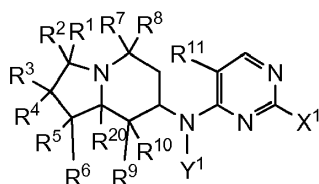
R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo; y

Ar^1 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de la fórmula

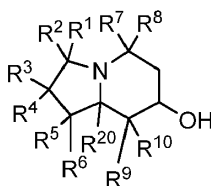


en la que X^1 es un halógeno;

con un compuesto de la fórmula HNY^2Ar^1 .

En determinadas realizaciones, en los métodos anteriores, el método comprende además realizar la separación de los isómeros con cromatografía quiral. En determinadas realizaciones, en los métodos anteriores, el método comprende además realizar la separación de los isómeros con una técnica de resolución.

La presente divulgación proporciona un método para preparar un compuesto ópticamente activo que comprende poner en contacto una mezcla racémica de compuestos de la fórmula



con una lipasa; en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

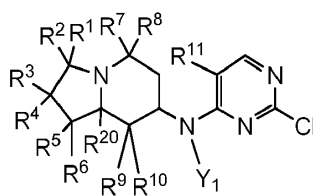
R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo; y

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido.

En una realización, el proceso anterior comprende además la etapa de formar una sal de un compuesto de fórmula I-V. Las realizaciones se refieren a otros procesos descritos en el presente documento; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

- 5 Las realizaciones también se dirigen a procesos y nuevos intermedios útiles para preparar compuestos de fórmula VI-X o una sal o solvato o estereoisómero de los mismos.

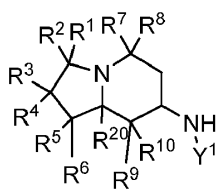
Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un método para fabricar un compuesto de acuerdo con la fórmula



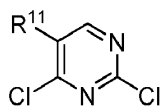
en la que

- 15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;
- 20 R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;
- 25 R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;
- 30 R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido, y Y^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

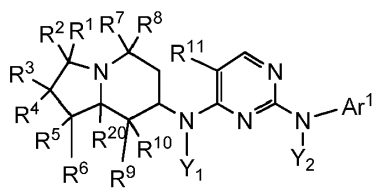
comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula:



La presente divulgación proporciona un método para fabricar un compuesto de acuerdo con la fórmula



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

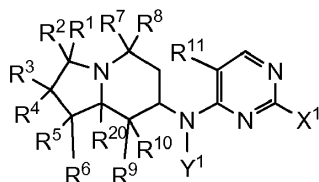
R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

Ar^1 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de la fórmula

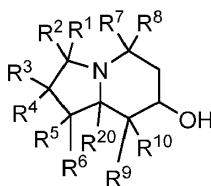


en la que X^1 es un halógeno;

con un compuesto de la fórmula HNY^2Ar^1 .

En determinadas realizaciones, en los métodos anteriores, el método comprende además realizar la separación de los isómeros con cromatografía quiral. En determinadas realizaciones, en los métodos anteriores, el método comprende además realizar la separación de los isómeros con una técnica de resolución.

La presente divulgación proporciona un método para preparar un compuesto ópticamente activo que comprende poner en contacto una mezcla racémica de compuestos de la fórmula



con una lipasa; en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alc oxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo; y

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido.

En una realización, el proceso anterior comprende además la etapa de formar una sal de un compuesto de fórmula VI-X. Las realizaciones se refieren a otros procesos descritos en el presente documento; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

5 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos desvelados son útiles, al menos, para la inhibición de la actividad de PKC y el tratamiento de una enfermedad o trastorno que está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC. Por consiguiente, también se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto desvelado.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto en cuestión se puede administrar a un paciente en solitario, o en combinación con otros agentes activos suplementarios. Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar utilizando cualquiera de una diversidad de procesos, incluyendo, sin limitación, mezclado convencional, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento y liofilización. La composición farmacéutica puede adoptar cualquiera de una diversidad de formas incluyendo, sin limitación, una solución estéril, suspensión, emulsiones, liofilizado, comprimido, píldora, gránulo, cápsula, polvo, jarabe, elixir o cualquier otra forma de dosificación adecuada para administración.

Un compuesto en cuestión puede administrarse al huésped utilizando cualquier medio conveniente capaz de dar como resultado la reducción deseada en la afección o síntoma de la enfermedad. Por lo tanto, un compuesto en cuestión se puede incorporar en una diversidad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto en cuestión puede formularse en composiciones farmacéuticas por combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y puede formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, formas líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles.

Las formulaciones para composiciones farmacéuticas se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Remington Science and Practice of Pharmacy 19^a - 22^a Ediciones, 1995-2012, describe formulaciones ejemplares (y componentes de las mismas) adecuadas para la administración farmacéutica de los compuestos desvelados. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos en cuestión se pueden formular para su uso en medicina humana o veterinaria. Las formulaciones particulares de una composición farmacéutica desvelada pueden depender, por ejemplo, del modo de administración y/o de la localización de la infección a tratar. En algunas realizaciones, las formulaciones incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable además de al menos un principio activo, tal como un compuesto en cuestión. En otras realizaciones, también se pueden incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, por ejemplo, con efectos similares, relacionados o complementarios sobre la afección tratada como principios activos en una composición farmacéutica.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para los métodos y composiciones descritos son convencionales en la técnica. La naturaleza de un vehículo farmacéutico dependerá del modo de administración particular que se emplee. Por ejemplo, las formulaciones parenterales comprenden habitualmente fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéuticamente y fisiológicamente aceptables tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como vehículo. Para las composiciones sólidas (por ejemplo, polvo, píldora, comprimidos o cápsulas), los vehículos sólidos no tóxicos convencionales pueden incluir, por ejemplo, calidad farmacéutica de manitol, lactosa, almidón, o magnesio estearato. Además de vehículos biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas (por ejemplo, excipientes), tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico o monolaurato de sorbitán. Otros excipientes no limitantes incluyen, solubilizantes no iónicos, tales como cremophor, o proteínas, tales como albúmina de suero humano o preparaciones de plasma.

Algunos ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas descritas pueden formularse como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto desvelado. 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 inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos no limitantes de ácidos inorgánicos adecuados para formar sales con los presentes compuestos son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico y ácido fosfórico. Los ejemplos no limitantes de ácidos orgánicos adecuados para formar sales con los presentes compuestos son ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido asparagínico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido *para*-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, y similares. Las listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se encuentran en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19^a, 20^a, 21^a, y 22^a Edición, Williams y Wilkins, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, Pa., y Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra, 1995-2012. Una sal farmacéuticamente aceptable también puede servir para ajustar la presión osmótica de la composición.

Un compuesto en cuestión se puede usar en solitario o en combinación con aditivos apropiados para preparar comprimido, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa sódica; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, conservantes y agentes saporíferos. Dichas preparaciones se pueden usar para la administración oral.

Un compuesto en cuestión puede formularse en preparaciones para inyección disolviéndolas, suspendiendo o emulsionándolo en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales, tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. La preparación también puede emulsionarse o el principio activo puede encapsularse en vehículos liposómicos. Las formulaciones adecuadas para inyección pueden administrarse por vía intravítrea, intraocular, intramuscular, subcutánea, sublingual u otra vía de administración, por ejemplo, inyección en el tejido de las encías u otro tejido oral. Dichas formulaciones son también adecuadas para la administración tópica.

En algunas realizaciones, un compuesto en cuestión puede administrarse mediante un sistema de administración continua. La expresión "sistema de administración continua" se usa indistintamente en el presente documento con "sistema de administración controlada" e incluye dispositivos de administración continua (por ejemplo, controlada) (por ejemplo, bombas), en combinación con catéteres, dispositivos de inyección y similares, conociéndose en la técnica una amplia variedad de los mismos.

Un compuesto en cuestión puede utilizarse en una formulación de aerosol para administrarse por inhalación. Un compuesto en cuestión puede formularse en propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

Además, un compuesto en cuestión puede hacerse supositorios por mezcla con una diversidad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Un compuesto en cuestión puede administrarse por vía rectal por medio de un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carboceras y polietilenglicoles, que se funden a la temperatura corporal, pero se solidifican a temperatura ambiente.

La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto en cuestión calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo. Las especificaciones para un compuesto en cuestión dependen del compuesto particular empleado y del efecto a conseguir, y la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped.

La forma de dosificación de una composición farmacéutica desvelada se determinará por el modo de administración elegido. Por ejemplo, además de fluidos inyectables, pueden emplearse formas de dosificación tópicas u orales. Las preparaciones tópicas pueden incluir gotas para los ojos, pomadas, pulverizadores y similares. Las formulaciones orales pueden ser líquidas (por ejemplo, jarabes, soluciones o suspensiones) o sólidas (por ejemplo, polvos, píldoras, comprimidos, o cápsulas). Los métodos de preparación de dichas formas de dosificación se conocen, o serán evidentes, para los expertos en la técnica.

Ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto en cuestión pueden formularse en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración individual de dosificaciones precisas.

La cantidad de principio activo administrado dependerá del sujeto que se esté tratando, de la gravedad de la afección, y de la forma de administración, y se conoce por los expertos en la técnica. Dentro de estos límites, la formulación a administrar contendrá una cantidad de los extractos o compuestos desvelados en el presente documento en una cantidad eficaz para conseguir el efecto deseado en el sujeto que se está tratando.

Cada compuesto terapéutico puede estar independientemente en cualquier forma de dosificación, tal como las descritas en el presente documento, y también puede administrarse de diversas maneras, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos pueden formularse juntos, en una única unidad de dosificación (es decir, combinados juntos en una forma tal como una cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) como un producto de combinación. Como alternativa, cuando no se formulan juntos en una única unidad de dosificación, se puede administrar un compuesto en cuestión individual al mismo tiempo que otro compuesto terapéutico o secuencialmente, en cualquier orden del mismo.

Métodos de administración

Los compuestos en cuestión pueden inhibir una actividad de proteína cinasa C. Por consiguiente, los compuestos en cuestión son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto. Por consiguiente, los compuestos en cuestión son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está asociado con la activación de linfocitos T en un sujeto.

La vía de administración se seleccionará de acuerdo con una diversidad de factores incluyendo, pero no necesariamente limitadas a, la afección a tratar, la formulación y/o dispositivo utilizados, el paciente a tratar, y similares. Las vías de administración útiles en los métodos desvelados incluyen, pero no se limitan a, vías orales y parenterales, tales como intravenosa (iv), intraperitoneal (ip), rectal, tópica, oftálmica, nasal y transdérmica. Se describen en el presente documento formulaciones para estas formas de dosificación.

Una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión dependerá, al menos, del método particular de uso, del sujeto tratado, de la gravedad de la afección, y del modo de administración de la composición terapéutica. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición es una cantidad de un compuesto especificado suficiente para conseguir un efecto deseado en un sujeto (huésped) que se está tratando. Por ejemplo, esta puede ser la cantidad de un compuesto en cuestión necesaria para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno que está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto. Idealmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno que está mediada a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto sin causar un efecto citotóxico sustancial sobre las células huésped.

Las dosis terapéuticamente eficaces (o cantidades inhibitorias del crecimiento) de un compuesto o composición farmacéutica en cuestión pueden determinarse por un experto en la técnica, con el objetivo de conseguir concentraciones locales (por ejemplo, de tejido) que son al menos tan altas como las CI_{50} de un compuesto aplicable desvelado en el presente documento.

Un ejemplo de un intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis únicas o divididas. En ejemplos concretos, un intervalo de dosificación es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis únicas o divididas, incluyendo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal (asumiendo un peso corporal medio de aproximadamente 70 kg; valores ajustados en consecuencia para las personas que pesan más o menos que la media). Para administración oral, las composiciones se proporcionan, por ejemplo, en forma de un comprimido que contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg del principio activo, particularmente aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 1000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto que se trata. En un régimen de dosificación oral ejemplar, un comprimido que contiene de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg de principio activo se administra una vez (por ejemplo, una dosis de carga) seguido de la administración de comprimidos de 1/2 dosificación (por ejemplo, de aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg) cada 6 a 24 horas durante al menos 3 días.

El nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular se pueden variar y dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto en cuestión, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la condición de un huésped sometido a terapia.

La presente divulgación también contempla combinaciones de uno o más compuestos desvelados con uno o más agentes o terapias útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. En determinados casos, la enfermedad o trastorno está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto. En determinados casos, la enfermedad o trastorno es un trastorno proliferativo celular. Por ejemplo, uno o más compuestos desvelados pueden administrarse en combinación con dosis eficaces de otros agentes medicinales y farmacéuticos, o en combinación con otras terapias no medicinales, tales como terapia hormonal o de radiación. La expresión "administración en combinación con" se refiere tanto a la administración simultánea como secuencial de los agentes activos.

Proteína cinasa C

Proteína cinasa C

- 5 La PKC es una familia de enzimas que funcionan como serina/treonina cinasas. Las isoenzimas de PKC difieren en su distribución tisular, selectividad enzimática, requerimiento de Ca^{2+} y regulación. Las PKC desempeñan un papel importante en la señalización de célula-célula, la expresión génica y en el control de la diferenciación y el crecimiento celular.
- 10 El compuesto en cuestión puede ser un inhibidor selectivo de PKC, por ejemplo, un inhibidor selectivo de PKC sobre una o más proteínas cinasas diferentes, por ejemplo, sobre una o más tirosina cinasas, por ejemplo, sobre una o más tirosina cinasas no receptoras o receptoras, por ejemplo, sobre una o más de las proteínas PKA, PKB, Abl Met, Src, Ins-R, Flt-3, JAK-2, KDR y/o Ret. Los inhibidores selectivos de la PKC pueden ser opcionalmente selectivos sobre una o más serina/treonina cinasas, por ejemplo, una o más serina/treonina cinasas que no pertenecen a la familia
- 15 CDK. Los presentes compuestos pueden exhibir una selectividad de al menos 10 veces, o 20 veces, o 100 veces para la PKC sobre una o más otras proteínas cinasas diferentes, por ejemplo, sobre una o más tirosina cinasas, por ejemplo, sobre las proteínas Flt-3, JAK-2, KDR y/o Ret, o sobre una o más serina/treonina cinasas que no pertenecen a la familia CDK.
- 20 La selectividad de un inhibidor selectivo de PKC sobre otras proteínas cinasas puede calcularse como la relación de la CI_{50} medida para PKC en un ensayo descrito en el presente documento sobre la CI_{50} determinada para otra cinasa. En un cierto caso, se proporciona un inhibidor de PKC para el cual la relación del valor de CI_{50} determinado en un ensayo de reacción de linfocitos mixtos alogénicos (MLR) con respecto al valor de CI_{50} como se determinó en un ensayo BM es superior a 5, 10, 20 o 30. Los ensayos MLR y BM pueden realizarse según métodos conocidos,
- 25 por ejemplo, los ensayos MLR y BM de ratón o humanos, tal como se desvela en el presente documento.
- La divulgación proporciona un inhibidor de PKC, que puede ser un inhibidor de PKC selectivo de isoenzimas, en el que el compuesto en cuestión posee selectividad para las isoformas θ y α de PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC. En un cierto caso, el compuesto en cuestión posee selectividad para la isoforma θ de PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC. En un cierto caso, el compuesto en cuestión posee selectividad para la isoforma α de PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC. En una realización, los compuestos desvelados muestran selectividad para PKC θ y PKC α para al menos una isoforma PKC.
- 30
- Un compuesto en cuestión puede mostrar una selectividad de al menos 10 veces, o 20 veces, o 100 veces para las isoformas θ o α de PKC sobre una o más de las otras isoformas PKC. La selectividad para las isoformas θ o α de PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC puede medirse comparando la CI_{50} del compuesto en cuestión para las isoformas θ o α de PKC con la CI_{50} del compuesto en cuestión para las otras isoformas de PKC. En un cierto caso, la selectividad puede determinarse calculando la relación de CI_{50} del compuesto en cuestión para las otras isoformas de PKC con respecto a la CI_{50} del compuesto en cuestión para las isoformas θ o α de PKC. En
- 35 ciertos ejemplos, los compuestos en cuestión muestran una selectividad para PKC θ , α o ambos sobre otra isoforma de PKC de al menos aproximadamente 2 veces, tal como de aproximadamente 3 veces a aproximadamente 300 veces, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces o de aproximadamente 5 veces a 50 veces. Se obtienen los valores de CI_{50} , por ejemplo, de acuerdo con los ensayos PKC descritos en el presente documento. Los compuestos objeto pueden mostrar un valor de CI_{50} para las isoformas θ o α de PKC de 1 μM o menos, tal como
- 40 menos de aproximadamente 300 nM, tal como de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 250 nM, menos de 100 nM o incluso menos de 10 nM en los ensayos descritos en el presente documento.
- 45
- Los compuestos en cuestión pueden mostrar una selectividad de las isoformas θ o μ de PKC sobre otras isoformas de PKC, así como una selectividad sobre una o más de las otras proteínas cinasas, por ejemplo, sobre una o más tirosina cinasas, o sobre una o más serina/treonina cinasas que no pertenecen a la familia CDK, por ejemplo, sobre una o más de las proteínas PKA, PKB, Abl, Met, Src, Ins-it, Flt-3, JAK-2, KDR y Ret, por ejemplo, sobre una o más de las proteínas Flt-3, JAK-2, KDR y Ret.
- 50
- Ciertas isoenzimas de PKC han estado implicadas en los mecanismos de diversas patologías, incluyendo, pero no necesariamente limitadas a, las siguientes: cáncer (PKC α , β I, β II, y δ); hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca (PKC β I y PKC β II); nocicepción (PKC γ y ϵ); isquemia incluyendo infarto de miocardio (PKC ϵ y δ); respuesta inmune, particularmente mediada por linfocitos T (PKC θ y α); y crecimiento y memoria de fibroblastos (PKC δ y ζ). El papel de PKC ϵ también está implicado en la percepción del dolor. Los inhibidores de PKC también pueden usarse para tratar una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares.
- 55
- Los compuestos en cuestión pueden usarse en el tratamiento de patologías de mamíferos (especialmente seres humanos) caracterizadas por actividad aberrante y elevada de una isozima de PKC en un tejido en comparación con un tejido no enfermo del mismo origen. Las isozimas de PKC y patologías y/o funciones biológicas susceptibles de terapia por inhibición de la actividad de la isozima PKC incluyen, pero no se limitan necesariamente a: PKC α (enfermedades celulares hiperproliferativas, tal como cáncer); PKC β I y PKC β II (hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca); PKC γ (gestión del dolor); PKC δ (isquemia, hipoxia (por ejemplo, tal como en infarto de miocardio y en
- 60
- 65

accidente cerebrovascular); apoptosis inducida por irradiación UV; y crecimiento aberrante de fibroblastos (por ejemplo, como puede ocurrir en la cicatrización de heridas)); PKC ϵ (gestión del dolor, disfunción miocárdica); PKC θ (enfermedades del sistema inmune, particularmente las que implican respuestas mediadas por linfocitos T); Y PKC ζ (memoria y crecimiento de fibroblastos).

PKC *theta*

PKC θ se expresa predominantemente en el tejido linfoide y el músculo esquelético. PKC θ se expresa selectivamente en linfocitos T y desempeña un papel en la activación de linfocitos T maduros. Se ha demostrado que PKC θ está implicada en la activación de linfocitos T mediada por el receptor de linfocitos T (TCR), pero no es esencial durante el desarrollo de timocitos dependiente de TCR. La isoforma PKC θ , pero no otras isoformas PKC, se transloca al sitio de contacto celular entre linfocitos T específicos de antígeno y células que presentan antígeno (APC), donde se encuentra con el TCR en el núcleo central de la activación de linfocitos T. La isoforma PKC θ , pero no las isoformas α , ϵ , o ζ , puede activar selectivamente un gen indicador del promotor FasL y regular positivamente la expresión de ARNm o superficie celular de FasL endógeno. Por otra parte, PKC θ y ϵ gamma pueden promover la supervivencia de los linfocitos T mediante la protección de las células procedentes de la apoptosis inducida por Fas, y este efecto protector se medió promoviendo la fosforilación dependiente de p90Rsk del miembro BCL-2 de la familia BAD. Por lo tanto, PKC θ parece desempeñar un doble papel regulador en la apoptosis de linfocitos T.

Los inhibidores de PKC θ pueden encontrar uso en el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos T, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, psoriasis y lupus eritematoso, y enfermedades inflamatorias y/o alérgicas tal como asma, y enfermedades inflamatorias intestinales.

La PKC θ es una diana farmacéutica para la inmunosupresión en trasplantes y enfermedades autoinmunes (Isakov et al., (2002) Annual Review of Immunology, 20, 761-794). La publicación PCT WO2004/043386 identifica PKC θ como una diana para el tratamiento del rechazo del trasplante y la esclerosis múltiple. PKC θ también desempeña un papel en la enfermedad inflamatoria intestinal (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005), 313 (3), 962-982), asma (WO 2005062918), y lupus (Current Drug Targets: Inflammation & Allergy (2005), 4 (3), 295-298).

Además, PKC θ está altamente expresada en tumores estromales gastrointestinales (Blay, P. et al., (2004) Clinical Cancer Research, 10, 12, Pt. 1), se ha sugerido que PKC θ es una diana molecular para el tratamiento de cáncer gastrointestinal (Wiedmann, M. et al. (2005) Current Cancer Drug Targets 5(3), 171).

Los experimentos inducidos en ratones desactivados PKC θ gamma llevaron a la conclusión de que la inactivación de PKC θ evitaba los defectos inducidos por la grasa en la señalización de insulina y el transporte de glucosa en el músculo esquelético (Kim J. et al, 2004, The J. of Clinical Investigation 114 (6), 823). Estos datos indican que PKC θ es una diana terapéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, y por lo tanto, los inhibidores de PKC θ pueden ser útiles para tratar dicha enfermedad.

Aplicaciones terapéuticas

Los presentes compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está mediado o exacerbado por la actividad de una PKC en un sujeto que necesita tratamiento. Además, los compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está asociado con una activación de linfocitos T aberrantes o indeseable de otro modo en un sujeto.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluyendo una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para tratar la inflamación. Las enfermedades inflamatorias contempladas para la terapia incluyen las caracterizadas por inflamación aguda, inflamación crónica, o ambas.

La presente divulgación también proporciona métodos para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluyendo una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para tratar la enfermedad autoinmune.

La presente divulgación también proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares mediante la administración de un compuesto en cuestión, incluyendo una sal o solvato o estereoisómero del mismo, en una cantidad eficaz.

Las enfermedades o afecciones de interés para el tratamiento de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, arritmia cardíaca, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, trastorno bipolar, y pueden usarse para inducir

la regeneración de axones. Además, los compuestos pueden usarse para tratar cáncer, enfermedades infecciosas tales como: SIDA, malaria, tal como mediante el bloqueo del desarrollo de la malaria cerebral, choque séptico o síndrome de dificultad respiratoria en adultos, una lesión por isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, ictus, isquemia gotosa, insuficiencia renal, choque hemorrágico, y choque traumático, por ejemplo, lesión cerebral traumática. En un aspecto, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos musculares, incluyendo una enfermedad muscular inflamatoria y trastornos distróficos, tal como distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular miotónica.

Las enfermedades o afecciones adicionales que pueden tratarse con los compuestos desvelados de acuerdo con la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, enfermedades o trastornos inflamatorios, alérgicos, autoinmunes agudos o crónicos mediados por linfocitos T, incluyendo, sin limitación, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con la misma, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades respiratorias, asma, rinitis alérgica, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades mediadas inmunológicamente, tal como lupus cutáneo, incluyendo lupus discoide, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas (tales como, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto irritante y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias del ojo (tal como síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis, uveítis), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, y alergias. Los compuestos desvelados pueden usarse para tratar síntomas asociados con los trastornos descritos anteriormente. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para tratar complicaciones de diabetes o resistencia a la insulina y afecciones asociadas con las mismas, incluyendo cardiomiopatía diabética, intolerancia a la glucosa, enfermedad de hígado graso, esteatosis hepática, particularmente esteatosis hepática no alcohólica, y pueden usarse para mejorar la sensibilidad a la insulina. Además, los presentes compuestos también pueden usarse para mejorar la eficiencia metabólica, por ejemplo, pueden usarse para tratar la intolerancia al ejercicio y la claudicación intermitente causada por, por ejemplo, enfermedad arterial periférica.

Los compuestos en cuestión también pueden usarse para prevenir o tratar o retrasar enfermedades y trastornos oculares que implican inflamación autoinmune o alérgica y/o neovascularización. Las enfermedades o trastornos oculares que implican eventos inflamatorios y/o neovasculares incluyen, pero sin limitación, degeneración macular (AMD), conjuntivitis alérgica, enfermedades o trastornos oculares diabéticos, incluyendo retinopatía diabética, uveítis, neuritis óptica, edema ocular, angiogénesis ocular, retinopatía isquémica, neuropatía óptica isquémica anterior, neuropatía óptica y neuritis, edema macular, edema macular cistoide (CME), enfermedad o trastorno retiniano, tal como desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria (RP), enfermedad de Stargart, degeneración retiniana viteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones hereditarias de la retina, distrofia de Sorsby del fondo del ojo, miopía patológica, retinopatía de prematuridad (ROP), neuropatía óptica hereditaria de Leber, trasplante de córnea o cirugía corneal refractiva, queratoconjuntivitis u ojo seco.

En general, los trastornos proliferativos celulares tratables con el compuesto en cuestión desvelado en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por una proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, ya sean benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la invasión o metástasis en el tejido, pueden usarse como diana usando los métodos descritos en el presente documento. Los trastornos proliferativos celulares que pueden tratarse usando los presentes compuestos incluyen una diversidad de cánceres, incluyendo, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, incluyendo tumores estromales gastrointestinales, sarcoma de Ewing, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón no microcítico, incluyendo carcinoma escamoso de pulmón, adenocarcinoma y carcinomas de células grandes.

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo celular tratado es una neoplasia hematopoyética, que es el crecimiento aberrante de células del sistema hematopoyético. Las neoplasias malignas hematopoyéticas pueden tener su origen en células madre pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes dedicadas, células precursoras, y células diferenciadas terminalmente implicadas en la hematopoyesis. Se cree que algunas neoplasias malignas hematológicas surgen a partir de células madre hematopoyéticas, que tienen la capacidad de auto-renovarse. Por ejemplo, las células capaces de desarrollar subtipos específicos de leucemia mieloide aguda (AML) tras el trasplante muestran los marcadores de superficie celular de células madre hematopoyéticas, implicando a las células madre hematopoyéticas como fuente de células leucémicas. Las células blásticas que no tienen un marcador celular característico de las células madre hematopoyéticas parecen ser incapaces de establecer tumores tras el trasplante (Blair et al., 1997, Blood 89:3104-3112). El origen de células madre de ciertas neoplasias malignas hematológicas también encuentra apoyo en la observación de que se pueden encontrar anomalías cromosómicas específicas asociadas con tipos particulares de leucemia en células normales de linaje hematopoyético. así como células blásticas leucémicas. Por ejemplo, la translocación recíproca t(9q34;22q11) asociada con aproximadamente el 95 % de la leucemia mielógena crónica parece estar presente en las células del linaje mieloide, eritroide y linfóide, lo que sugiere que la aberración cromosómica se origina en células madre hematopoyéticas. Un subgrupo de células en determinados tipos de CML muestra el fenotipo de marcador celular de las células madre hematopoyéticas.

Aunque normalmente las neoplasias hematopoyéticas se originan a partir de células madre, las células progenitoras dedicadas o células más diferenciadas terminalmente de un linaje del desarrollo pueden ser también la fuente de algunas leucemias. Por ejemplo, la expresión forzada de la proteína de fusión Bcr/Abl (asociada con la leucemia mielógena crónica) en células progenitoras mieloides o progenitoras de granulocitos/macrófagos produce una afección similar a la leucemia. Además, algunas aberraciones cromosómicas asociadas con subtipos de leucemia no se encuentran en la población celular con un fenotipo de marcadores de las células madre hematopoyéticas, pero se encuentran en una población celular que muestra marcadores de un estado más diferenciado de la ruta hematopoyética (Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161). Por lo tanto, aunque las células progenitoras dedicadas y otras células diferenciadas puedan tener un potencial de división celular limitado, las células leucémicas pueden haber adquirido la capacidad para crecer de manera no regulada, imitando en algunos casos las características de auto-renovación de las células madre hematopoyéticas (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia linfóide, donde las células anormales proceden de y/o muestran el fenotipo característico de células del linaje linfóide. Las neoplasias linfoides pueden subdividirse en neoplasias de linfocitos B, neoplasias de linfocitos T y de células NK, y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de linfocitos B pueden subdividirse además en neoplasias de linfocitos B precursoras y en neoplasias de linfocitos B maduros/periféricos. Las neoplasias ilustrativas de linfocitos B son leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos B (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B precursoras), mientras que las neoplasias ilustrativas de linfocitos B maduros/periféricos son la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico de linfocitos B pequeños, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmácítico, linfoma de linfocitos B de la zona marginal esplénica, tricoleucemia, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal de tipo MALT, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma del manto celular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma mediastinal de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de linfocitos T y de células NK se subdividen además en neoplasias de linfocitos T precursoras y neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos). La neoplasia precursora de linfocitos T es el linfoma/leucemia linfoblástica T precursor (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T precursoras), mientras que las neoplasias de linfocitos T maduros ejemplares (periféricos) son leucemia prolinfocítica de linfocitos T y leucemia linfocítica granular de linfocitos T, leucemia de células NK agresivas, linfoma/leucemia de linfocitos T adultos (HTLV-1); linfoma de células NK/linfocitos T extranodal, linfoma de linfocitos T de enteropatía de tipo nasal, linfoma de linfocitos T gamma delta hepatoesplénicos, linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea, micosis fungoides/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, linfocitos T/células nulas, linfoma de linfocitos T periféricos de tipo primario cutáneo, no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma anaplásico de células grandes, linfocitos T/células nulas, de tipo sistémico principal. El tercer miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también citado como enfermedad de Hodgkin. Los diagnósticos ilustrativos de esta clase que pueden tratarse con los compuestos incluyen, entre otros, linfoma de Hodgkin predominante en linfocitos nodulares, y diversas formas tradicionales de la enfermedad de Hodgkin, cuyos miembros ilustrativos son el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (grados 1 y 2), Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, y linfoma de Hodgkin con agotamiento de linfocitos.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia mieloide. Este grupo comprende una gran clase de trastornos proliferativos celulares que implican o muestran el fenotipo característico de las células del linaje mieloide. Las neoplasias mieloides se pueden subdividir en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, y leucemias mieloides agudas. Las enfermedades mieloproliferativas ejemplares son leucemia mielógena crónica (por ejemplo, cromosoma Filadelfia positivo (t(9;22)(q34;q11)), leucemia neutrófila crónica, síndrome eosinófilo crónico e hipofisioflico de leucemia crónica, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial. Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas ejemplares son leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, y leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásicos ejemplares son anemia refractaria, con sideroblastos anillados y sin sideroblastos anillados, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilineal, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de blásticas, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico con t(9; 12)(q22; p12) (fusión TEL-Syk; véase, por ejemplo, Kuno et al., 2001, Blood 97:1050).

En algunas realizaciones, la composición puede usarse para tratar leucemias mieloides agudas (AML), que representan una clase grande de neoplasias mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otros, AML con translocaciones citogenéticas recurrentes, AML con displasia multilineal, y otras AML no categorizadas de otro modo. Las AML ejemplares con translocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otros, AML con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos de médula ósea anormal (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), y AML con anomalías 11q23 (MLL). Un ejemplo de LMA con displasia multilineal son aquellas que están asociadas con o sin síndrome mielodisplásico previo. Otras leucemias mieloides agudas no clasificadas dentro de cualquier grupo definible incluyen, AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda y panmielosis aguda con mielofibrosis.

En otros aspectos, los trastornos proliferativos celulares comprenden tumores mediados víricamente. Estos pueden surgir de la infección de las células por un virus oncogénico que tiene la capacidad de transformar una célula normal en una célula tumoral. Debido a que las tasas de infección vírica superan con mucho el número de incidencia real de la transformación celular, la transformación mediada por virus actúa generalmente junto con otros factores celulares para generar una célula tumoral transformada. Por lo tanto, un tumor mediado por virus no requiere que el virus sea el único agente causante del trastorno proliferativo celular, sino que la infección viral o la presencia persistente de virus se asocia con la generación del tumor. En general, los tumores donde el agente causal es un virus típicamente tienen expresión continua de un número limitado de genes víricos y que estos oncogenes víricos, expresados como parte de la infección vírica o persistencia del virus, alteran la expresión génica celular normal y las rutas de transducción de señales. Sin desear quedar ligado por la teoría, Los oncogenes virales implicados en la transformación celular parecen alterar cuatro procesos celulares principales: receptores de superficie celular que interactúan con factores de crecimiento y la matriz extracelular, redes de señalización transmembrana, elementos citosólicos tales como proteínas solubles y segundos mensajeros, y proteínas nucleares incluyendo proteínas de unión al ADN y factores que funcionan directa e indirectamente en la regulación y replicación de genes.

Caracterización de propiedades funcionales

Los siguientes son ensayos ejemplares útiles en la caracterización de las actividades de un compuesto de interés.

A. *In Vitro*

1. Ensayo de proteína cinasa C

La inhibición de la actividad de PKC se mide mediante el control de la producción de péptido fosforilado por polarización de fluorescencia a diferentes concentraciones del inhibidor. Las reacciones se realizan en un formato de placa de 96 pocillos con un volumen total de 20 μ l que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, $CaCl_2$ 0,2 mM, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,02 %, 0,1 mg/ml de fosfatidilserina, 0,02 mg/ml de dioleoil-sn-glicerol y 5 μ M cada uno de ATP y el sustrato peptídico. Los compuestos se diluyen primero en serie en DMSO y después se transfieren a una solución que contiene las concentraciones anteriores de HEPES, $MgCl_2$, $CaCl_2$, DTT y Brij-35 para producir 5x soluciones de compuesto en DMSO al 2 %, que se añade después a la solución de reacción. Las reacciones se inician mediante la adición de PKC a una concentración típica como se describe en la tabla a continuación, y luego se dejan a temperatura ambiente durante 20 min. Al final de este tiempo, se añade una combinación de reactivos de enfriamiento (EDTA) y de detección (marcador peptídico y anticuerpo) usando el protocolo de Invitrogen P2748 (Carlsbad, CA), un kit de ensayo de polarización de fluorescencia de la proteína cinasa C. Después de un período de incubación de 30 minutos, la cantidad de péptido fosforilado generado se mide por polarización de fluorescencia (Ex = 485 nm, Em = 535 nm) usando un instrumento Tecan Polarion (Suiza).

Tabla 2

	Sustrato peptídico	SEQ ID	Fuente enzimática	Concentración enzimática
PKC theta	RFARKGSLRQKNV	Seq ID No. 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. #14-444	40 ng/ml
PKC epsilon	RFARKGSLRQKNV	Seq ID No. 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. #14-518	50 ng/ml

2. Ensayos ELISA de IL-2, linfocitos T primarios humanos, anti-CD3+CD28+

Aislamiento y cultivo de linfocitos T primarios humanos: Los linfocitos T primarios humanos se prepararon como se indica a continuación. Se resuspendieron PBMC frescos de todas las células (Cat. n.º PB002) en RPMI (RPMI-1640 con L-Glutamina; Mediatech, Inc., Herndon VA, cat. #10-040-CM) con FBS al 10 %, se sembraron en matraces y se incubaron a 37 °C durante 2 horas para permitir la adhesión de los monocitos. Después, las células no adherentes se centrifugaron y se suspendieron de nuevo en medio RPMI que contenía 40 U/ml de IL2 y se sembraron en un matraz previamente recubierto con 1 μ g/ml de α CD3 y 5 μ g/ml de α CD28 (CD3 anti-humano, BD Pharmingen Catálogo #555336, CD28 anti-humano, Beckman Coulter Catálogo #IM1376). Las células se estimularon durante 3-4 días, luego se transfirieron a un matraz nuevo y se mantuvieron en RPMI (RPMI-1640 con L-Glutamina; Mediatech, Inc., Herndon VA, cat. #10-040-CM) con FBS al 10 % y 40 U/ml de IL-2.

Estimulación de linfocitos T primarios e IL2 ELISA: Los linfocitos T primarios humanos (100.000 células por pocillo) se preincubaron con o sin compuesto de ensayo en RPMI-1640 con L-glutamina y FBS al 10 % durante 1 hora a 37 °C. Después, las células se estimularon transfiriéndolas a placas de 96 pocillos de fondo redondo previamente recubiertas con 1 μ g/ml de α CD3 y 5 μ g/ml de α CD28. Para el ensayo de recuento, las células se estimulan adicionalmente añadiendo 8x soluciones madre de PMA e ionomicina en RPMI-1640 con L-glutamina y FBS al 10 % (para concentraciones finales de 0,5 ng/ml de PMA y 0,1 μ M de ionomicina, ambos de Calbiochem). Las células se

incubaron a 37 °C durante 24 horas antes de cosechar 100 µl de sobrenadantes para la cuantificación de IL-2 por ELISA utilizando un kit ELISA DuoSet de IL-2 humana de R and D Systems, Cat. # DY202E.

3. Ensayo de proteína cinasa C

Los compuestos en cuestión se pueden ensayar en cuanto a actividad sobre diferentes isoformas de PKC de acuerdo con el siguiente método. El ensayo se lleva a cabo en una placa de microtitulación de fondo blanco de 384 pocillos transparente con superficie no aglutinante. La mezcla de reacción (25 µl) contiene 1,5 µM de un sustrato aceptor tridecapéptido que imita la secuencia pseudo-sustrato de PKC α con el reemplazo Ala→Ser, ^{33}P -ATP 10 µM, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ 10 mM, CaCl_2 0,2 mM, PKC a una concentración de proteína que varía de 25 a 400 ng/ml (dependiendo del isotipo usado), vesículas lipídicas (que contienen fosfatidilserina al 30 % en moles, DAG al 5 % en moles y fosfatidilcolina al 65 % en moles) a una concentración final de lípidos de 0,5 mM, en tampón Tris-HCl 20 mM pH 7,4 + BSA al 0,1 %. La incubación se realiza durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se detiene la reacción añadiendo 50 µl de mezcla de parada (EDTA 100 mM, ATP 200 µM, Triton X-100 al 0,1 %, 0,375 mg/pocillo de perlas de SPA revestidas con estreptavidina en solución salina tamponada con fosfato sin Ca, Mg. Después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, se centrifuga la suspensión durante 10 minutos a 300 g. La radioactividad incorporada se mide en un contador Trilux durante 1 minuto. La medición de CI_{50} se realiza de forma rutinaria incubando una dilución en serie del inhibidor a concentraciones que varían entre 1-1000 µM. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del gráfico mediante ajuste de curvas con el software XL Fit®.

4. Ensayo de proteína cinasa C α

La PKC α humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A. anterior.

5. Ensayo de proteína cinasa C $\beta 1$

La PKC $\beta 1$ humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

6. Ensayo de proteína cinasa C δ

La PKC δ humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

7. Ensayo de proteína cinasa C ϵ

La PKC ϵ humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

8. Ensayo de proteína cinasa C η

La PKC η humana recombinante se obtiene de PanVera y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

9. Ensayo de proteína cinasa C θ

La PKC θ humana recombinante se usa en las condiciones de ensayo como se ha descrito anteriormente.

10. Ensayo de coestimulación de CD28

El ensayo se realiza con células Jurkat transfectadas con una construcción de gen promotor/indicador de interleucina-2 humana como se describe por Baumann G et al. en Transplant. Proc. 1992; 24:43-8, sustituyendo el gen indicador de la β -galactosidasa por el gen de la luciferasa (de Wet J. et al., Mol. Cell. Biol. 1987, 7(2), 725-737). Las células se estimulan por anticuerpos acoplados en fase sólida o acetato de forbol miristato (PMA) y la ionomicina ionófora Ca^{++} como se indica a continuación. Para la estimulación mediada por anticuerpos, las placas de microtitulación Microlite TM1 (Dynatech) se recubren con 3 µg/ml de anticuerpos Fc de IgG de anti-ratón de cabra (Jackson) en 55 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) por pocillo durante tres horas a temperatura ambiente. Las placas se bloquean después de eliminar los anticuerpos por incubación con albúmina de suero bovino (BSA) al 2 % en PBS (300 µl por pocillo) durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con 300 µl de PBS por pocillo, se añaden 10 ng/ml de anticuerpos de receptor anti-linfocitos T (WT31, Becton y Dickinson) y 300 ng/ml de anticuerpos anti-CD28 (15E8) en 50 µl de BSA al 2 %/PBS como anticuerpos de estimulación y se incuban durante una noche a 4 °C. Finalmente, las placas se lavan tres veces con 300 µl de PBS por pocillo. Se preparan siete diluciones en serie de tres veces de los compuestos de ensayo por duplicado en medio de ensayo (RPMI 1640/suero fetal de ternera al 10 % (FCS) que contiene 2-mercaptoetanol 50 µM, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin) en placas separadas, se mezclan con células Jurkat

transfectadas (clon K22 290_H23) y se incuban durante 30 minutos a 37 °C en CO₂ al 5 %. Después, se transfirieron 100 µl de esta mezcla que contenía 1 x 10⁵ células a las placas de ensayo recubiertas con anticuerpo. En paralelo, se incuban 100 µl con 40 µg/ml de PMA y 2 µM de ionomicina. Después de la incubación durante 5,5 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %, el nivel de luciferasa se determina por medición de la bioluminiscencia. Las placas se centrifugan durante 10 minutos a 500 g y se elimina el sobrenadante por agitación. Se añade (20 µl por pocillo) tampón de lisis que contiene Tris-fosfato 25 mM, pH 7,8, DTT 2 mM, ácido 1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético 2 mM, glicerol al 10 % (v/v) y Triton X-100 al 1 % (v/v). Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo agitación constante. La actividad de luciferasa se evalúa con un lector de bioluminiscencia (Labsystem, Helsinki, Finlandia) después de la adición automática de 50 µl por pocillo de tampón de reacción de luciferasa de pocillo que contiene Tricina 20 mM, (MgCO₃)₄Mg(OH)₂ 1,07 mM x 5H₂O, MgSO₄ 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 33,3 mM, coenzima A 270 µM, luciferina 470 µM (Chemie Brunschwig AG), ATP 530 µM, pH 7,8. El tiempo de retardo es de 0,5 segundos, el tiempo total de medición es de 1 o 2 segundos. Los valores de control bajos son unidades de luz de células estimuladas con PMA o receptor anti-linfocitos T, los controles altos son de células estimuladas con receptor anti-linfocitos T/anti-CD28 o PMA/ionomicina sin ninguna muestra de ensayo. Los controles bajos se restan de todos los valores. La inhibición obtenida en presencia de un compuesto de ensayo se calcula como porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de ensayo que da como resultado una inhibición del 50 % (CI₅₀) se determina a partir de las curvas dosis-respuesta.

11. Ensayo de proliferación de médula ósea (BM)

Se incuban células de médula ósea de ratones CBA (2,5 x 10⁴ células por pocillo en placas de microtitulación de cultivo de tejidos de fondo plano) en 100 µl de medio RPMI que contiene FCS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (Gibco BRL, Basel, Suiza), 50 µM de 2-mercaptoetanol (Fluke, Buchs, Suiza), un medio acondicionado WEHI-3 (7,5 % v/v) y un medio acondicionado L929 (3 % v/v) como fuente de factores de crecimiento y compuestos diluidos en serie. Se realizan siete etapas de dilución de tres veces en duplicados por compuesto de ensayo. Después de cuatro días de incubación se añade 1 µCi de ³H-timidina. Las células se recogen después de un período de incubación adicional de cinco horas, y la ³H-timidina incorporada se determina según procedimientos estándar. Los medios acondicionados se preparan como se indica a continuación. Las células WEHI-3 1 (ATCC TIB68) y las células L929 (ATCC CCL 1) se cultivan en medio RPMI hasta confluencia durante 4 días y una semana, respectivamente. Las células se recogen, se suspenden de nuevo en los mismos matraces de cultivo en medio C que contiene FCS al 1 % (Schreier y Tees 1981) para las células WEHI-3 y medio RPMI para las células L929 y se incuban durante 2 días (WEHI-3) o una semana (L929). El sobrenadante se recoge, se filtra a través de 0,2 µm y se almacena en alícuotas a -80 °C. Se usan cultivos sin compuestos de ensayo y sin sobrenadantes WEHI-3 y L929 como valores bajos de control. Los valores de control bajos se restan de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como el 100 % de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición de las muestras y se determinan las concentraciones requeridas para una inhibición del 50 % (valores de CI₅₀).

12. Reacción alogénica de linfocitos mixtos (MLR)

La MLR bidireccional se lleva a cabo según procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, Nueva York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, se incuban células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1,6 x 10⁵ células de cada cepa por pocillo en placas de microtitulación de cultivo tisular de fondo plano, 3,2 x 10⁵ en total) en medio RPMI que contiene FCS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (Gibco BRL, Basel, Suiza), 2-mercaptoetanol 50 µM (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en serie. Se realizan siete etapas de dilución de tres veces en duplicados por compuesto de ensayo. Después de cuatro días de incubación se añade 1 µCi de ³H-timidina. Las células se recogen después de un período de incubación adicional de cinco horas, y la ³H-timidina incorporada se determina según procedimientos estándar. Los valores de fondo (control bajo) de la MLR son la proliferación de células BALB/c en solitario. Los controles bajos se restan de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como el 100 % de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición de las muestras y se determinan las concentraciones requeridas para una inhibición del 50 % (valores de CI₅₀).

B. In vivo

Modelo de trasplante de corazón

La combinación de cepas usada: Lewis macho (haplotipo RT¹) y BN (haplotipo RT¹). Los animales se anestesian utilizando isoflurano inhalatorio. Después de la heparinización de la rata donante a través de la vena cava inferior abdominal con extracción de sangre simultánea a través de la aorta, se abre el tórax y el corazón se enfría rápidamente. La aorta se liga y se divide distal a la primera ramificación y el tronco braquiocefálico se divide en la primera bifurcación. La arteria pulmonar izquierda se liga y se divide y el lado derecho se divide pero se deja abierto. Todos los demás vasos se diseccionan libres, se ligan y se dividen, y el corazón del donante se retira en solución salina helada.

El receptor se prepara por disección y pinzamiento cruzado de la aorta abdominal infra-renal y la vena cava. El injerto se implanta con anastomosis de extremo a extremo, utilizando sutura de monofilamento 10/0, entre el tronco

braquiocefálico donante y la aorta receptora y la arteria pulmonar derecha donante a la vena cava receptora. Las pinzas se retiran, el injerto se amarra retroabdominalmente, el contenido abdominal se lava con solución salina caliente, y el animal se cierra y se deja recuperar bajo una lámpara de calentamiento. La supervivencia del injerto se controla mediante la palpación diaria del corazón del donante que golpea a través de la pared abdominal. El rechazo se considera completo cuando se detiene el latido del corazón. La supervivencia del injerto se controla en animales tratados con compuestos.

Modelo de injerto frente a huésped

Las células esplénicas (2×10^7) de ratas Wistar/F se inyectan por vía subcutánea en la almohadilla posterior derecha de ratas híbridas F₁ (Wistar/F x Fischer 344). La almohadilla izquierda no se trata. Los animales se tratan con los compuestos de ensayo durante 4 días consecutivos (0-3). Los ganglios linfáticos poplíteos se eliminan el día 7 y se determinan las diferencias de peso entre dos ganglios linfáticos correspondientes. Los resultados se expresan como la inhibición de la ampliación de los ganglios linfáticos (dada en porcentaje) comparando las diferencias de peso de los ganglios linfáticos en los grupos experimentales con la diferencia de peso entre los ganglios linfáticos correspondientes de un grupo de animales no tratados con un compuesto de ensayo. En ciertos casos, el compuesto de ensayo es un inhibidor selectivo de PKC. Por ejemplo, los compuestos descritos que son particularmente útiles para tratar la enfermedad del injerto contra huésped y los trastornos relacionados son inhibidores selectivos de la PKC α y θ .

Modelos de artritis de rata

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por inflamación crónica de las articulaciones que finalmente conduce a la destrucción irreversible del cartílago. Los IC que contienen IgG son abundantes en el tejido sinovial de los pacientes con AR. Si bien aún se debate qué papel desempeñan estos complejos en la etiología y la patología de la enfermedad, los IC se comunican con las células hematopoyéticas a través del Fc γ R.

La artritis inducida por colágeno (CIA) es un modelo animal ampliamente aceptado de RA que da como resultado una sinovitis inflamatoria crónica caracterizada por la formación de pannus y la degradación de la articulación. En este modelo, la inmunización intradérmica con colágeno de tipo II nativo, emulsionado con adyuvante de Freund incompleto, da como resultado una poliartritis inflamatoria en 10 u 11 días y la posterior destrucción articular en 3 a 4 semanas.

Protocolo de estudio

Las ratas singénicas LOU se inmunizan con colágeno de tipo II nativo en el día 0, y se evalúa la eficacia de un compuesto de ensayo en un régimen de prevención y un régimen de tratamiento. En el protocolo de prevención, el vehículo o varias dosis de un compuesto de ensayo se administran por sonda oral comenzando el día de la inmunización (Día 0). En el protocolo de tratamiento, después del desarrollo de signos clínicos de artritis el Día 10, se inicia el tratamiento con un compuesto de ensayo (por ejemplo, 300 mg/kg por sonda oral, qd) y continúa hasta el sacrificio el Día 28. En ambos protocolos, las puntuaciones clínicas se obtienen diariamente, y los pesos corporales se miden dos veces por semana. El día 28, se obtienen puntuaciones radiográficas, y los niveles séricos de anticuerpo de colágeno II se miden por ELISA.

Determinación de resultados

10 días después de la inmunización, las ratas pueden desarrollar CIA clínica, según se determina por un aumento en sus puntuaciones de artritis. La puntuación media de la artritis aumenta gradualmente en las ratas tratadas con vehículo solo después del Día 10, y para el Día 28 la puntuación clínica media puede alcanzar aproximadamente 6,75. Las puntuaciones clínicas medias en animales tratados desde el día de la inmunización (Día 0) con un compuesto de ensayo pueden reducirse significativamente los Días 10-28 en comparación con los controles del vehículo. En las ratas tratadas con un compuesto de ensayo al inicio de la enfermedad, puede haber una puntuación de artritis significativamente más baja que comienza en torno al Día 16, y esta diferencia se puede observar hasta el final del estudio el Día 28.

Las puntuaciones radiográficas combinadas (escala 0-6) se pueden obtener el Día 28 de la CIA y se pueden comparar entre los animales en el grupo de vehículos, los animales en el grupo de prevención, y los animales en el grupo de tratamiento.

Los grupos administrados con un compuesto de ensayo, ya sea profilácticamente (en la inmunización) o después del inicio de la enfermedad, pueden evitar el desarrollo de erosiones y la reducción de la hinchazón de los tejidos blandos. De forma similar, los grupos administrados con un compuesto de ensayo pueden dar como resultado la reducción del anticuerpo sérico anti-colágeno II.

Similar a CIA, la artritis inducida por adyuvante de rata (AIA de rata) es un modelo aceptado de artritis. Véase, por ejemplo, Badger et al., 2000, "Disease-modifying activity of SB242235, a selective inhibitor of p38 mitogen-activated

protein kinase, in rat AIA", Arthritis and Rheumatism 43: 175-183. El protocolo para AIA de rata es similar a la CIA como se describe en el presente documento.

Encefalomiелitis autoinmune experimental de ratón

La eficacia *in vivo* de un compuesto de ensayo frente a enfermedades autoinmunes se puede demostrar en un modelo de ratón de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE).

Descripción del modelo

La EAE es un modelo útil para la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad autoinmune del SNC que es causada por la infiltración de células inmunes de la sustancia blanca del SNC. La inflamación y la posterior destrucción de la mielina causan parálisis progresiva. Al igual que la enfermedad humana, la EAE se asocia con la activación periférica de linfocitos T autorreactivos con proteínas de mielina, tal como proteína básica de mielina (MBP), proteína proteolipídica (PLP), o proteína de oligodendrocitos de mielina (MOG). Los linfocitos T específicos de neuroantígenos activados pasan la barrera hematoencefálica, lo que conduce a la infiltración de células mononucleares focales y desmielinización. La EAE puede inducirse en cepas de ratones susceptibles mediante inmunización con proteínas específicas de mielina en combinación con adyuvante. En el modelo de ratón SJL utilizado en estos estudios, la parálisis de las patas traseras y la cola es evidente el Día 10 después de la inmunización, el pico de gravedad de la enfermedad se puede observar entre los Días 10 y 14, y se puede observar un ciclo de remisión espontánea parcial seguida de recidiva hasta el Día 35. Los resultados pueden demostrar el potencial del compuesto de ensayo para suprimir la gravedad de la enfermedad y prevenir la recaída de los síntomas de la enfermedad que pueden ser el resultado de la liberación de citocina mediada por FcγR de las células inmunes.

Protocolo de estudio

En el modelo murino SJL de EAE, cada ratón se sensibiliza con PLP/CFA. (Se usan 150 µg de PLP139-151 con 200 µg de CFA en 0,05 ml de homogenado en cuatro sitios del costado posterior para un total de 0,2 ml de emulsión para inducir EAE). En un protocolo de supresión, el vehículo o varias dosis de un compuesto de ensayo se administran por sonda oral comenzando el día de la inmunización (Día 0). En un protocolo de tratamiento, al comienzo de la enfermedad, los animales se separan para lograr grupos con una puntuación clínica media similar al inicio y se administra vehículo o varias frecuencias de dosis de los compuestos de ensayo a través de sonda gástrica. En ambos protocolos, las puntuaciones clínicas se controlan a diario, y los pesos corporales se miden dos veces por semana.

Determinación de resultados

10 días después de la inmunización por PLP, los ratones SJL pueden desarrollar EAE clínica, como lo demuestra un aumento en sus puntuaciones clínicas medias. La puntuación parálítica puede aumentar gradualmente en los animales tratados con vehículo solo desde el día de la inmunización (Día 0), y para el Día 14 la puntuación media puede alcanzar un máximo de aproximadamente 5,1. En el pico de la enfermedad (por ejemplo, el Día 14), la puntuación clínica media en animales tratados diariamente o dos veces al día puede reducirse significativamente. Para el Día 16, los animales pueden presentar una remisión parcial de la gravedad clínica media, que es una característica del modelo SJL. Las puntuaciones clínicas más bajas en animales tratados dos veces al día con un compuesto de prueba pueden permanecer significativos durante todo el experimento hasta que los animales se sacrifiquen el Día 30. Estas puntuaciones más bajas durante el período de tratamiento se reflejan en el índice de enfermedad acumulada (CDI) significativamente inferior y el aumento en el índice de peso acumulado (CWI).

Los ratones SJL tratados con un compuesto de ensayo al comienzo de la enfermedad (por ejemplo, el Día 11) pueden mostrar una disminución significativa del CDI. Además, puede haber una disminución en el número de recaídas en animales tratados con un compuesto de ensayo en comparación con el número de recaídas en animales tratados con vehículo.

Aplicaciones de investigación

Dado que los compuestos en cuestión pueden inhibir una actividad de PKC, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación. La presente divulgación también proporciona un método para usar compuestos en cuestión como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o una muestra, o para descubrir nuevos compuestos químicos que puedan inhibir una actividad de PKC.

La divulgación proporciona un método para estudiar un sistema biológico o una muestra que se sabe que comprende PKC, comprendiendo el método: (a) poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de fórmula I-X o una sal o solvato o estereoisómero del mismo; y (b) determinar los efectos de la inhibición causados por el compuesto en la muestra biológica.

Cualquier muestra biológica adecuada que tenga PKC puede emplearse en tales estudios, que se pueden realizar *in vitro* o *in vivo*. Las muestras biológicas representativas adecuadas para dichos estudios incluyen, pero sin limitación, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, siendo particularmente interesantes los mamíferos.

Cuando se usa como herramienta de investigación, una muestra biológica que comprende PKC se pone normalmente en contacto con una cantidad que inhibe la actividad de PKC de un compuesto en cuestión. Después de que se exponga la muestra biológica al compuesto, los efectos de la inhibición de una actividad de PKC se determinan usando procedimientos y equipos convencionales, tales como los ensayos descritos en el presente documento. La exposición incluye el contacto de la muestra biológica con el compuesto o la administración del compuesto a un sujeto. La etapa de determinación pueden implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar efectuar una observación (un análisis cuantitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto en la muestra biológica usando procedimientos y equipamiento convencionales, tales como ensayos de unión a radioligandos y cambios mediados por ligandos de medición en ensayos funcionales. Pueden usarse los resultados del ensayo para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesario para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad de inhibición de la actividad de PKC.

Además, los compuestos en cuestión pueden usarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y, por lo tanto, también son útiles en ensayos de selección para descubrir, por ejemplo, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen una actividad inhibidora de PKC. De esta manera, se puede usar un compuesto en cuestión como estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos en cuestión para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, en caso de haberla. Por ejemplo, los datos de CI_{50} para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de CI_{50} para un compuesto en cuestión para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen las actividades deseadas, por ejemplo, compuestos de ensayo que tienen una CI_{50} aproximadamente igual o superior a un compuesto en cuestión, en caso de haberla.

Este aspecto incluye, en forma de realizaciones separadas, tanto la generación de datos comparativos (usando los ensayos adecuados) y el análisis de datos de ensayo para identificar compuestos de ensayo de interés. Por lo tanto, un compuesto de ensayo puede evaluarse en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto en cuestión para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o de manera concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos que pueden usarse para la generación de datos de comparación se desvelan en el presente documento, tales como los ensayos de PKC.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a aquellos expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completas sobre cómo preparar y usar las realizaciones, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni pretenden representar que los experimentos a continuación sean todos o los únicos experimentos realizados. Se han practicado esfuerzos para garantizar la precisión respecto de los números empleados (por ejemplo, cantidades, la temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. Como se entenderá por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica y química médica, las condiciones específicas expuestas a continuación son ejemplares y pueden variarse o adaptarse a otros reactivos y productos de manera rutinaria. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados Celsius y la presión es la atmosférica o próxima a esta. Pueden usarse abreviaturas estándar.

Como se hace referencia en los Ejemplos, los protocolos de HPLC y LCMS son como se indica a continuación:

Protocolo-1:

HPLC: Waters 2690 Alliance
 Detector de matraz de diodos (210-400 nm)
 Columna: Phenomenex Gemini 4,6 x 100 mm, 5 μ m, 110 Å
 Temperatura de la columna 30 °C
 Temperatura de la muestra 15 °C
 Disolvente A - ácido fórmico al 0,05 % en Agua
 Disolvente B - ácido fórmico al 0,05 % en Acetonitrilo
 Caudal - 1,5 ml/min

ES 2 658 395 T3

Gradiente:		
Tiempo	A%	B%
0	95	5
10	0	100
11,1	0	100
11,2	95	5
12,1	95	5

(curva = 6)

Protocolo-2:

- 5 HPLC: Waters 2690 Alliance
 Detector de matraz de diodos (210-400 nm)
 Columna: Phenomenex Gemini 4,6 x 100 mm, 5 µm, 110 Å
 Temperatura de la columna 30 °C
 Temperatura de la muestra 15 °C
- 10 Disolvente A - ácido fórmico al 0,05 % en Agua
 Disolvente B - ácido fórmico al 0,05 % en Acetonitrilo
 Caudal - 1,5 ml/min

Gradiente:		
Tiempo	A%	B%
0	95	5
10	0	100
11,1	0	100
11,2	95	5
12,1	95	5

(curva = 8)

15 Protocolo-3:

- HPLC: Waters 2695 Alliance
 Detector de matraz de diodos (210-400 nm)
 Columna: Phenomenex Gemini 4,6 x 100 mm, 5 µm, 110 Å
 Temperatura de la columna 30 °C
 Temperatura de la muestra 15 °C
- 20 Disolvente A - ácido fórmico al 0,05 % en Agua
 Disolvente B - ácido fórmico al 0,05 % en Acetonitrilo
- 25 Caudal - 1,5 ml/min

Gradiente:		
Tiempo	A%	B%
0	95	5
10	0	100
11,1	0	100
11,2	95	5
12,1	95	5

(curva = 6)

Métodos de HPLC quirál:

30 Protocolo-4:

- HPLC: Waters 2695 Alliance
 Detector de matraz de diodos (210-400 nm)
 Columna: Chiralcel-OJ, 4,6 x 250 mm, con protección
- 35 Fase móvil (isocrática): metanol al 40 %, etanol al 40 %, Hexano al 19,9 %, trietilamina al 0,1 %
 Caudal: 0,5 ml/min
 Volumen de inyección: 3 µl

Concentración: aprox. 5 mg/ml
 Detección: UV a 254 nm
 Tiempo de realización: 30 minutos

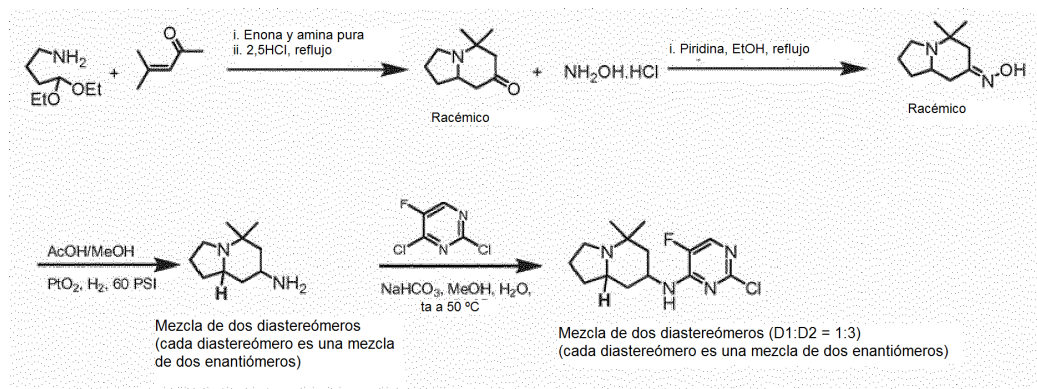
5 Protocolo-5:

HPLC: Waters 2695 Alliance
 Detector de matraz de diodos (210-400 nm)
 Columna: Chiralcel-OJ, 4,6 x 250 mm, con protección
 10 Fase móvil (isocrática): Hexano al 89,9 %, metanol al 5 %, etanol al 5 % trietilamina al 0,1 %
 Caudal: 0,5 ml/min
 Volumen de inyección: 3 µl
 Concentración: aprox. 5 mg/ml
 Detección: UV a 254 nm
 15 Tiempo de realización: 45 minutos

SÍNTESIS DE PORCIONES DE OCTAHIDROINDOLIZINA

Ejemplo 1: Síntesis de (*RS*, *SR*, *RR*, *SS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina

20



Preparación de (*R/S*)-Hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ona:

25 El compuesto se preparó como se describe en J. Chem. Soc., Parkin Trans. 1 1986, 447-453.

Se mezclaron puros 4-aminobutiraldehído dietil acetal (6,4 g, 39,7 mmol) y óxido de mesitilo (20 ml, 175,2 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se extrajo con 2,5 M HCl y el extracto se lavó con éter. La capa acuosa se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para reducir el volumen en ~50 %. La capa acuosa concentrada se enfrió sobre hielo y se diluyó con cloruro de metileno (~100 ml). La mezcla se basificó con hidróxido potásico acuoso y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato potásico acuoso. La capa orgánica se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida, sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc puro proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido, 3,2 g (rendimiento del 48 %). La mezcla también puede purificarse por destilación a partir de K_2CO_3 (en lugar de cromatografía en columna) para proporcionar la cetona con un rendimiento similar.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,02 (dt, $J = 8,8, 3,6$ Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,38-2,54 (m, 3H), 2,09-2,24 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,45-1,57 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

40

Preparación de (*R/S*)-Hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ona-oxima:

El compuesto se preparó como se describe en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1986, 447-453.

45 La mezcla de (*R*, *S*)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ona-oxima (2,9 g, 17,3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,2 g, 17,3 mmol) en EtOH (10 ml) y piridina (10 ml) se calentaron a reflujo y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se desarrolló un precipitado espeso. Después de dejar la mezcla de reacción enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se puso en un congelador a -18°C , donde se dejó durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con EtOH frío (2 x 5 ml) para proporcionar la oxima (3,00 g, 95 %) en forma de un sólido.

50 LCMS (m/z): 183 (MH^+), RT = 0,89 min. (Protocolo-1)

Preparación de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina:

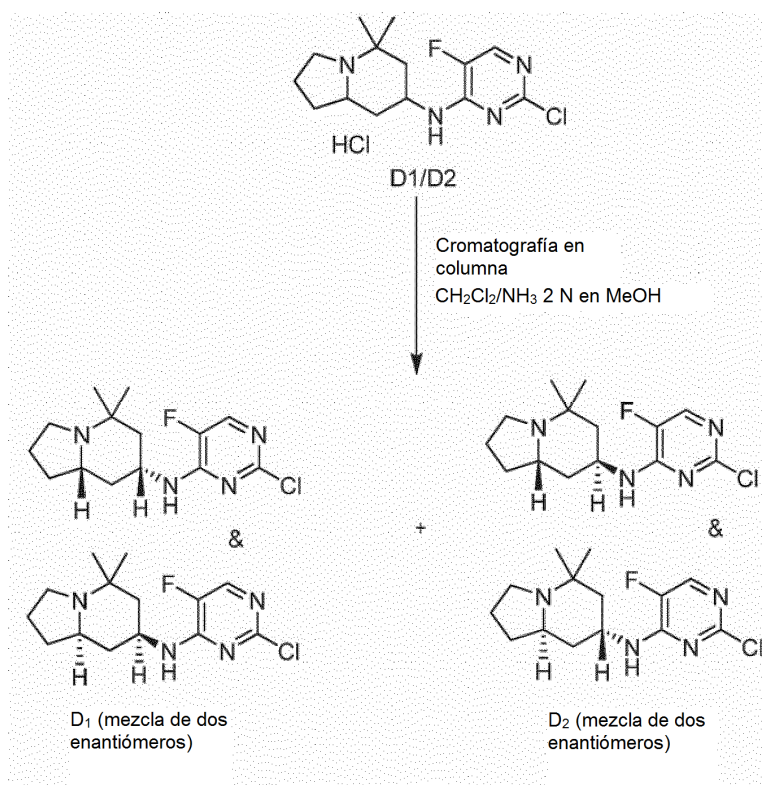
Se disolvió (*R,S*)-Hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ona-oxima (3,2 g, 17,6 mmol) en AcOH (30 ml). La solución transparente se transfirió a un matraz de hidrogenación Parr y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió PtO₂ (0,5 g) al matraz Parr en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se transfirió a un aparato de hidrogenación Parr, se evacuó y se llenó con hidrógeno (x 3). La mezcla se hidrogenó a 55-60 psi (opcionalmente con relleno de hidrógeno) hasta que el análisis por LC/MS y TLC indicó la reacción completa en la amina. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno y se filtró a través de un lecho pequeño de Celite. La torta de filtro se lavó con MeOH (x 3) y el filtrado se concentró al vacío para dejar la octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina en forma de una sal - se asumió un rendimiento cuantitativo, y se usó directamente amina en una reacción de desplazamiento después del secado a alto vacío.

Preparación de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina:

Una mezcla de sal del ácido acético de octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (4,1 g, 14,1 mmol) y dicloro-5-fluoropirimidina (2,83 g, 17 mmol) y NaHCO₃ (3,6 g, 42,4 mmol) en MeOH/H₂O (50:10) se agitó a 45 °C durante 12 horas. Ambos diastereómeros se detectaron por LC/MS y TLC. Los volátiles se retiraron y se añadieron 100 ml de HCl 4 N en dioxano a la mezcla de reacción en bruto. Los volátiles se retiraron y la mezcla en bruto se adsorbió sobre gel de sílice. Se realizó una cromatografía en columna Combiflash para separar los diastereómeros usando DCM/NH₃ 2 N en MeOH (90:10) como eluyente. La purificación en columna dio el producto como una mezcla de dos diastereómeros [cada diastereómero es una mezcla de dos enantiómeros] con un rendimiento del 74 % (3,1 g).

Hay que tener en cuenta que el isómero deseado puede prepararse en una relación de aprox. 6:1 mediante el uso de la reducción de Na/pentanol usada en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1986, 447-453.

Ejemplo 2: Cromatografía de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina



Preparación de (*R/S*, *S/R*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina y (*S/S* y *R/R*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina:

Una mezcla de sal del ácido acético de octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (4,1 g, 14,1 mmol) y dicloro-5-fluoropirimidina (2,8 g, 17 mmol) y NaHCO₃ (3,6 g, 42,4 mmol) en MeOH/H₂O (50:10) se agitó a 45 °C durante 12 horas. Ambos diastereómeros se detectaron por LC/MS y TLC. Los volátiles se retiraron y se añadieron 100 ml de HCl 4 N en dioxano a la mezcla de reacción en bruto. Los volátiles se retiraron y la mezcla en bruto se adsorbió sobre gel de sílice. Se realizó una cromatografía en columna Combiflash para separar los diastereómeros usando DCM/NH₃ 2 N en MeOH (95:5) como eluyente. La purificación en columna dio los diastereómeros separados D1 y

D2 con un rendimiento del 12 % (0,5 g) y con un rendimiento del 62 % (2,6 g), respectivamente, en forma de sales HCl.

Una pequeña cantidad de cada diastereómero se neutralizó con NaOH ac. 1 N y se analizó. Se añadió NaOH acuoso 1 N a la sal HCl diastereomérica (50 mg) en EtOAc (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se trató dos veces con EtOAc (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La retirada de los volátiles al vacío dio el producto.

Datos para (*R/S*, *S/R*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (D1): [diastereómero individual, mezcla de enantiómeros]

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,84 (dd, *J* = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 2,97 (dt, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,38 (c, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,26 (dd, *J* = 11,8, 1,6 Hz, 1H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,33-1,47 (m, 2H), 1,23-1,26 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

¹⁹F RMN (DMSO) δ: -159,91.

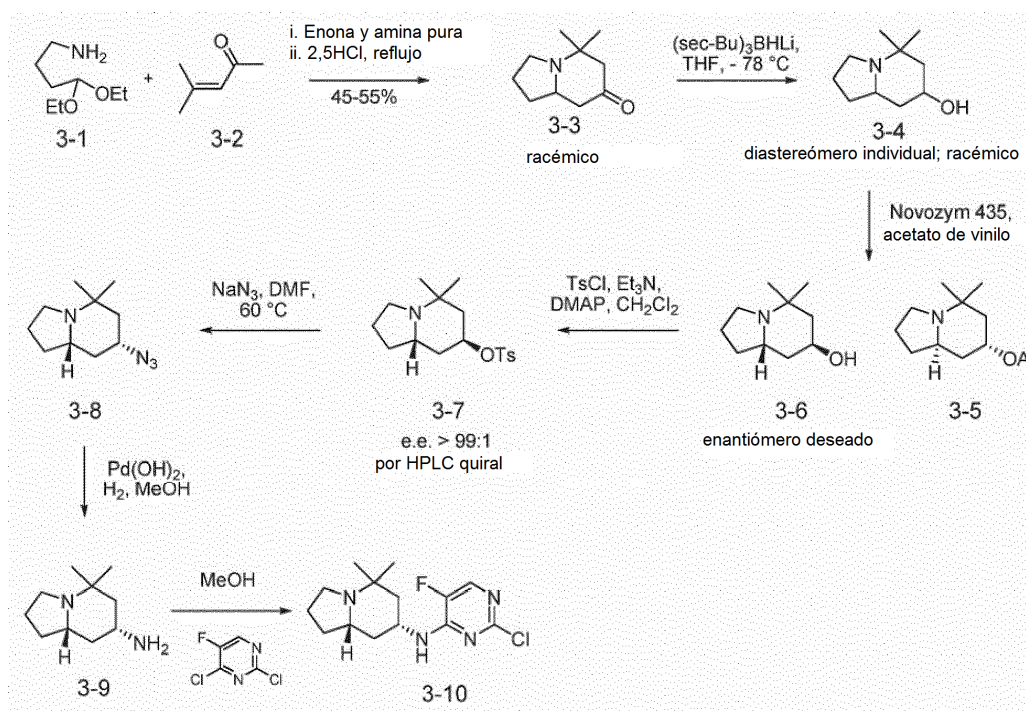
LCMS (*m/z*): 299 (MH⁺) (D1 tiempo de retención: 4,75 min. véase el Protocolo-2 en métodos generales).

Datos para (*S/S*, *R/R*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (D2): [diastereómero individual, mezcla de enantiómeros]

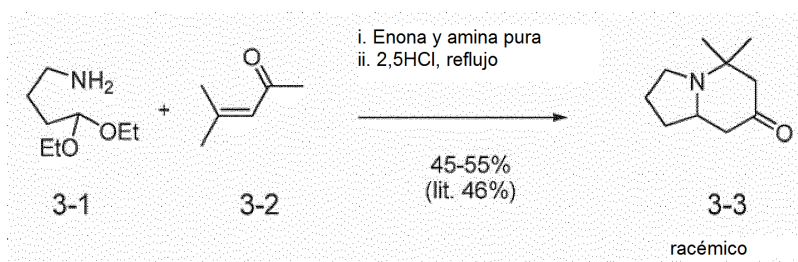
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,35 (d a, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 3,02 (dt, *J* = 8,5, 2,75 Hz, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,42 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,05 (dd, *J* = 13,8, 2,2 Hz, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,61-1,82 (m, 2H), 1,37-1,61 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

LCMS (*m/z*): 299 (MH⁺) (D2 tiempo de retención: 3,99 min. (véase el Protocolo-2 en métodos generales).

Ejemplo 3: Síntesis de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina



Preparación de (±)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7-(1*H*)-ona (Compuesto 3-3)



Ésta se basa en un procedimiento de la bibliografía - véase F. D. King J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1986, 447-453.

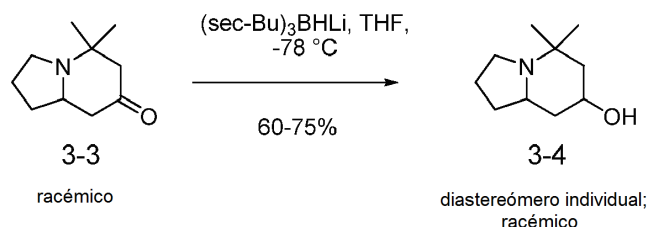
Se mezclaron puros 4-aminobutiraldehído dietil acetal (Compuesto 3-1) (94 g, 0,58 mol) y óxido de mesitilo (Compuesto 3-2) (290 g, 2,95 mol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se extrajo con 2,5 M HCl y el extracto se lavó con éter. La capa acuosa se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para reducir el volumen en ~50 %. La capa acuosa concentrada se enfrió sobre hielo y se diluyó con cloruro de metileno (~300 ml). La mezcla se basificó con KOH acuoso y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con K₂CO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno puro para proporcionar el producto (45,5 g, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,96 (dt, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 3H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,97-1,63 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 210,1, 56,8, 54,7, 54,1, 47,3, 44,3, 31,5, 30,2, 21,2, 16,6.

Cabe destacar que, después del tratamiento, la mezcla de reacción también puede purificarse por destilación a partir de K₂CO₃ (en lugar de cromatografía en columna), para proporcionar el producto de cetona con un rendimiento similar.

Preparación de (±)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ol (Compuesto 3-4)



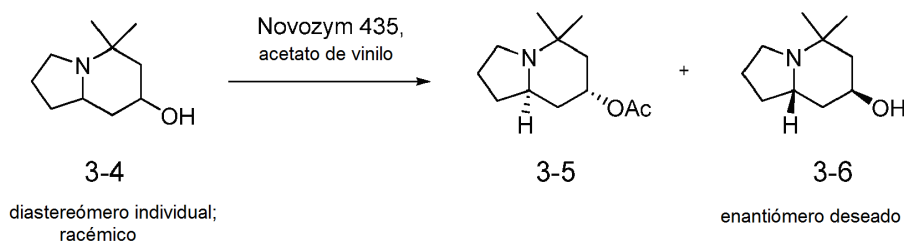
Una solución de L-selectride 1,0 M en THF (419,5 ml, 419,5 mmol) se añadió gota a gota durante aprox. 120 minutos a una mezcla de (±)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7-(1H)-ona (Compuesto 3-3) (50,0 g, 299 mmol) en THF anhidro (200 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 horas más. La mezcla se quitó del baño y se dejó calentar a -15 °C durante 1 hora. El análisis de la reacción en bruto por TLC indicó la conversión completa en alcohol (Compuesto 3-4). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (150 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se disolvió en HCl 3 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml y después 100 ml). Después, la capa acuosa se basificó usando NaOH 12 N a pH 14, y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un sólido de color pardo claro. El sólido se trituroó con Et₂O para dar el producto (29,2 g). El filtrado se concentró al vacío y se trituroó con Et₂O/hexano (1:1) para dar un extracto adicional de producto (5,8 g). El rendimiento combinado del producto de alcohol (Compuesto 3-4) fue de 35,0 g (70 %).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,17 (m, 1H), 2,98 (dt, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,43 (c, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,80-1,54 (m, 5H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 66,9, 52,5, 50,9, 45,8, 45,1, 39,4, 31,6, 31,0, 20,6, 17,1.

También es posible un tratamiento alternativo usando peróxido de hidrógeno y NaOH. Se disolvió (±)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7-(1H)-ona (Compuesto 3-3) (30,6 g, 0,18 mol) en THF anhidro y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota L-Selectride, 1,0 M en THF (260 ml, 0,26 mol) durante 90 minutos. La mezcla resultante se dejó en agitación a -78 °C durante 4 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno, 30 % en peso en H₂O (150 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución 3 N de hidróxido sódico (150 ml). El baño frío se retiró y se reemplazó por un baño de agua tibia - la mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 hora después de alcanzar la temperatura ambiente. Se formó un precipitado de color blanco y se retiró por filtración al vacío a través de una capa de Celite, y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (x 3). El filtrado se diluyó adicionalmente con EtOAc y H₂O y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (27,6 g) en forma de un sólido. La trituración con una solución de Et₂O/hexano (1:1) proporcionó el producto (21,5 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Preparación de (7S,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ol (Compuesto 3-6)



Una mezcla de (±)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ol (Compuesto 3-4) (20,4 g, 118,3 mmol) y Novozym 435 (20,4 g) en acetato de vinilo (400 ml) se agitó lentamente (150 revoluciones por minuto) a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (400 ml). El filtrado se concentró al vacío para dejar un residuo en bruto que se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 2 N en MeOH (95:5) como eluyente para dar el alcohol quiral deseado (Compuesto 3-6) (9,0 g, 44 %).

$[\alpha]_D = -25,1^\circ$ ($c = 0,34$ en MeOH).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4,19-4,17 (m, 1H), 2,98 (td, $J = 8,7, 3,0$ Hz, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,44 (c, $J = 8,7$ Hz, 1H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,80-1,57 (m, 5H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

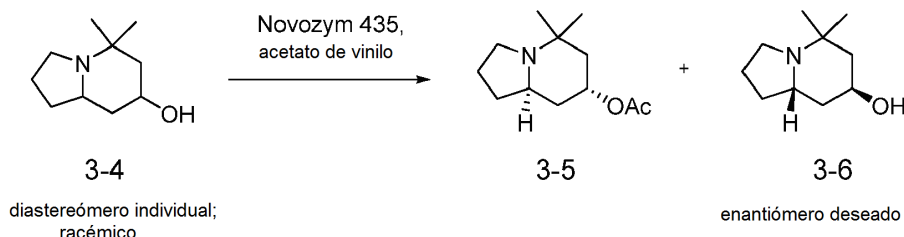
^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 66,8, 52,4, 50,8, 45,6, 45,0, 39,2, 31,5, 30,8, 20,5, 16,9.

$m/z = 170,17$ (M+H) $^+$.

Como alternativa, el producto puede purificarse por cromatografía en columna sobre alúmina básica usando EtOAc/hexano (0:1 a 2:3) o $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0 a 95:5) como eluyente.

Los compuestos 3-5 y 3-6 también se separaron por extracción líquido-líquido usando hexano y agua. El lavado de hexano de la capa acuosa dio como resultado una eliminación completa del Compuesto 3-5.

El efecto del tiempo sobre el rendimiento y el exceso enantiomérico de esta resolución se muestra a continuación.



Efecto sobre el rendimiento y exceso enantiomérico con variación en el tiempo para la resolución cinética de (±)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ol (Compuesto 3-4)

Tiempo (horas)	Rendimiento absoluto del alcohol recuperado (Compuesto 3-6) (rendimiento teórico)	Exceso enantiomérico del alcohol recuperado (Compuesto 3-6)
8	62 %	48%
16	44 % (88 % teórico)	>99%
24	40 % (80 % teórico)	>99%
60	35 % (70 % teórico)	>99%
>72	21 % (42 % teórico)	>99%

Las reacciones se sometieron a alcohol 4 (1 equivalente) y Novozym 435 (mismo peso que el alcohol) en acetato de vinilo a temperatura ambiente mientras se agitaban a aprox. 150 revoluciones por minuto.

El exceso enantiomérico se determinó por la medición del exceso enantiomérico del derivado de tosilato 3-7 por HPLC quiral, después de la reacción del alcohol 3-6 con *p*-TsCl, Et_3N y DMAP en CH_2Cl_2 .

Otros procedimientos para la resolución de la mezcla racémica 3-4

Resolución enzimática usando Amano Lipasa A, de *Aspergillus niger*

Se añadió en una porción Amano Lipasa A, de *Aspergillus niger* (100 mg; Aldrich catálogo número 534781) a una mezcla de alcohol racémico (1,0 g, 5,9 mmol) en acetato de vinilo (20 ml). La mezcla se cerró herméticamente,

después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC indicó que no hubo formación sustancial de producto de acetato.

Intento de resolución enzimática usando Amano Lipasa A, de *Aspergillus niger* a 40 °C:

Se añadió en una porción Amano Lipasa A, de *Aspergillus niger* (100 mg; Aldrich catálogo número 534781) a una mezcla de alcohol racémico (0,5 g, 3,0 mmol) en acetato de vinilo (10 ml). La mezcla se cerró herméticamente, después se calentó a 40 °C y se agitó a durante una noche. El análisis por TLC indicó que no hubo formación de producto de acetato.

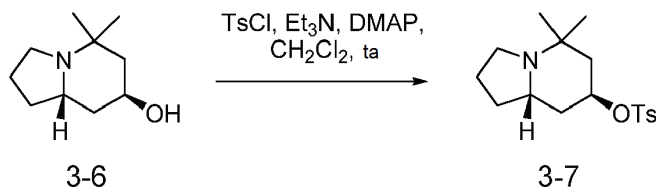
Intento de resolución enzimática usando Amano Lipasa M, de *Mucor javanicus*

Se añadió en una porción Amano Lipasa M, de *Mucor javanicus* (100 mg; Aldrich catálogo número 534803) a una mezcla de alcohol racémico (0,5 g, 3,0 mmol) en acetato de vinilo (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por TLC indicó que no hubo formación de producto de acetato.

Resolución de (±)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ol con ácido R(-)-mandélico

Se disolvió (±)-Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ol (10 g, 59,1 mmol) en acetona (150 ml) con calentamiento (pistola térmica). Se disolvió ácido R(-)-mandélico (9,0 g, 59,1 mmol) en acetona (50 ml) con calentamiento (pistola térmica). Las dos soluciones se combinaron, se calentaron durante un minuto más (pistola térmica) y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metil isobutil cetona (30 ml) con calentamiento (pistola térmica). Después de la refrigeración a temperatura ambiente se formaron cristales y posteriormente se recogieron por filtración al vacío (13,3 g, rendimiento del 70 %, 40 % de e.e.). Después, estos cristales (13,0 g) se disolvieron en metil isobutil cetona (100 ml) con calentamiento significativo (baño de agua a 86 °C). La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante una noche y se recogió un segundo lote de cristales por filtración al vacío (8,9 g, rendimiento del 68 %, 70 % de e.e.). Los cristales resultantes (8,6 g) se recrystalizaron de nuevo en metil isobutil cetona (70 ml), que requería un calentamiento significativo (baño de agua a 86 °C) para disolver completamente la muestra. La solución se enfrió a temperatura ambiente durante una noche y se recogió un tercer lote de cristales por filtración al vacío (6,1 g, rendimiento del 71 %, 90 % de e.e., punto de fusión 128-129 °C).

Preparación de (7S,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il-4-metilbencenosulfonato (Compuesto 3-7)



e.e. > 95%

Se añadió en porciones cloruro *para*-toluenosulfonilo (13,2 g, 69,2 mmol) a una mezcla de (7S,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ol (Compuesto 3-6) (9,0 g, 53,25 mmol, 1,0 equiv.), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (9,8 g, 79,9 mmol) y Et₃N (11,1 ml, 79,9 mmol) en CH₂Cl₂ (180 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 4 días. Se añadió EtOAc (600 ml), y el sólido resultante se filtró y se lavó con EtOAc (aprox. 150 ml). El filtrado se lavó con agua (600 ml) y se concentró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/MeOH (9:1) como eluyente para dar el producto (14,5 g, 84 %) en forma de un sólido.

$[\alpha]_D^{20} = -6,1^\circ$ (c = 0,43 en MeOH).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,80-4,78 (m, 1H), 2,92 (td, *J* = 9,0, 3,3 Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (c, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 144,5, 134,3, 129,8, 127,6, 78,7, 52,5, 50,9, 44,9, 42,9, 36,7, 31,0, 30,6, 21,6, 20,4, 16,6.

m/z = 324,42 (M+H)⁺.

Condiciones de HPLC quiral:

Columna: Daicel Chemical Industries, Chiralcel OJ, 4,6 x 250 mm

Fase móvil: 1:1 de Metanol/Etanol dietilamina al 0,1 % (isocrática)

Caudal: 0,5 ml/min

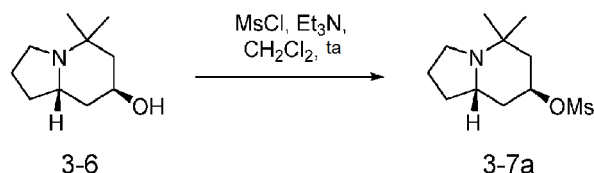
Tiempo de realización: 15 minutos

Temperatura: Temperatura ambiente

Detección: Waters 996 PDA
HPLC: Módulo de separación Waters 2690

Como alternativa, El Compuesto 3-7 se preparó como se indica a continuación:

Preparación de (7*S*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il-4-metanosulfonato



Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (4,2 ml, 53,1 mmol) a una solución de alcohol Compuesto 3-6 (6,0 g, 35,4 mmol) y Et₃N (14,8 ml, 106,1 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante una noche y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~200 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar mesilato, Compuesto 3-7a (~7,3 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

$[\alpha]_D = -8,7$ (c = 1,20 en MeOH)

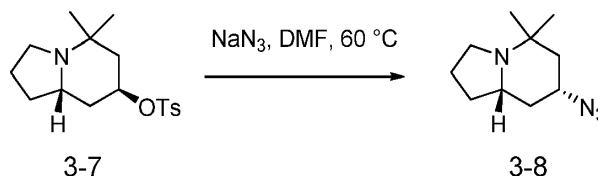
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,08 (de tipo t, $J = 3,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,47 (c, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,20 (dm, $J = 14,4$ Hz, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 4H), 1,61-1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H)

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 78,5, 52,4, 50,8, 44,9, 43,5, 38,5, 37,3, 31,2, 30,8, 20,5, 16,5

$m/z = 248,0$ (M+H)⁺

HRMS (EI): [M+ H]⁺ calculado para C₁₁H₂₁NO₃S m/z 248,1320, encontrado 248,1301

Preparación de (7*R*,8*aS*)-7-azido-octahidro-5,5-dimetilindolizina (Compuesto 3-8)



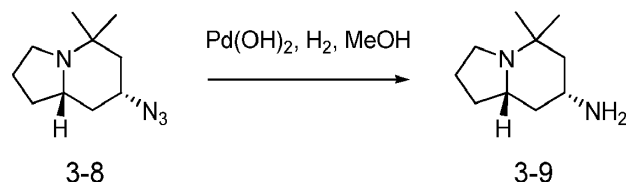
Una mezcla de (7*S*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il-4-metilbencenosulfonato (Compuesto 3-7) (14,5 g, 44,9 mmol) y NaN₃ (8,8 g, 134,7 mmol) en DMF (120 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y H₂O (300 ml). Las capas acuosas y orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dejar el producto que se usó directamente en la siguiente etapa - se asumió un rendimiento cuantitativo (8,7 g). Pueden usarse mesilo del Compuesto 3-7a en esta reacción en condiciones análogas.

$[\alpha]_D = -35,6$ (c = 1,23 en MeOH)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,48-3,40 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,35 (c, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,89-1,64 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

$m/z = 195,08$ (M+H)⁺.

Preparación de (7*S*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (Compuesto 3-9)

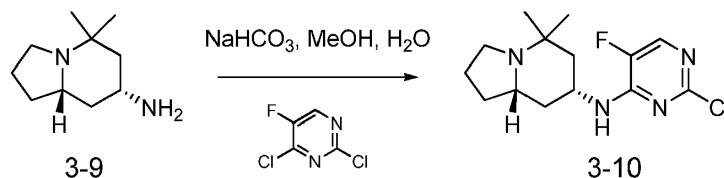


Una solución de (7*S*,8*aS*)-7-azido-octahidro-5,5-dimetilindolizina en bruto (Compuesto 3-8) (se asumieron 8,7 g) y Pd(OH)₂ (20 % en peso sobre carbono.; 1,7 g) en MeOH (150 ml) se hidrogenó a 30 psi a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH (200 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto, que se usó directamente en la siguiente etapa - se asumió un rendimiento cuantitativo (7,5 g).

$[\alpha]_D = -16,0^\circ$ (c = 0,175 en MeOH)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,03-2,96 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,41 (c, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,10-1,06 (m, 1H), 0,99 (s, 3H).
 $m/z = 169,10$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Preparación de (7S,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (Compuesto 3-10)



Una mezcla de (7S,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina en bruto (Compuesto 3-9) (se asumieron 7,5 g, 44,9 mmol) y diclorofluoropirimidina (7,5 g, 44,9 mmol) en MeOH (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 2 N en MeOH (95:5) como eluyente para dar el producto (10,8 g, 80 % en 3 etapas).

$[\alpha]_D = -1,7^\circ$ ($c = 0,35$ en MeOH).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,89 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,55-4,38 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,82 (c, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,32-1,92 (m, 7H), 1,55 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 154,3 (d, $J = 3,3$ Hz), 152,9 (d, $J = 12,6$ Hz), 145,1 (d, $J = 256,1$ Hz), 139,7 (d, $J = 20,3$ Hz), 59,0, 58,2, 44,8, 44,0, 41,6, 33,9, 28,8, 27,7, 20,0, 17,9.

^{19}F RMN (CDCl_3 , 282 MHz): δ -158,0 (s).

$m/z = 299,03$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

El Compuesto 3-10 puede analizarse para determinar la pureza quiral por cromatografía líquida de alta resolución usando las siguientes condiciones:

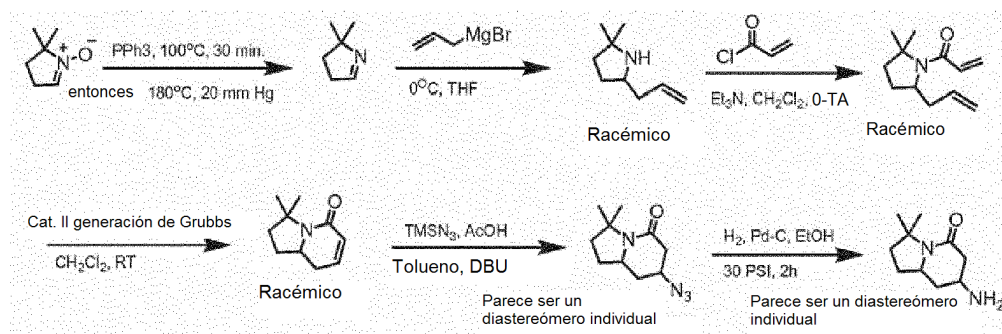
Columna: ChiralPak AD-H (250 x 4,6 mm)
 eluyente: hexano:IPA:dietilamina (90:10:0,01)
 Caudal: 1 ml/min
 Detección: Detección a 230 nm

De forma análoga, el Compuesto 3-10 puede analizarse para determinar la pureza quiral por cromatografía de fluidos supercríticos usando las siguientes condiciones:

Columna: Daicel Chemical Industries, Chiralcel AD-H, 4,6 x 250 mm
 Fase móvil: Metanol al 10 % dietilamina al 0,1 % (isocrática)/ CO_2 al 90 %
 Caudal: 3 ml/min
 Tiempo de realización: 8 minutos
 Temperatura: 30 °C
 Detección: 254 nm
 SFC: TharSFC Investigator

40 Ejemplo 4: Síntesis de 7-Amino-hexahidro-3, 3-dimetilindolizin-5 (1H)-ona

La síntesis de 7-amino-hexahidro-3, 3-dimetilindolizin-5 (1H)-ona se ilustra en el esquema a continuación. Aunque la estereoquímica absoluta no se estableció para ninguno de los intermedios, a partir del análisis del patrón espectral de ^1H RMN se indica que el producto final y los intermedios eran diastereómeros individuales (racémicos). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales no se estableció.



Preparación de 5,5-Dimetil-1-pirrolina:

Se preparó 5,5-dimetil-1-pirrolina con referencia a Can. J. Chem. 1962, 40, 181.

- 5 Una suspensión de N-óxido de 5, 5-dimetil-1-pirrolina (20 g, 177 mmol) y trifenilfosfina (52,38 g, 200 mmol) se calentó a 100 °C durante 30 minutos, en una columna corta Vigreux en una atmósfera de argón. El líquido que formó se calentó adicionalmente hasta 180 °C al vacío (20 torr), y el destilado se recogió. El punto de ebullición varió de 46 °C a 58 °C a 20 torr (lit. 104 °C 760 torr) para dar 5,5-dimetil-1-pirrolina (8,60 g, 50 %) en forma de un líquido incoloro que se volvió amarillento después de un periodo de reposo, incluso cuando se mantuvo en el frigorífico.
- 10 ¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz) δ 7,31 (s, 1H), 2,48-2,55 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,11-1,15 (m, 6H); *m/z* = 98 (M+H)⁺.

Preparación de 5-Alil-2,2-dimetilpirrolidina:

- 15 A una solución de 5,5-dimetil-1-pirrolina (2,3 g, 23,7 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de bromuro de alilmagnesio en éter dietílico (43,3 ml, 47,3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 1 hora, se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El análisis de la mezcla de reacción por LC-MS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con 5 ml de HCl acuoso 1 N y se repartió con 50 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se trató con 2 x 50 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro con un rendimiento del 44 % (1,5 g). El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 LCMS (*m/z*) = 140 (M+H)⁺.

- 25 Preparación de 1-(5-Alil-2, 2-dimetilpirrolidin-1-il) prop-2-en-1-ona:

- A una solución de 5-alil-2, 2-dimetilpirrolidina (1,5 g, 10,5 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ anhidro se le añadieron trietilamina (3 ml, 21 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,94 ml, 11,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS indicó la finalización de la reacción. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se trató dos veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación de los volátiles y la purificación del producto en bruto por cromatografía en columna dieron el producto con un rendimiento del 80 % (1,60 g) en forma de un aceite incoloro.
- 30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,33-6,52 (m, 2H), 5,68-5,75 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,06-5,07 (m, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 2,15-2,33 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,66-1,83 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); LCMS (*m/z*) = 194 (M+H)⁺.
- 35

Preparación de 2,3,8,8a-Tetrahidro-3,3-dimetilindolizin-5-(1H)-ona:

- 40 Se recogió 5-alil-2, 2-dimetilpirrolidina (0,5 g, 2,6 mmol) en un matraz FR de 250 ml y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. En el matraz anterior, se añadieron 100 ml de CH₂Cl₂ anhidro y catalizador Grubbs de 2^a generación (0,27 g, 0,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por LCMS indicó la finalización de la reacción. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 0,32 g (rendimiento = 74 %) del producto en forma de un aceite incoloro.
- 45 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,38-6,46 (m, parece ser dt, 1H), 5,84 (dd, *J* = 9,7, 3,2 Hz, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 2,40 (td, *J* = 17,3, 6,2 Hz, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,61-1,84 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); LCMS (*m/z*) = 166 (M+H)⁺.

- 50 Preparación de 7-Azido-3,3-dimetilindolizin-5-(1H)-ona:

- Una solución de 2, 3, 8, 8a-tetrahidro-3,3-dimetilindolizin-5(1H)-ona (0,3 g, 1,8 mmol) en 10 ml de tolueno se recogió en un matraz FR de 25 ml. En el matraz anterior, se añadieron azido-trimetilsilano (2,42 ml, 18,2 mmol), AcOH (1,2 ml, 20 mmol) y DBU (0,27 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 85 % (0,32 g).
- 55 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,10-4,13 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 2,58 (dd, *J* = 17,9, 5,6 Hz, 1H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,47-1,49 (m, 2H), 1,42 (s, 3H); LCMS (*m/z*) = 209 (M+H)⁺.
- 60

El producto de la reacción anterior parece ser un diastereómero individual - véase Journal of Organic Chemistry, 71, 6630-6633; 2006, para una adición similar de TMS-N₃ a un sistema de tetrahidroindolizin-5(1H)-ona para dar un producto diastereomérico individual.

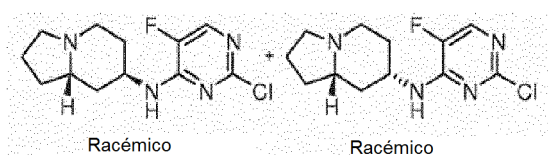
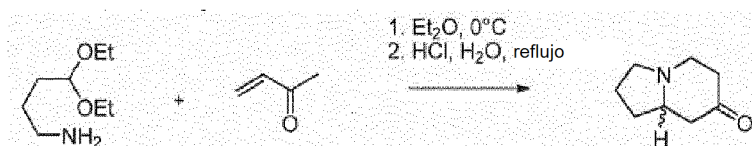
65

Preparación de 7-amino-hexahidro-3,3-dimetilindolizin-5 (1H)-ona:

Se disuelve 7-azido,-3,3-dimetilindolizin-5 (1H)-ona (0,3 g, 1,5 mmol) en EtOH (20 ml). La solución transparente se transfirió a un matraz de hidrogenación Parr y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd al 10 %-C (0,25 g) en el matraz Parr en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se transfirió a un aparato de hidrogenación Parr, se evacuó y se llenó con hidrógeno (x 3). La mezcla se hidrogenó a 30 psi (opcionalmente con relleno de hidrógeno) hasta que el análisis por LC/MS y TLC indicó la reacción completa en la amina. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno y se filtró a través de un lecho pequeño de Celite. La torta de filtro se lavó con MeOH (x 3) y el filtrado se concentró al vacío para dejar la 7-amino-hexahidro-3,3-dimetilindolizin-5-(1H)-ona con un rendimiento del 89 % (0,25 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,75-3,92 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 2,54 (dd, $J = 16,9, 5,9$ Hz, 1H), 2,13 (dd, $J = 17,6, 1,8$ Hz, 1H), 1,87-1,95 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,42 (s, 3H); LCMS (m/z) = 183 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 5: Síntesis de (*R/R,S/S*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)octahidroindolizin-7-amina y (*R,S/S,R*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)octahidroindolizin-7-amina

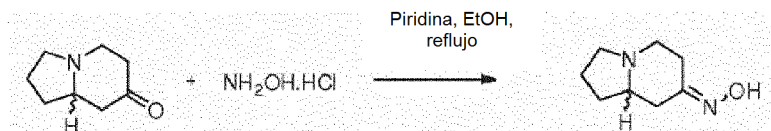
Preparación de (*R/S*)-octahidroindolizin-7-ona

El compuesto se preparó de acuerdo con J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1986, 447-453.

Se añadió gota a gota una mezcla de but-3-en-2-ona (5,4 g, 75 mmol) durante aprox. 10 minutos a una solución de 4,4-dietoxibutan-1-amina (9,6 g, 60 mmol) en Et_2O (30 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 60 minutos más y después se extrajo con HCl 2,5 M (150 ml). Después, la capa de ácido acuosa se calentó a reflujo y se agitó durante 150 minutos. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío a aproximadamente un tercio del volumen original. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió CH_2Cl_2 (200 ml), seguido de NaOH 3 N hasta pH >10. Las capas acuosas y orgánicas se repartieron y la capa orgánica se lavó con una solución de K_2CO_3 (x1). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 150 ml) y después las capas orgánicas combinadas se secaron (K_2CO_3), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:0 a 94:6 en aumentos de MeOH al 2 %) para dar el producto deseado (2,0 g, 24 %) en forma de un aceite.

^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 3,37-3,30 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,40-2,19 (m, 5H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3) δ 209,3, 64,2,53,3, 50,3, 47,4, 40,7, 31,5, 22,6.

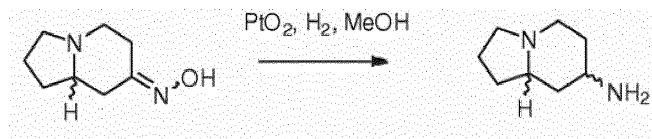
Preparación de (*R/S*)-octahidroindolizin-7-ona oxima

El compuesto se preparó de acuerdo con J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1 1986, 447-453.

Una mezcla de octahidroindolizin-7-ona (1,8 g, 12,9 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,8 g, 12,9 mmol) en EtOH (10 ml) y piridina (10 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 90 minutos. Después de dejarse enfriar, la mezcla se concentró al vacío para dejar un sólido en bruto (se usó una temperatura de baño de 50°C para eliminar el disolvente). El sólido se trituroó con EtOH frío (-18°C) y se filtró, y la torta de filtro se lavó con una pequeña porción

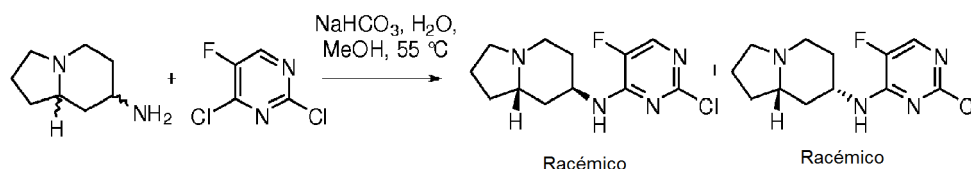
adicional de EtOH frío (-18 °C). El sólido se usó directamente en la siguiente etapa y el rendimiento se asumió cuantitativo = 2,0 g. $m/z = 155,01$ (M+H)⁺; $rt = 0,90$ min (HPLC Protocolo-1).

Preparación de (R/R,R/S,S/R,S/S)-octahidroindolizin-7-amina



Una mezcla de octahidroindolizin-7-ona oxima (2,0 g, 12,9 mmol) y óxido de platino (IV) (0,5 g) en AcOH (30 ml) se hidrogenó a 60 psi durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOH (3 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en forma de una sal acetato. El rendimiento se asumió cuantitativo = 1,81 g de la amina libre.

Síntesis de (R/R,R/S,S/R,S/S)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)octahidroindolizin-7-amina y (R,S/S,R)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)octahidroindolizin-7-amina



Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (3,45 g, 20,7 mmol), (R/R,R/S,S/R,S/S)-octahidroindolizin-7-amina (1,81 g, 12,9 mmol) y NaHCO₃ (2,71 g, 32,3 mmol) en MeOH (66 ml) y H₂O (22 ml) se calentó a 55 °C y se agitó durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, el MeOH se eliminó al vacío. Se añadieron CH₂Cl₂ (100 ml) y H₂O (100 ml) al residuo y las capas orgánicas y acuosas se repartieron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un aceite en bruto. El residuo en bruto se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna ISCO Redisepp Rf Gold) usando NH₃ 2 M en un sistema de gradiente MeOH/CH₂Cl₂ para dar un primer diastereómero puro de elución (cantidad pequeña), fracciones mixtas, un segundo diastereómero puro de elución y fracciones mixtas.

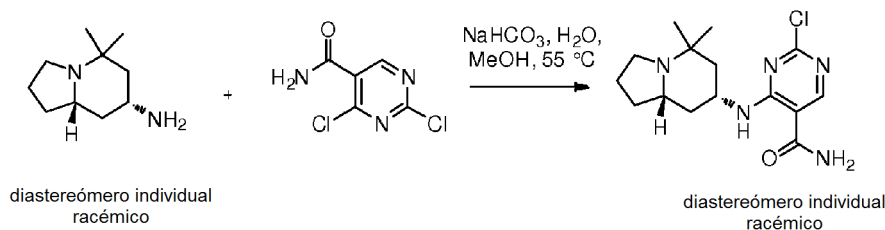
Datos para el segundo diastereómero puro de elución: ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ 7,86 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,32-2,10 (m, 5H), 1,99-1,46 (m, 5H), 1,30 (c, $J = 11,5$ Hz, 1H); ¹³C RMN (75 MHz; CDCl₃) δ 154,6 (d, $J = 4,4$ Hz), 153,1 (d, $J = 12,0$ Hz), 143,4 (d, $J = 254,8$ Hz), 139,5 (d, $J = 20,1$ Hz), 63,3, 53,4, 50,4, 48,4, 37,0, 31,6, 30,1, 21,5; ¹⁹F RMN (282 MHz; CDCl₃) δ -159,4; $m/z = 271,08$ (M+H)⁺ para ³⁵Cl; $rt = 1,91$ min (HPLC Protocolo-1).

Las fracciones mixtas de la primera columna se combinaron y se expusieron a una columna usando el mismo gel de sílice y sistema de gradiente para dar un primer diastereómero puro de elución, un segundo diastereómero puro de elución y fracciones mixtas.

Datos para el primer diastereómero puro de elución de la columna anterior: $m/z = 271,04$ (M+H)⁺ para ³⁵Cl; $rt = 2,35$ min (HPLC Protocolo-1).

Datos para el segundo diastereómero puro de elución de la columna anterior: $m/z = 269,05$ (M-H)⁺ para ³⁵Cl; $rt = 1,97$ min (HPLC Protocolo-1).

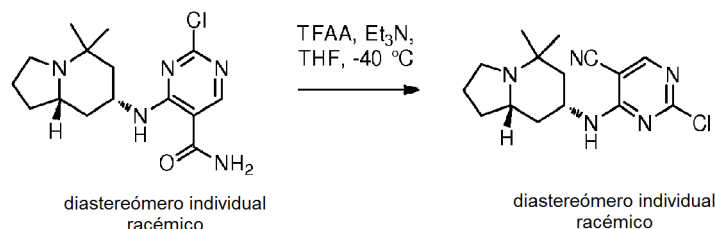
Ejemplo 6: Síntesis de (±)-2-cloro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carboxamida



Se añadió una mezcla de (±)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (0,65 g, 3,9 mmol) en MeOH (10 ml) a una solución agitada de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida (0,75 g, 3,9 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento expuesto en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US20110130415, página 41) en MeOH (30 ml) y H₂O (4 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y NaOH 1 N (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se cargó en seco sobre alúmina básica (Brockmann grado IV) y después se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina básica (Brockmann grado IV) usando CH₂Cl₂/MeOH (1:0 a 95:5) como eluyente para dar el producto (550 mg).

Nota: el producto se eluyó muy rápidamente a partir de la alúmina básica columna, y también se eluyó un subproducto con el compuesto deseado. Se cree que este subproducto es (±)-2-metoxi-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carboxamida. Sin embargo, la mezcla (550 mg) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

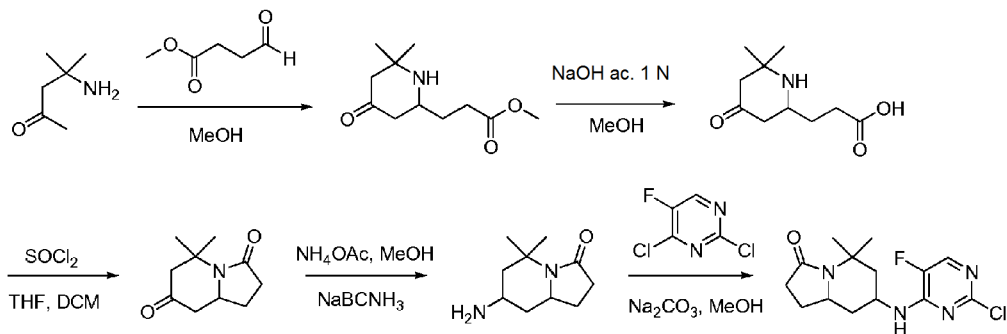
Ejemplo 7: Síntesis de (±)-2-cloro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



Se añadió gota a gota trifluoroanhídrido acético (460 µl, 3,24 mmol) durante 5-10 minutos a una mezcla agitada de (±)-2-cloro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carboxamida (500 mg; contaminada con (±)-2-metoxi-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carboxamida) y Et₃N (970 µl, 7,0 mmol) en THF (15 ml) a -40 °C (temperatura interna) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó de -40 a -50 °C (temperatura interna) durante 30 minutos, después se dejó calentar a -30 °C (temperatura interna) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El análisis por TLC indicó la finalización de la reacción, por lo que la mezcla se trató vertiéndola sobre una mezcla de hielo-H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas acuosas y orgánicas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre alúmina básica (Brockmann grado IV) y se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina básica (columna de alúmina básica Redisep 24 g) usando CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 1:0 a 93:7) como eluyente para dar el producto (128 mg). El análisis por LC/MS indicó que el producto tenía aproximadamente un 70 % de pureza y se usó directamente en la siguiente etapa (el contaminante era *N*-(5-ciano-2-metoxipirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina). *m/z* = 306,13 (M+H)⁺ para ³⁵Cl; *rt* = 2,64 min (HPLC Protocolo-1).

También se obtuvo de la columna una muestra que contenía en su mayor parte *N*-(5-ciano-2-metoxipirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (100 mg). Ésta se purificó por cromatografía líquida de alta resolución para confirmar la identidad. *m/z* = 302,17 (M+H)⁺; *rt* = 2,87 min (HPLC Protocolo-1).

Ejemplo 8: Síntesis de 7-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona



Preparación de 3-(6,6-dimetil-4-oxopiperidin-2-il)propanoato de metilo

Se suspendieron hidrogenooxalato de diacetonaamina (4,25 g) y 4-oxobutanoato de metilo (2 g) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante tres horas y después a temperatura ambiente durante una noche.

- 5 Después, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía Combiflash (amoniaco metanol 2,0 M en diclorometano = 0 - 30 %) para dar 3-(6,6-dimetil-4-oxopiperidin-2-il)propanoato de metilo (1,35 g, 37 %).

¹H RMN (300 MHz; CDC13) δ 3,62 (s, 3H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 4H), 2,20 (dd, J= 1,8, 13,8 Hz, 2H), 1,85 (p, J= 6,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

10 Preparación de Hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3,7-diona

Se disolvió 3-(6,6-dimetil-4-oxopiperidin-2-il)propanoato de metilo (1,35 g) en metanol (25 ml) y se añadió una solución acuosa 1,0 N de hidróxido sódico (7,6 ml, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se evaporó y se bombeó a sequedad para dar el ácido.

- 15 El ácido se disolvió en THF (20 ml) y diclorometano (100 ml). A esta solución, se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,69 ml, 1,5 equiv.). Después, se agitó a 40 °C durante tres horas y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (amoniaco metanol 2,0 M en diclorometano = 0 - 30 %) para dar hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3,7-diona.

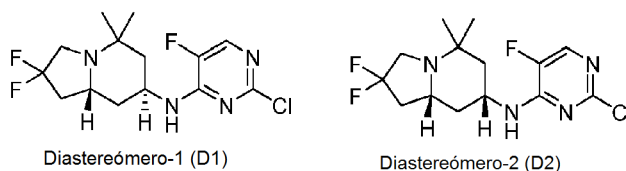
20 ¹H RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ 3,24 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 3,6, 18,0 Hz, 1H), 2,34-2,10 (m, 5H), 1,54 - 1,47 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Preparación de 7-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona

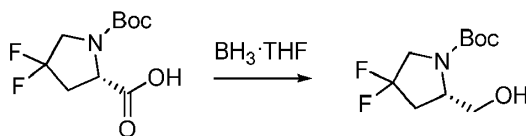
- 25 Se disolvieron hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3,7-diona (230 mg) y acetato amónico (990 mg, 10 equiv.) en metanol (5 ml). A la mezcla de reacción, se le añadió cianoborohidruro sódico (56 mg, 0,7 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LC-MS mostró la formación de la amina. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 10 N de HCl a pH 2. Después, se agitó durante dos horas.

- 30 A la mezcla de reacción, se le añadió carbonato sódico a pH 7. Después, se añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (500 mg). Después, se agitó a temperatura ambiente durante tres días y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (amoniaco metanol 2,0 M en diclorometano = 0 - 30 %) para dar dos isómeros de 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona (a: 55 mg; b: 110 mg).

- 35 Ejemplo 9: Síntesis de N-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2,2-difluoro-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina

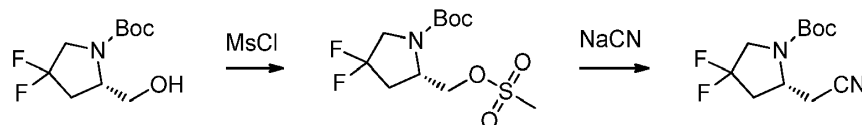
Preparación de 4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

40



A una solución en THF (30 ml) de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (3,77 g, 15 mmol) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de BH₃·THF (1,0 M en THF, 45 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante un total de 16 horas. La reacción se completó según se controló por LC-MS. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (60 ml) a temperatura ambiente y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mayor parte del THF se eliminó al vacío y la mezcla se extrajo con EtOAc (~ 60 ml), dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera (~50 ml), y se repitió el ciclo de extracción/lavado una vez más. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, gradiente de 100:0 a 50:50). Se obtuvo el compuesto 4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro: 2,6473 g (rendimiento del 74 %).

55 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,18 (s a, 1H), 3,88 - 3,58 (m, 4H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,59 - 1,33 (m, 9H, solapado con el pico de agua); LRMS (M+H-"Boc") m/z 137,96.

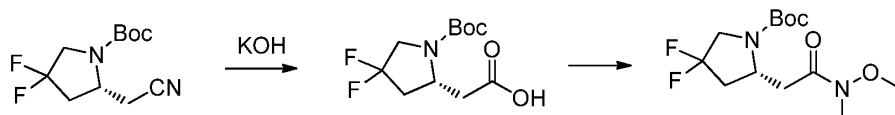
Preparación de 2-(cianometil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo

A una solución en CH_2Cl_2 (22 ml) de 4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (2,65 g, 11,2 mmol) y Et_3N (2,3 ml, 16,8 mmol), a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (0,95 ml, 12,3 mmol) durante ~2 minutos, el baño de hielo se eliminó después de 15 minutos, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. La reacción se completó según se controló por LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (~30 ml), la agitación continuó a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (~30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (~25 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, el disolvente se eliminó al vacío. Se obtuvo el compuesto metanosulfonato de ((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metilo en forma de un aceite de color amarillo muy claro: 3,40 g (rendimiento en bruto del 96 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,42 - 4,23 (m, 3H), 3,84 (s a, 1H), 3,64 (dddd, J = 12,6, 12,6, 12,6, 0,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,59 - 2,43 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); LRMS ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{Boc}^+$) m/z 215,97. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Una solución en DMSO (40 ml) de metanosulfonato de ((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metilo y NaCN (1,59 g, 3,24 mmol) se agitó a 45 °C durante 4 horas y a 50 °C durante 2 días, el avance de la reacción se controló por LC-MS. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (~60 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (~40 ml), se separaron dos capas, la capa orgánica se lavó con salmuera (~25 ml), la secuencia de extracción y lavado se repitió dos veces más. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/ EtOAc , gradiente de 100:0 a 80:20). Se obtuvo el Compuesto 2-(cianometil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro: 2,10 g (rendimiento del 76 % en 2 etapas).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,86 - 3,63 (m, 2H), 2,88-2,56 (m, 3H), 2,49 - 2,34 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); LRMS ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{Boc}^+$) m/z 146,94.

Preparación de 2-((*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo

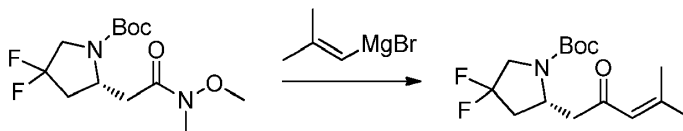
Una solución en MeOH (20 ml) de 2-(cianometil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (2,10 g, 8,5 mmol) y una solución acuosa 0,5 N de NaOH (34 ml, 17,0 mmol) se calentó a 70 °C durante 6 días hasta que el producto deseado se hizo mayor, según se controló por LC-MS. También se observó una cantidad significativa del producto de-Boc. Después de enfriar a temperatura ambiente, MeOH se eliminó al vacío, la mezcla acuosa se extrajo con Et_2O (~30 ml) que se desechó (*nota*: principalmente intermedio carboxamida). La capa acuosa se acidificó con HCl 6 N (ac.) hasta pH ≤ 2 y se extrajo con EtOAc (~25 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, el disolvente se eliminó al vacío. Se obtuvo un aceite de color pardo claro: 1,62 g; LRMS ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{Boc}^+$) m/z 166,89.

Se recuperó un producto adicional de la capa acuosa añadiendo el grupo Boc sobre subproductos de-Boc como se indica a continuación: la capa acuosa se basificó a pH 8 mediante la adición de NaHCO_3 sólido, y se concentró hasta ~15 ml en volumen; a esta mezcla acuosa, se le añadió THF (20 ml) seguido de Boc_2O (1,2 g, 5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el análisis por LC-MS indicó la formación completa del producto. La mezcla de reacción se trató como se ha descrito anteriormente y se obtuvieron 0,4 g de producto.

A una solución en CH_2Cl_2 (10 ml) de ácido 2-((*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)acético e hidrogenocloruro de hidroxilamina (713,8 mg, 7,32 mmol), se le añadieron $\text{EDCl} \cdot \text{HCl}$ (1,64 g, 8,54 mmol) y NMM (1,5 ml, 13,4 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se completó controlada por LC-MS y se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (~25 ml). Las dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (~20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/ EtOAc , gradiente de 100:0 a 70:30). Se obtuvo el Compuesto 2-((*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro: 1,20 g; se obtuvo un producto adicional a partir del ácido carboxílico recuperado: 0,2 g (rendimiento global combinado del 53 % en 2 etapas).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,46 - 4,40 (m, 1H), 3,80 - 3,58 (m, 1H, solapado), 3,69 (s, 3H, solapado), 3,17 (s, 3H), 3,10 - 2,93 (m, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$ -Boc) m/z 208,98.

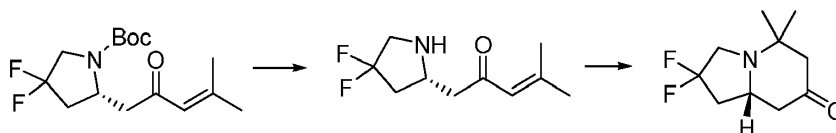
Preparación de 4,4-difluoro-2-(4-metil-2-oxopent-3-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



A una solución en THF (23 ml) de 2-((*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)metil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (1,4 g, 4,54 mmol) sobre un baño de hielo, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio (0,5 M en THF, 45 ml, 22,7 mmol) durante 1 hora. Se eliminó el baño de hielo, la agitación continuó durante 3 horas más. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (ac., 30 ml) a 0 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml x 2), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, gradiente lineal de 100:0 a 80:20). Se obtuvo el Compuesto 4,4-difluoro-2-(4-metil-2-oxopent-3-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro: 1,10 g (rendimiento del 79,5 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,04 (s, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 2,69 - 2,51 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,74 (dt, J = 19,4, 10,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H); LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$ -Boc) m/z 204,07.

Preparación de (*R*)-2,2-Difluoro-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ona



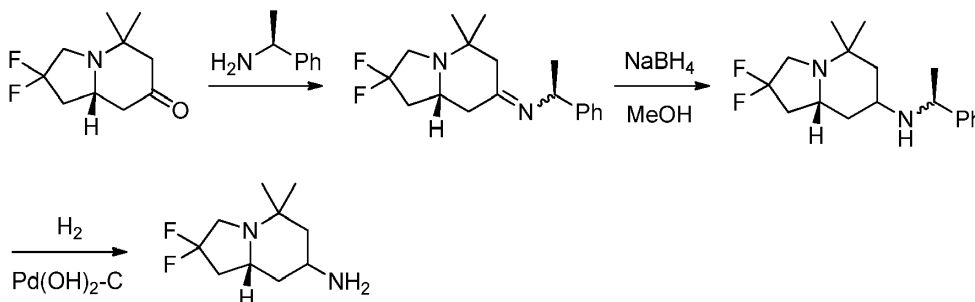
Una solución en HCO_2H (20 ml) de 4,4-difluoro-2-(4-metil-2-oxopent-3-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (1,10 g, 3,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas hasta que solamente se detectó una cantidad traza de SM por LC-MS. El disolvente se eliminó al vacío con una temperatura de baño de ≤ 23 °C. Se obtuvo el Compuesto 1-((*R*)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)-4-metilpent-3-en-2-ona en forma de un aceite de color pardo claro y se usó directamente en la siguiente reacción.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, >1H, HCO_2H), 7,39 (s a, >2H, H^+), 6,06 - 6,05 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 24,5, 13,2 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 13,9, 10,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 18,2, 7,4 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 18,2, 5,2 Hz, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 1H), 2,16 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,93 (d, J = 1,0 Hz, 3H); LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 204,08.

Se agitó una solución en MeOH (350 ml) de 1-((*R*)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)-4-metilpent-3-en-2-ona y K_2CO_3 (2,5 g, 18 mmol) a 40 °C durante 15 horas, la reacción se completó según se control por LC-MS. El disolvente se eliminó al vacío, el material remanente se suspendió en CH_2Cl_2 , el sólido se retiró por filtración, el filtrado se recogió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, gradiente lineal de 100:0 a 80:20). Se obtuvo el Compuesto (*R*)-2,2-difluoro-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ona en forma de un sólido de color amarillo claro: 637,4 mg (rendimiento del 69 % en 3 etapas).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,39 (ddd, J = 14,2, 10,8, 7,6 Hz, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,87 (ddd, J = 19,1, 14,5, 10,8 Hz, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 3H), 2,32 (dd, J = 22,4, 11,0 Hz, 1H), 2,20 (dd, J = 13,6, 2,1 Hz, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 204,33.

Preparación de (8*aR*)-2,2-Difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina

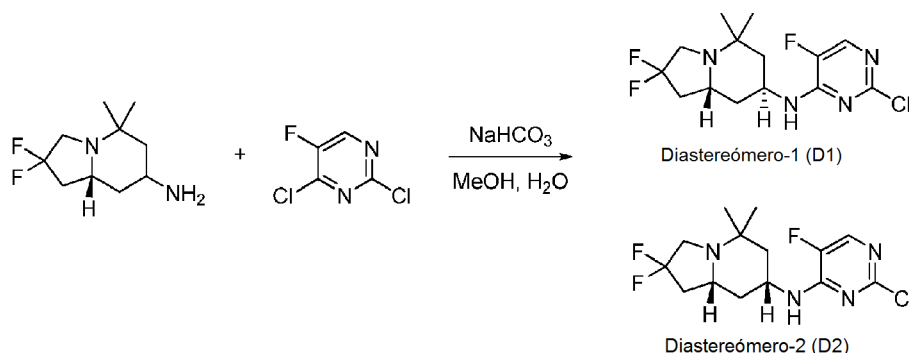


Una solución en tolueno (12 ml) de (*R*)-2,2-difluoro-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ona (487,8 mg, 2,4 mmol) y (*S*)-1-feniletanamina (306 µl, 2,4 mmol) se calentó a reflujo en un matraz equipado con un receptor de destilación Dean-Stark. Después de 22 horas, la mayor parte del disolvente se eliminó por destilación a través de un receptor de destilación Dean-Stark, y el disolvente remanente se eliminó al vacío. Se obtuvo el Compuesto (1*S*)-*N*-((*R*)-2,2-difluoro-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ilideno)-1-feniletanamina en forma de un aceite de color pardo y se usó directamente en la siguiente reacción.

Sobre un baño de hielo, a una solución en MeOH (10 ml) de (1*S*)-*N*-((*R*)-2,2-difluoro-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1*H*)-ilideno)-1-feniletanamina, se le añadió NaBH₄ (136 mg, 3,6 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se completó controlada por LC-MS. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), y la mayor parte de MeOH se eliminó al vacío. Se añadió más cantidad de agua (~10 ml) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, el disolvente se eliminó al vacío. Se obtuvo un aceite de color pardo claro (690 mg: LRMS (M+H) *m/z* 309,22) y se disolvió en MeOH (5 ml). Esta solución de MeOH se enfrió con un baño de hielo, y se añadió una solución acuosa de HCl concentrado (0,3 ml) y se mezcló bien. Los volátiles se eliminaron al vacío y se proporcionó un aceite de color parduzco-verde: 869 mg en forma de una sal HCl, y se usó directamente en la siguiente reacción.

Una solución en MeOH (20 ml) de hidrogenocloruro de (8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetil-*N*-((*S*)-1-feniletil)indolizin-7-amina y Pd(OH)₂-C (20 % sobre carbono activado, húmedo al 50 %, 0,2 g) se hidrogenó en un matraz Parr a 45 psi de hidrógeno. Se añadió más cantidad de Pd(OH)₂-C (~0,2 g) en 16 horas y 24 horas, y la reacción se completó a las 39 horas controlada por LC-MS. El sólido se retiró por filtración a través de una columna corta de Celite, con lavado con MeOH. El filtrado se recogió, el disolvente se eliminó al vacío. Se obtuvo el Compuesto hidrogenocloruro de (8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina en forma de un sólido de color blanquecino y se usó directamente en la siguiente reacción: 0,56 g; LRMS] (M+H) *m/z* 204,99.

Preparación de *N*-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2,2-difluoro-5,5-dimetil-octahidroindolizin-7-amina



Una solución en MeOH-H₂O (4:1, 10 ml) de hidrogenocloruro de (8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (producto en bruto de la reacción anterior, ~2,4 mmol) y 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (480,9 mg, 2,88 mmol) se agitó a 30 °C durante 25 horas hasta que solamente se detectó una cantidad traza del material de partida de amina por LC-MS. El MeOH se eliminó al vacío. Se añadió más cantidad de H₂O (~10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, el disolvente se eliminó al vacío. Se observaron dos conjuntos de diastereómeros con una relación de 3,1:1 (se usó un tiempo de retención de 5,6 min y 6,7 min en condiciones de HPLC analítica: columna C18, disolventes H₂O con HCOOH al 0,05 % y Acetonitrilo con HCOOH al 0,05 %, un gradiente lineal de 90:10 a 0:100 durante 9 minutos con un caudal de 1,2 ml/min). Se consiguió algo de nivel de separación diastereomérica por TLC prep. (CH₂Cl₂:NH₃ 7 N en MeOH = 97:3) y cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:NH₃ 2 N en MeOH, gradiente lineal de 100:0 a 95:5), se obtuvo el Diastereómero 1 puro (7*S*,8*aR*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina en

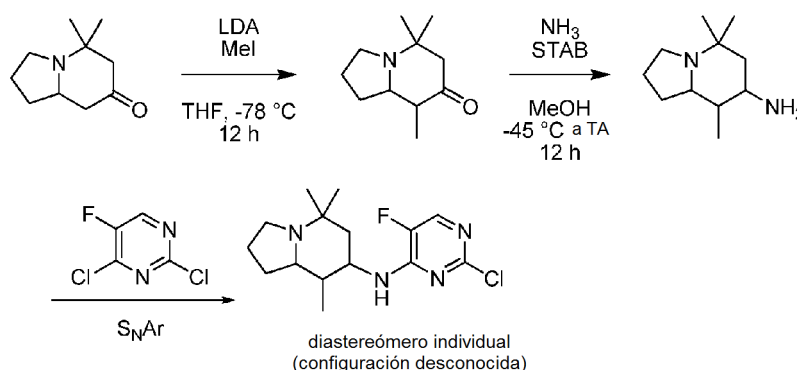
forma de un sólido de color blanquecino: ~300 mg; $[\alpha]_D^{20} -59,4$, $c = 0,96$ en MeOH.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 3,35 (ddd, *J* = 13,8, 10,7, 7,4 Hz, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,82 (ddd, *J* = 19,5, 15,1, 10,7 Hz, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,10 (ddd, *J* = 13,7, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 2,02-1,77 (m, 3H), 1,66 (ddd, *J* = 13,8, 11,8, 4,3 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); LRMS] (M+H) *m/z* 335,13.

Se obtuvo el Diastereómero 2 (7*R*,8*aR*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina en forma de un sólido de color blanquecino: 100 mg; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,93 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 3,30 (ddd, *J* = 14,4, 10,7, 6,6 Hz, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,77 (ddd, *J* = 19,2, 15,3, 10,7 Hz, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 2H), 1,42 (dd, *J* = 12,2, 12,2 Hz, 1H), 1,22 - 1,14 (m, 1H, solapado), 1,16 (s, 3H, solapado), 1,08 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 335,13.

La estereoquímica relativa del Diastereómero-1 y el Diastereómero-2 se asignó usando la técnica 1D-NOE después de la asignación de los protones pertinentes a través del experimento COSY: para el Diastereómero-2, se observó NOE positivo entre H7 y H8a, H7 y CH₃ que estaba ausente en el Diastereómero-1.

5 Ejemplo 10: Síntesis de *N*-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-amina



10 Preparación de Hexahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7(1H)-ona

Se disolvió hexahidro-5,5-dimetilindolizin-7(1H)-ona (racémica) (1,41 g, 8,43 mmol) en THF seco (50 ml); el matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió mediante una jeringa LDA (5,9 ml, 11,8 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió mediante una jeringa yoduro de metilo puro (1,30 ml, 21,1 mmol). La solución de color amarillo pálido transparente se agitó durante una noche y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas se pasaron a través de un lecho de MgSO₄ y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto (849 mg) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo-pardo y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

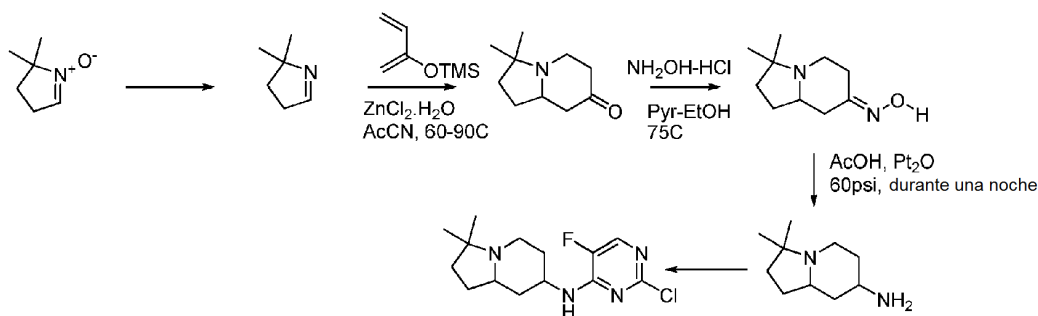
20 Preparación de Octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-amina

El producto en bruto de la reacción anterior se disolvió en una solución metanólica 7 M de NH₃ (20 ml) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se suspendió NaBH₄ (849 mg, 12,6 mmol) en THF seco en un matraz separado y se enfrió a -45 °C usando un baño de hielo seco/MeCN. La solución que contenía la imina se transfirió entonces por canulación al matraz con el agente reductor. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -45 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (1 ml) para inactivar el hidruro restante y después, los disolventes se eliminaron al vacío. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de MgSO₄ para eliminar agua y sales. Después de la evaporación de los disolventes, el producto en bruto restante (829 mg) se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

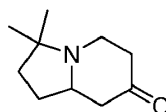
30 Preparación de *N*-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-amina

El producto de la reacción anterior (829 mg, 4,55 mmol) se combinó con 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (911 mg, 5,45 mmol) y NaHCO₃ (457 mg, 5,45 mmol). Se añadió una mezcla 4:1 de MeOH:H₂O (50 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El análisis por HPLC mostró que se habían formado dos diastereómeros en una relación de 3:1. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y los disolventes se evaporaron al vacío. El sólido resultante se cargó sobre una columna y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH-NH₃ (2 M) (gradiente 0 → 5 %). La combinación de las fracciones de producto limpias produjo 210 mg del producto mono-S_NAr enriquecido con diastereómeros. MS (ES) 313 (M+H), 311 (M-H).

40 Ejemplo 11: Síntesis de *N*-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-3,3-dimetilindolizin-7(1H)-amina



HEXAHIDRO-3,3-DIMETILINDOLIZIN-7(1H)-ONA



5

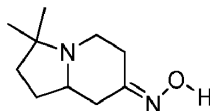
Se añadió 3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-pirrol (900 mg, 9,3 mmol) a acetonitrilo (90 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un condensador de agua. Se añadió ZnCl_2 (0,5 M) en THF (23 ml, 11,6 mmol) a la solución y se calentó a 60 °C. Se añadió 2-(trimetilsilo)-1,3-butadieno (2,6 g, mmol, 18,4 mmol) a la mezcla y se calentó a 90 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (90 ml) y HCl 1 N (90 ml). Las dos capas se separaron, la capa acuosa se basificó con NH_3 (28 %) en H_2O , y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . El sólido se retiró por filtración y las aguas madre se concentraron al vacío para dar 250 mg de aceite de color pardo. Este aceite se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (acetato de etilo al 100 % a acetato de etilo al 95 %: metanol al 5 %) para dar un aceite de color amarillo claro (170 mg, rendimiento del 11 %).

10

15

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 3,05- 2,99 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,44-2,11 (m, 5H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); ^{13}C RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 209,7, 60,44, 48,69, 42,63, 41,17, 39,67, 38,60, 28,83, 28,10, 19,87; m/z = 168,08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 HEXAHIDRO-3,3-DIMETILINDOLIZIN-7(1H)-CETOXIMA



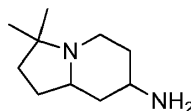
25

Se añadió hexahidro-3,3-dimetilindolizin-7(1H)-ona (825 mg, 4,9 mmol) a una mezcla de piridina (8 ml) y etanol (8 ml). Se añadió hidroxilamina-sal HCl (412 mg, 5,9 mmol) a la solución y la mezcla se calentó a 75 °C durante el fin de semana. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió N-heptano (20 ml) al residuo y se concentró al vacío, esto se repitió dos veces para retirar la mayor parte de la piridina. Se añadió etanol (10 ml) al residuo para formar una mezcla lechosa, ésta se sonicó, se filtró y el sólido de color blanco recogido se secó a presión reducida para dar el producto (613 mg, rendimiento del 68 %).

30

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 10,85 (s, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,35- 3,31 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,17-2,1 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); m/z = 184,04 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35 OCTAHIDRO-3,3-DIMETILINDOLIZIN-7(1H)-AMINA



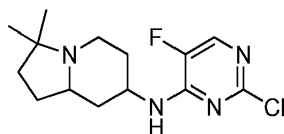
35

Se añadió hexahidro-3,3-dimetilindolizin-7(1H)-cetoxima (613 mg, 3,4 mmol) a ácido acético (30 ml) y seguido de Pt_2O (76 mg) y se agitó a 60 psi de H_2 durante una noche. Se añadió la adición de 34 mg de Pt_2O para asegurar la finalización de la reacción. Se añadió metanol (30 ml) a la mezcla y el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite. Las aguas madre se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo oscuro. Se añadió acetato de etilo (50 ml) al aceite y se pasó a través de un lecho de Celite para retirar el catalizador residual. Las aguas madre se concentraron al vacío para dar 720 mg de producto en forma de una sal acetato y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

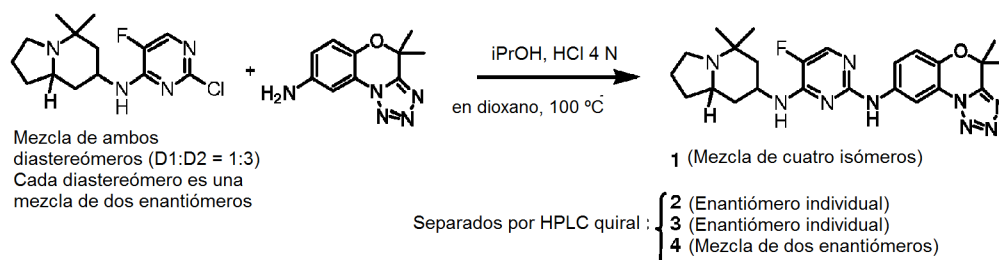
45

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 2,70-2,67 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 3H), 1,22-1,1 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,81 (s, 3H), m/z = 169,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=7,57Hz, 1H), 7,68 (d a, *J*=5,4Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 2,75-2,72 (m, 1H), 2,61- 2,57 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* = 299,09 (M+H)⁺; *m/z* = 297,09 (M-H)⁺.

Ejemplo 12: Síntesis de N2-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(octahidro-5, 5-dimetilindolizin-7-amina)pirimidin-2,4-diamina (Compuestos 1-4)



El Compuesto 1 es una mezcla de cuatro isómeros. El Compuesto 2 es un enantiómero individual separado por HPLC quiral. El Compuesto 3 es un enantiómero individual separado por HPLC quiral. El Compuesto 4 es una mezcla de dos enantiómeros (sin separación).

La preparación del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, y Compuesto 4 se ilustra en el esquema adjunto. En la segunda reacción S_NAr, se usó la mezcla diastereomérica (D1:D2 = 1:3) de (*RS*, *SR*, *RR*, *SS*)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5, 5-dimetilindolizin-7-amina y se realizó HPLC quiral sobre el producto final. La estereoquímica absoluta de los isómeros individuales no se estableció en esta serie.

Se añadieron una solución de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5, 5-dimetilindolizin-7-amina (0,12 g, 0,4 mmol, mezcla de ambos diastereómeros 1:3) en 3 ml de iPrOH, 4,4-dimetil-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-amina (0,19 g, 0,5 mmol; preparada de acuerdo con el documento WO2010/083207 páginas 73-74) y HCl 4 N en dioxano (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente durante 4 horas. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción en bruto indicó la finalización de la reacción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 0,18 g (rendimiento del 95 %) del producto en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros. Se obtuvieron dos enantiómeros (Compuestos 2 y 3) como enantiómeros individuales después de la purificación por HPLC quiral. El Compuesto 4 se obtuvo como un diastereómero puro (mezcla de dos enantiómeros). La estereoquímica absoluta de los isómeros individuales no se determinó.

Compuesto 2: (Enantiómero individual)

¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ: 9,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,38 (m a, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 3H), 1,74 (s, 6H), 1,38-1,70 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 480 (MH⁺). HPLC quiral Pk1 RT= 14,91 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

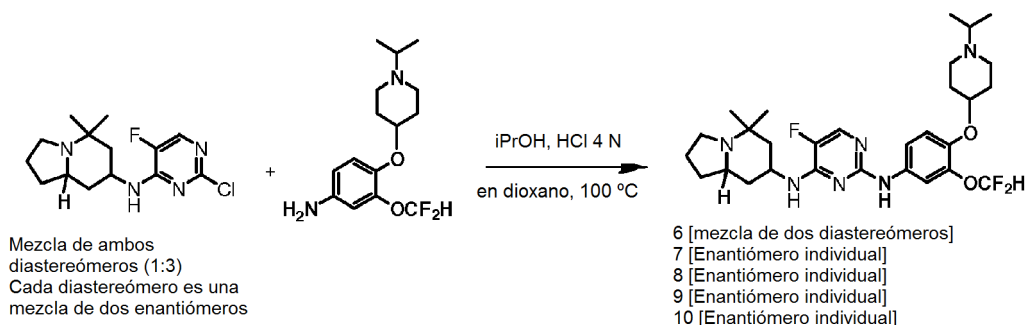
Compuesto 3: (Enantiómero individual)

¹H RMN (DMSO, *d*₆, 300 MHz) δ: 9,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,38 (m a, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 3H), 1,74 (s, 6H), 1,38-1,70 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 480 (MH⁺) (véase el Protocolo-1 en métodos generales). HPLC quiral Pk1 RT = 17,64 min. (véase el Protocolo-4 en métodos generales)

Compuesto 4: (Mezcla de dos enantiómeros)

¹H RMN (DMSO) *d*₆, 300 MHz) δ: 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,18 (m, 1H), 1,92-2,35 (m, 6H), 1,75 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,50-1,68 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 480 (MH⁺) (véase el Protocolo-1 en métodos generales). HPLC quiral Pk1 RT = 19,19 min. (véase el Protocolo-4 en métodos generales).

Ejemplo 13: Síntesis de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-*N*²-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-*N*⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuestos 6-10)



La síntesis del Compuesto 6, Compuesto 7, Compuesto 8, Compuesto 9, y Compuesto 10 se ilustra en el esquema adjunto. En la 2ª reacción SNAr, se usó la mezcla diastereomérica (D1:D2 = 1:3) de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina y se realizó HPLC quiral en el producto final. La estereoquímica absoluta de los isómeros individuales no se estableció en esta serie.

Se añadieron una solución de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (0,12 g, 0,40 mmol, mezcla de ambos diastereómeros 1:3) en 3 ml de iPrOH, 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)benzoamina (0,144 g, 0,48 mmol) y HCl 4 N en dioxano (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente durante una noche. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción en bruto indicó la finalización de la reacción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 0,15 g (rendimiento del 63 %) del producto en forma de una mezcla de cuatro isómeros (Compuesto 6, (dos diastereómeros y cada diastereómero es una mezcla de 2 enantiómeros). La purificación por HPLC quiral de la mezcla dio los cuatro isómeros (Compuesto 7, Compuesto 8, Compuesto 9 y Compuesto 10). La estereoquímica absoluta de los isómeros individuales no se determinó.

Compuesto 7: (Enantiómero individual)

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,56-7,70 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 4,11-4,13 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 4H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,60 Hz, 6H), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 563 (MH⁺). HPLC quiral Pk1 RT = 16,22 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

Compuesto 8: (Enantiómero individual)

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,35-7,61 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,32-4,40 (s, 1H), 4,05-4,06 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,88-1,37 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 563 (MH⁺). HPLC quiral Pk2 RT = 21,28 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

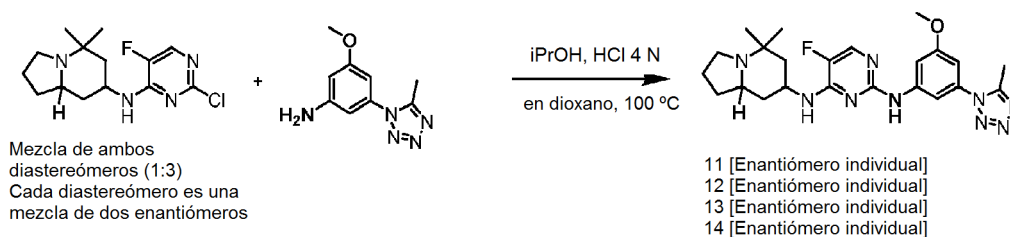
Compuesto 9: (Enantiómero individual)

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,55-7,70 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 4H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,20-2,23 (m, 1H), 1,95-2,15 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,14-1,17 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 563 (MH⁺). HPLC quiral Pk3 RT = 27,28 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

Compuesto 10: (Enantiómero individual)

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 4H), 2,73-2,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20-2,23 (m, 1H), 1,95-2,15 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 1H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,50 Hz, 6H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,15-1,18 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 563 (MH⁺). HPLC quiral Pk 4 RT = 32,53 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

Ejemplo 14: Síntesis de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-5-fluoro-*N*4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)*N*2-(3-metoxi-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuestos 11-14)



La síntesis del Compuesto 11, Compuesto 12, Compuesto 13 y Compuesto 14 se describió en el esquema adjunto. En la 2ª reacción SNAr, se usó la mezcla diastereomérica (D1:D2 = 1:3) de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina y se realizó HPLC quiral en el producto final. La esteoquímica absoluta de los isómeros individuales no se estableció.

Se añadieron una solución de (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *SS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (0,100 g, 0,34 mmol, mezcla de dos diastereómeros (1:3)) en 3 ml de iPrOH, 3-metoxi-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)anilina (0,077 g, 0,4 mmol; ChemBridge Building Blocks) y HCl 4 N en dioxano (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente durante 12 horas. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción en bruto indicó la finalización de la reacción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 0,14 g (Rendimiento = 88 %) del producto en forma de una mezcla de cuatro isómeros (dos diastereómeros y cada diastereómero es una mezcla de 2 enantiómeros). La purificación por HPLC quiral de la mezcla dio los cuatro isómeros (Compuesto 11, Compuesto 12, Compuesto 13 y Compuesto 14). La esteoquímica absoluta de los isómeros individuales no se estableció.

Compuesto 11: diastereómero individual; enantiómero individual

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz) δ: 9,98 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21-2,25 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,15-1,20 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 468 (MH⁺); HPLC quiral Pk1 RT = 17,92 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

Compuesto 12: diastereómero individual; enantiómero individual

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz) δ: 9,98 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,12 (m a, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 468 (MH⁺); HPLC quiral Pk2 RT = 23,56 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

Compuesto 13: diastereómero individual; enantiómero individual

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz) δ: 9,99 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,01-4,16 (m a, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,16-2,20 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 1H), 1,49-1,70 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,02-1,19 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,73 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 468 (MH⁺); HPLC quiral Pk3 RT = 28,18 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

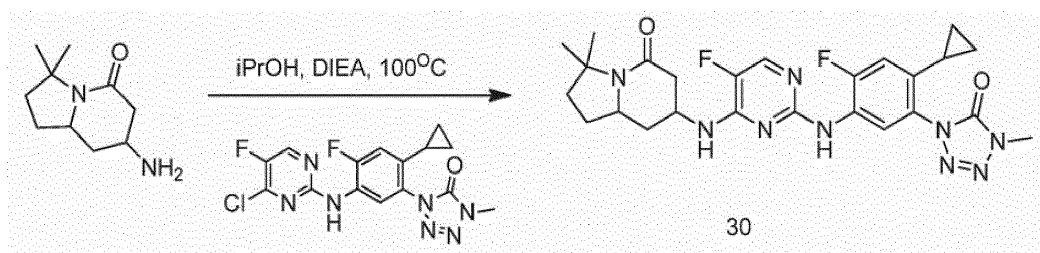
Compuesto 14: diastereómero individual; enantiómero individual

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz) δ: 9,99 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,00-4,15 (m a, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,21 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,49-1,70 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,02-1,19 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,72 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 468 (MH⁺); HPLC quiral Pk4 RT = 33,19 min. (véase el Protocolo-5 en métodos generales).

Los Compuestos 11 y 12 parecen ser enantiómeros entre sí.

Los Compuestos 13 y 14 parecen ser enantiómeros entre sí.

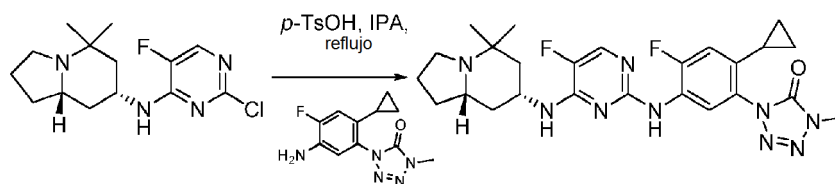
Ejemplo 15: Síntesis de *N*2-[4-ciclopropil-6-fluoro-[3-(4-metil)-1,2,3,4-tetrazol-5-ona-1-il]]fenil-5-fluoro-*N*4(7-amino-hexahidro-3,3-dimetilindolizin-5 (1*H*)-ona))2,4-pirimidinadiamina (Compuesto 30)



A una solución de 1-(5-(4-cloro-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (descrita en el documento WO 2011/068898, publicado el 9 de junio de 2011; 0,11 g, 0,3 mmol) en iPrOH (10 ml), se le añadieron diisopropil etil amina (0,21 ml, 1,2 mmol) y 7-amino-hexahidro-3,3-dimetilindolizina-5(1*H*)-ona (0,060 g, 0,329 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el producto en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 75 % (0,12 g).

¹H RMN (DMSO) δ , 300 MHz): δ : 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,60-3,68 (m, 4H), 2,27 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,58-1,72 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,35-1,43 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,80-0,83 (m, 2H), 0,63-0,65 (m, 2H); ¹⁹F RMN (DMSO) δ : -165,08, -121,69.; LCMS (m/z): 526 (MH⁺).

Ejemplo 16: Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*, 8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-il-amino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 17)



Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-amina (Compuesto 3-10 del Ejemplo 3) (10,8 g, 36,2 mmol), 1-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (12,6 g, 50,6 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (12,4 g, 65,1 mmol) en iPrOH (120 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara, se añadió EtOAc (600 ml) y la mezcla resultante se lavó con NaOH 1 N (200 ml). Las capas orgánicas y acuosas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/NH₃ 2 N en MeOH (95:5) como eluyente para dar el producto (12,7 g) que contenía una traza de TsOH. El producto se disolvió en EtOAc (500 ml) y se lavó con NaOH 1 N (100 ml) y H₂O (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el producto (12,1 g) en forma de un sólido.

[α]_D = - 7,4 (c = 0,25 en MeOH). La estereoquímica absoluta del Compuesto 17 se confirmó por cristalografía de rayos X del compuesto co-cristalizado con PKC theta.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,48 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,81 (td, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 2,21 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 5H), 1,38 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,22-1,12 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,08-1,00 (m, 1H), 0,83-0,77 (m, 2H), 0,75 (s, 3H), 0,63-0,57 (m, 2H)

¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆, 282 MHz): δ -121,04 (t), -166,01 (s)

m/z = 511,0 (M+H)⁺

El exceso enantiomérico del producto se mide por HPLC quiral usando las condiciones detalladas a continuación.

Condiciones de HPLC quiral:

Columna: Daicel Chemical Industries, Chiralcel OJ, 4,6 x 250 mm
Fase móvil: 2:2:1 de Metanol/Etanol/Hexano trietilamina al 0,1 % (isocrática)
Caudal: 0,5 ml/min
Tiempo de realización: 15 minutos
Temperatura: Temperatura ambiente
Detección: Waters 996 PDA
HPLC: Módulo de separación Waters 2690

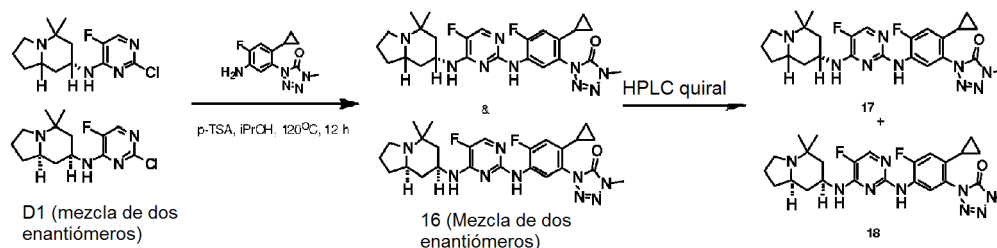
Reacción a gran escala evitando el uso de cromatografía en columna:

Se añadieron 1-(5-Amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (26,7 g, 107,3 mmol) y ácido para-tolueno sulfónico monohidrato (30,6 g, 161,0 mmol) a una mezcla agitada de cloro-pirimidina (Compuesto 3-10 del Ejemplo 3) (23,0 g, 68,25 mmol) en *i*PrOH (300 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas, después de lo cual el análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener un sólido de color castaño. Después, la torta de filtro se lavó con *i*PrOH (1 x 25 ml). El filtrado se concentró hasta aprox. la mitad del volumen al vacío y el precipitado emergente se filtró. Las tortas de filtro combinadas de los procedimientos anteriores se secaron al aire y después se disolvieron en EtOAc (300 ml) y se lavaron con NaOH 1 N (1 x 200 ml y después 3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para dejar el producto (27,2 g, 78 %) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 17: Síntesis de Octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuestos 16-21)

La síntesis de los Compuestos 16, 17, 18, 19, 20, y 21 se ilustra en los esquemas adjuntos. En primer lugar, la separación de los diastereómeros D1 y D2 se realizó por cromatografía en columna y ambos diastereómeros se llevaron a la reacción SNAr por separado. Los productos finales se separaron por HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales.

(*R/S*, *S/R*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-amina (D1) es una mezcla racémica de dos enantiómeros. D1 se llevó a la 2ª reacción SNAr para formar el Compuesto 16. La síntesis del Compuesto 16 (racémico) se describió en el esquema adjunto. El Compuesto 16 se separó por HPLC quiral para dar el Compuesto 17 (enantiómero individual) y el Compuesto 18 (enantiómero individual).



A una solución de (*R/S*, *S/R*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-amina (D1) (0,1 g, 0,3 mmol) en 10 ml de *i*PrOH, se le añadieron 1-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (0,092 g, 0,37 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico monohidrato (0,064 g, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C (temp. de baño) durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó por filtración para obtener un sólido de color castaño. La torta de filtro se lavó con 5 ml de *i*PrOH para obtener un sólido de color blanco. El filtrado se concentró al vacío hasta la mitad del volumen, y los sólidos obtenidos se eliminaron por filtración. Los sólidos filtrados se combinaron y se secaron al aire. Los sólidos secos se disolvieron en 50 ml de EtOAc y se repartieron con NaOH acuoso 1 N (10 ml). Ambas capas se separaron y la capa orgánica se lavó (x 3) con NaOH acuoso 1 N (10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 0,12 g (rendimiento = 71 %) del producto en forma de un polvo de color blanco (Compuesto 16). El Compuesto 16 se separó por HPLC quiral para dar los enantiómeros correspondientes Compuesto 17 y Compuesto 18 (véase el Protocolo-3 en métodos generales).

1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-Octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 17) (enantiómero individual)

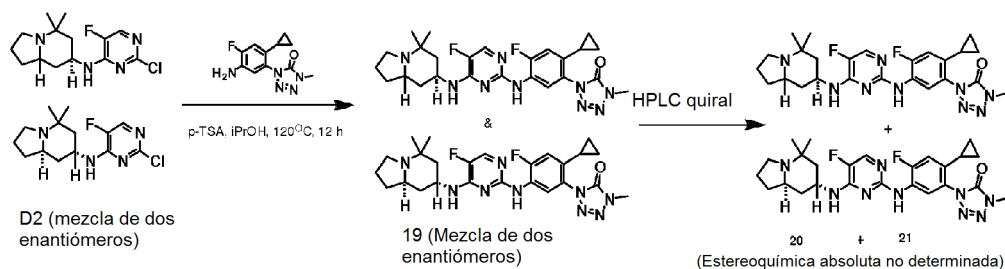
¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz) δ: 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,90-4,10 (m a, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,81 (dt, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 2,10-2,26 (m, 2H), 1,93 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,49-1,75 (m, 5H), 1,39 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,14-1,24 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,94-1,01 (m, 1H), 0,77-0,83 (m, 2H), 0,75 (s, 3H), 0,59-0,63 (m, 2H); ¹⁹F RMN (DMSO) δ: -165,99 (d), -121,09 (t); LCMS (*m/z*): 512 (MH⁺); HPLC quiral RT = 18,89 min. (véase el Protocolo-4 en métodos generales).

1-(5-(4-((7*S*,8*aR*)-Octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 18) (enantiómero individual)

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz) δ: 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,90-4,05 (m a, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,81 (m a, 1H), 2,10-2,26 (m, 2H), 1,93 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,49-1,75 (m, 5H), 1,39 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,14-1,24 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,94-1,01 (m, 1H), 0,77-0,82

(m, 2H), 0,75 (s, 3H), 0,58-0,63 (m, 2H); ^{19}F RMN (DMSO) δ : -166,00 (d), -121,05 (t); LCMS (m/z): 512 (MH^+). HPLC quiral RT = 22,97 (véase el Protocolo-4 en métodos generales).

- 5 (S/S, R/R)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (D2) es una mezcla de dos enantiómeros. D2 se llevó a la 2ª reacción SNAr para formar el Compuesto 19. La síntesis del Compuesto 19 (mezcla de dos enantiómeros) se describió en el esquema adjunto. El Compuesto 19 se separó por HPLC quiral para dar el Compuesto 20 (enantiómero individual) y el Compuesto 21 (enantiómero individual).



- 10 A una solución de (S/S, R/R)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (D2) (0,10 g, 0,34 mmol) en 10 ml de iPrOH, se le añadieron 1-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (0,092 g, 0,4 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico monohidrato (0,064 g, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C (temp. de baño) durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó por filtración para obtener un sólido de color castaño. La torta de filtro se lavó con 1 ml de iPrOH para obtener un sólido de color blanco. Los sólidos filtrados se combinaron y se secaron al aire. Los sólidos secos se disolvieron en 50 ml de EtOAc y se repartieron con NaOH acuoso 1 N (10 ml). Ambas capas se separaron y la capa orgánica se lavó (x 3) con NaOH acuoso 1 N (10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 0,13 g (rendimiento = 74 %) del producto en forma de un polvo de color blanco (Compuesto 19). El Compuesto 19 se separó por HPLC quiral para dar los enantiómeros correspondientes Compuesto 20 y Compuesto 21 (véase el Protocolo-4 en métodos generales).

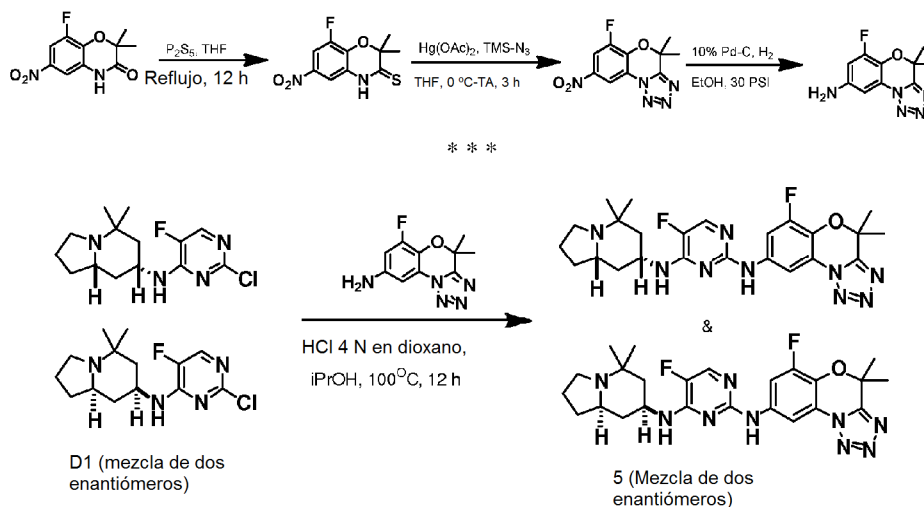
Compuesto 20: (enantiómero individual):

- 25 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz) δ : 8,56 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 3H), 1,55-1,65 (m, 3H), 1,15-1,36 (m, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,78-0,83 (m, 2H), 0,60-0,65 (m, 2H); ^{19}F RMN (DMSO) δ : -165,78 (d), -122,24 (t); LCMS (m/z): 512 (MH^+); HPLC quiral RT = 29,88 min. (véase el Protocolo-4 en métodos generales).

- 30 Compuesto 21: (enantiómero individual):

- 35 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz) δ : 8,57 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,71-2,83 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 3H), 1,56-1,68 (m, 3H), 1,15-1,35 (m, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,78-0,83 (m, 2H), 0,60-0,65 (m, 2H); ^{19}F RMN (DMSO) δ : -165,57 (d), -122,24 (t); LCMS (m/z): 512 (MH^+); HPLC quiral RT = 34,50 min. (véase el Protocolo-4 en métodos generales).

Ejemplo 18: Síntesis de N2-(4,4-dimetil-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 5)



Preparación de 8-Fluoro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-tione:

- 5 A una solución de 8-Fluoro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,75 g, 3,1 mmol) en 25 ml de THF anhidro, se le añadió P_2S_5 (2,8 g, 6,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. Los volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla de reacción en bruto se repartió en EtOAc (100 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó (x 2) con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto con un rendimiento del 69 % (0,55 g). LCMS (m/z) 257 (MH^+).

Preparación de 4,4-dimetil-6-fluoro-8-nitro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazina:

- 15 A una solución de 8-fluoro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-tione (1,0 g, 3,9 mmol) en THF, se añadió $Hg(OAc)_2$ a 0 °C. Se añadió $TMS-N_3$ a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción indicó la finalización de la reacción. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y se repartió con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con EtOAc (50 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el producto con un rendimiento del 57 % (0,57 g). LCMS (m/z) 266 (MH^+).

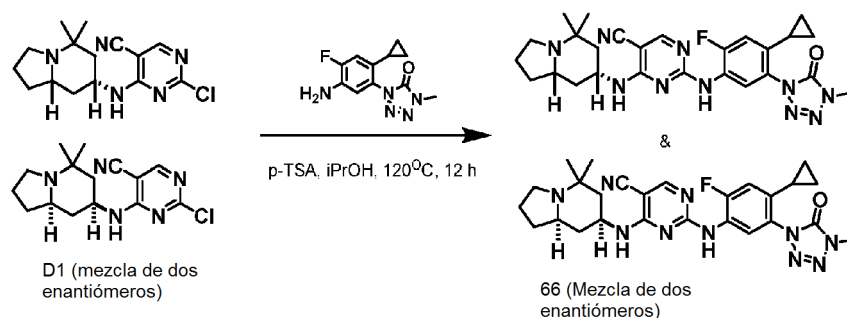
Preparación de 4,4-dimetil-6-fluoro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-amina:

- 25 Se disuelve 4,4-dimetil-6-fluoro-8-nitro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazina (0,82 g, 3,1 mmol) en EtOH (20 ml). La solución transparente se transfirió a un matraz de hidrogenación Parr y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd al 10 %-C (0,25 g) en el matraz Parr en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se transfirió a un aparato de hidrogenación Parr, se evacuó y se llenó con hidrógeno (x 3). La mezcla se hidrógeno a 30 psi (opcionalmente con relleno de hidrógeno) hasta que el análisis por LC/MS y TLC indicó la reacción completa en la amina. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno y se filtró a través de un lecho pequeño de Celite. La torta de filtro se lavó con EtOH (x1) y el filtrado se concentró al vacío para dejar la 4,4-dimetil-6-fluoro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-amina con un rendimiento del 72 % (0,53 g). LCMS (m/z): 236 (MH^+).

- 35 Preparación de N2-(4,4-dimetil-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 5):

- 40 A una solución de (*R/S*, *S/R*)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (D1) (0,1 g, 0,3 mmol, diastereómero individual) en 3 ml de iPrOH, se le añadieron 4,4-dimetil-6-fluoro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-amina (0,093 g, 0,4 mmol) y HCl 4 N en dioxano (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente durante 12 horas. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción en bruto indicó la finalización de la reacción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 0,12 g (Rendimiento = 72 %) del producto en forma de una mezcla de dos enantiómeros.
- 45 1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ : 9,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,25 (s a, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,23-2,335 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,22 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H); LCMS (m/z): 498 (MH^+).

Ejemplo 19: Síntesis de 4-((*R/S,S/R*)-Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino) pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 66)



5

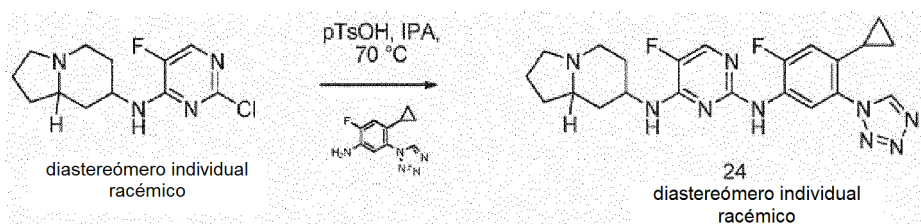
A una solución de ($\pm$)-2-cloro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)piridimin-5-carbonitrilo (puro al 70 %, 0,068 g, 0,2 mmol) en iPrOH (10 ml), se le añadieron 1-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5 (4*H*)-ona (0,078 g, 0,3 mmol) y *p*-TSA (0,04 g, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 82 °C durante una noche. El análisis por LCMS indicó la finalización de la reacción. La purificación del producto en bruto por cromatografía en columna dio el producto en forma de una sal de ácido *p*-tolueno sulfónico. La sal se disolvió en 20 ml de EtOAc y se repartió con una solución acuosa 2 N de NaOH. Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación de los disolventes y la liofilización dieron el producto con un rendimiento del 11 % (0,015 g).

10

¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ : 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,76-2,80 (m, 1H), 2,10-2,26 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,07-1,22 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 0,82-0,86 (m, 2H), 0,63-0,67 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 519 (MH⁺).

15

Ejemplo 20: Síntesis de ($\pm$)-N²-(4-ciclopropit-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazo)-1-il)fenil)-5-fluoro-*n*⁴-octahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 24)



20

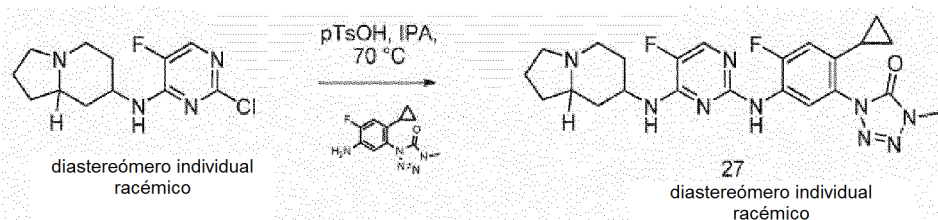
Una mezcla de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)octahidroindolizin-7-amina (90 mg, 0,34 mmol), 4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)benzenoamina (87 mg, 0,35 mmol; preparada de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 13/188.222, presentada el jueves, 21 de julio de 2011, ahora la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US2012/0022092) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (63 mg, 0,34 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se combinaron en un vial cerrado herméticamente, se calentaron a 70 °C y se agitaron durante un par de días. Después de un periodo de refrigeración, surgió un precipitado que se filtró para dar un sólido en bruto (50 mg). El sólido en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de alta resolución preparativa para dar un sólido. El sólido se repartió entre EtOAc (20 ml) y NaOH 1 N (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar el producto (10 mg, 7 %) en forma de un sólido.

25

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,83 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 2H), 1,87 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,64-1,41 (m, 5H), 1,39-1,28 (m, 2H), 1,20-1,03 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 2H), 0,57-0,52 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -122,1 (t), -165,5 (d); *m/z* = 454,29 (M+H)⁺; *rt* = 3,37 min (HPLC Protocolo, -1).

35

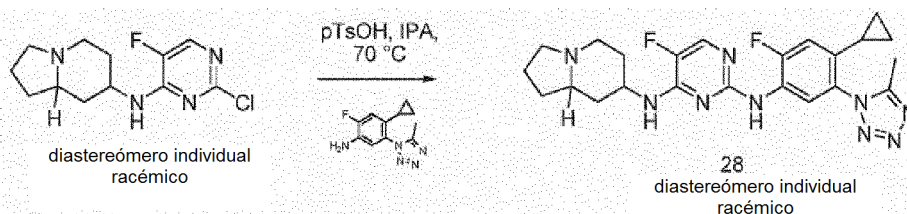
Ejemplo 21: Síntesis de ($\pm$)-1(5-(5-fluoro-4-(octahidroindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)ona (Compuesto 27)



Una mezcla de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)octahidroindolizin-7-amina (54 mg, 0,2 mmol), 1(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5-ona (52 mg, 0,21 mmol; preparada de acuerdo con el documento US20110130415 páginas 43-48) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (38 mg, 0,2 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se combinaron en un vial cerrado herméticamente, se calentaron a 70 °C y se agitaron durante 2 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa para dar un sólido. El sólido se repartió entre EtOAc (20 ml) y NaOH 1 N (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar el producto (46 mg, 47 %) en forma de un sólido después de la liofilización en MeCN/H₂O.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,52 (s a, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 3,8, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (d a, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,62 (d aparente, 3H), 2,97-2,87 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,31-1,15 (m, 3H), 0,83-0,77 (m, 2H), 0,64-0,59 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -122,0 (t), -165,8 (d); *m/z* = 484,27 (M+H)⁺; *rt* = 3,22 min (HPLC Protocolo-1).

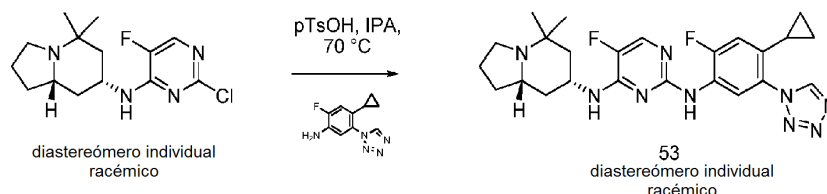
Ejemplo 22: Síntesis de (±)-*N*²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-*n*⁴-(octahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 28)



Una mezcla de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)octahidroindolizin-7-amina (179 mg, 0,66 mmol), 1-(2-Ciclopropil-4-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-1*H*-tetrazol (140 mg, 0,66 mmol; preparada de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 13/188.222, ahora la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US2012/0022092) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (126 mg, 0,66 mol) en alcohol isopropílico (5 ml) se combinaron en un vial cerrado herméticamente, se calentaron a 70 °C y se agitaron durante 3 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y el residuo en bruto se repartió entre NaOH 1 N (25 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂ (sistema de gradiente de 0:1 a 1:9) como eluyente para dar el producto (190 mg, 61 %) en forma de un sólido después de la liofilización en MeCN/H₂O.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,61 (s a, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,41 (d a, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,05-2,91 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,71-1,40 (m, 6H), 1,27-1,08 (m, 3H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,68-0,62 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -122,4 (t), -165,6 (d); *m/z* = 468,28 (M+H)⁺; *rt* = 3,40 min (HPLC Protocolo-1).

Ejemplo 23: Síntesis de (±)-*N*²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-*n*⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 53)



Una mezcla de clorhidrato de N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (168 mg, 0,5 mmol), 4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)bencenoamina (153 mg, 0,7 mmol; preparada de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 13/188.222, presentada el jueves, 21 de julio de 2011, ahora la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US2012/0022092) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (95 mg, 0,5 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se combinaron en un vial cerrado herméticamente, se calentaron a 70 °C y se agitaron durante 4 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con alcohol isopropílico frío. La torta de filtro se suspendió en EtOAc (50 ml) y se añadió NaOH 1 N (50 ml). Las capas acuosas y orgánicas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo, que se liofilizó en MeCN/H₂O para dar el producto (162 mg, 67 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,86 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,16 (c, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,72-1,32 (m, 6H), 1,20-0,94 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,75-0,71 (m, 2H), 0,69 (s, 3H), 0,63-0,55 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -165,7 (s), -120,9 (t); *m/z* = 482,33 (M+H)⁺; *rt* = 3,44 min (HPLC Protocolo-1).

Ejemplo 24: Resolución de (±)-*N*²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-*N*⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuestos 54 y 55)

Una cantidad pequeña de *N*²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-*N*⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina racémica (40 mg) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución quiral usando las condiciones a continuación para dar enantiómeros individuales.

Condiciones de HPLC quiral:

Columna: Daicel Chemical Industries, Chiracel OJ 4,6 x 250 mm
Fase móvil: 1:1 de MeOH/EtOH que contenía dietilamina al 0,1 %
Caudal: 0,5 ml/min
Tiempo de realización: 30 minutos
Temperatura: Temperatura ambiente
Detección: Waters 996 PDA
HPLC: Módulo de separación Waters 2690

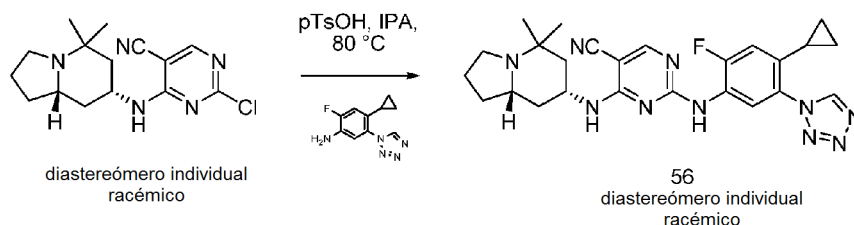
Compuesto 54

Tiempo de retención del primer isómero de elución = 9,30 min (15 mg); Datos para el primer enantiómero de elución de la columna quiral: ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,87 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,33-7,24 (s a, 1H), 7,09 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,03-3,87 (m, 1H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,73-1,36 (m, 6H), 1,22-1,03 (m, 5H), 0,78-0,66 (m, 5H), 0,64-0,56 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -165,7, -120,8; *m/z* = 482,44 (M+H)⁺; *rt* = 3,58 min (HPLC Protocolo-1).

Compuesto 55

Tiempo de retención para el segundo isómero de elución = 11,74 min (18 mg); Datos iguales que para el 1^{er} isómero de elución.

Ejemplo 25: Síntesis de (±)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenilamino)-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 56)

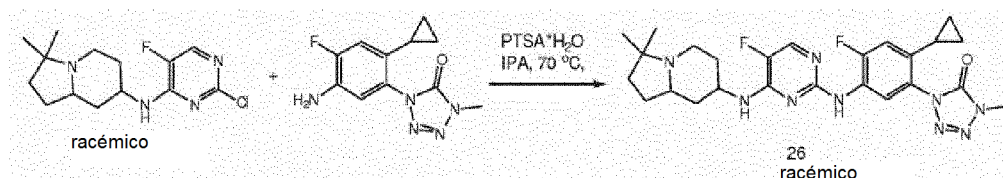


Una mezcla de (±)-2-cloro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (60 mg de material puro al 70 % de la etapa anterior), 4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)bencenoamina (65 mg, 0,3 mmol; preparada de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 13/188.222, presentada el jueves, 21 de julio de 2011, ahora la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US2012/0022092) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (37 mg, 0,2 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se combinaron en un vial cerrado herméticamente, se calentaron a 80 °C y se agitaron durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, surgió un precipitado que se filtró. La torta de filtro se suspendió en EtOAc (30 ml) y NaOH 1 N (50 ml). Las capas

acuosas y orgánicas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un sólido. El sólido se liofilizó en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ para dar el producto (26 mg) en forma de un sólido.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,85 (m, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,08-3,89 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 3H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,75-0,59 (m, 7H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -117,3 (t); $m/z = 489,34$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $rt = 4,01$ min (HPLC Protocolo-1).

Ejemplo 26: Síntesis de N2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino)-5-fluoro-N4-(Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino) pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 26)



Una mezcla de N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-3,3-dimetilindolizin-7-amina (Diastereómero D1 97 % dr; 52 mg, 0,174 mmol, 1 equiv.), 1-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (descrita en: documento WO 2011/068898, 43 mg, 0,174 mmol, 1 equiv.) y PTSA monohidrato (33 mg, 0,174 mmol, 1 equiv.) en IPA (1 ml) se calentaron a 100 °C durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N. (x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con $\text{DCM}:\text{NH}_3$ 2 M/ $\text{MeOH} = 100:0$ a 96:4 usando aumentos de NH_3 2 M al 1 %/ MeOH para dar el compuesto 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-3,3-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 26) (>90 % dr, 53 mg, 60 %) en forma de un sólido.

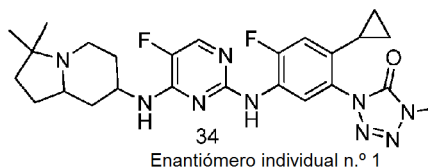
^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, $J = 8,4$ Hz), 7,85-7,86 (d, $J = 3,6$ Hz), 6,95-7,00 (m, 2H), 4,11 (s a, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,42-2,71 (m, 2H), 1,49-2,00 (m, 8H), 1,01-1,22 (m, 2H), 1,03-1,06 (m, 3H), 0,823-0,871 (m, 5H), 0,630-0,645 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -122,0 (t), -164,7 (s); $m/z = 512$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 27: Resolución por HPLC quiral de 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-3,3-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuestos 34 y 35)

Se realizó la resolución por HPLC quiral de 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-3,3-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 26) (>90 % dr, 35 mg) con respecto a los enantiómeros.

Método de HPLC quiral: Columna: Chiralcel-OJ, 4,6 x 250 mm, con protección. Fase móvil: Hexano al 95 %, metanol al 2,4 %, etanol al 2,5 % trietilamina al 0,1 %. Caudal: 0,5 ml/min. Volumen de inyección: 3 μl . Concentración: aprox. 5 mg/ml. Detección: UV a 254 nm.

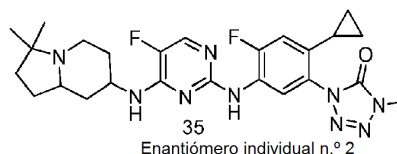
Compuesto 34



Compuesto 34: (>99 % de e.e., 9,5 mg) tiene un $\text{Tr} = 21,86$ min.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, $J = 8,4$ Hz), 7,85-7,86 (d, $J = 3,6$ Hz), 6,95-7,00 (m, 2H), 4,11 (s a, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,42-2,71 (m, 2H), 1,49-2,00 (m, 8H), 1,01-1,22 (m, 2H), 1,03-1,06 (m, 3H), 0,823-0,871 (m, 5H), 0,630-0,645 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -122,0 (t), -164,7 (s); $m/z = 512$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

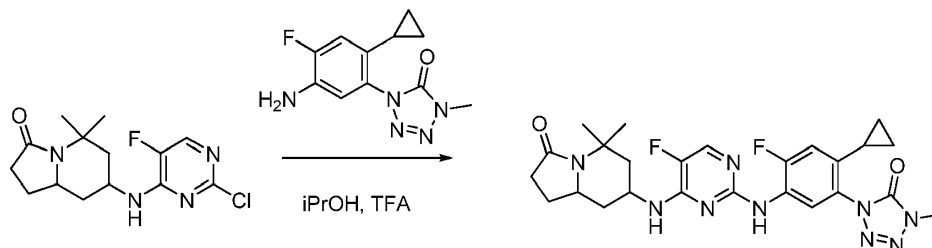
Compuesto 35



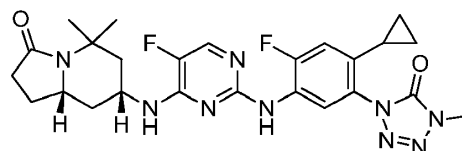
Compuesto 35: (>97 % de e.e., 10,7 mg) tiene un Tr = 26,56 min.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,85-7,86 (d, 1H, $J = 3,6\text{Hz}$), 6,95-7,00 (m, 2H), 4,11 (s a, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,42-2,71 (m, 2H), 1,49-2,00 (m, 8H), 1,01-1,22 (m, 2H), 1,03-1,06 (m, 3H), 0,823-0,871 (m, 5H), 0,630-0,645 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -122,0 (t), -164,7 (s); $m/z = 512$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 28: Síntesis de 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuestos 31-33)



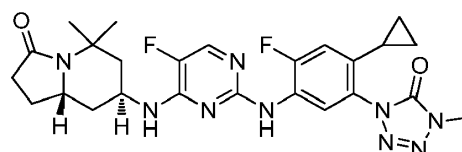
Preparación de 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 31)



Una mezcla de 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona isómero A (*cis*) (50 mg), 1-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (50 mg) y TFA (5 gotas) en isopropanol (1 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía Combiflash (amoníaco metanol 2,0 M en diclorometano = 0 - 30 %) para dar el producto en forma de una mezcla racémica.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,14 - 1,94 (m, 5H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,48 - 1,12 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,81 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 2H), 0,61 (c, $J = 4,5$ Hz, 2H); LC-MS: pureza: 97,99%; MS (m/e): 526,39 (M+H) $^+$; $m/z = 524,33$ (M-H) $^+$.

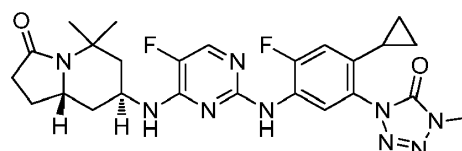
Preparación de 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 32)



Una mezcla de 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona isómero B (*trans*) (100 mg), 1-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (100 mg) y TFA (5 gotas) en isopropanol (1 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía Combiflash (amoníaco metanol 2,0 M en diclorometano = 0 - 30 %) para dar el producto en forma de una mezcla racémica.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,26 - 1,53 (m, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 0,62 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H); LC-MS: pureza: 98,22%; MS (m/e): 526,37 (M+H) $^+$; $m/z = 524,41$ (M-H) $^+$.

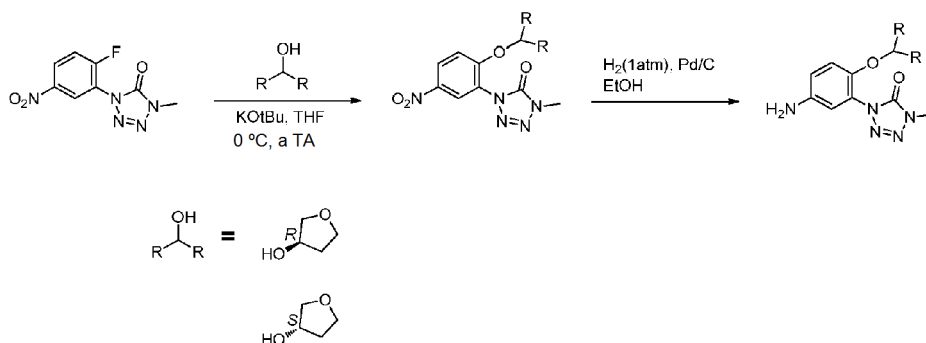
Preparación de 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5H)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona formiato (Compuesto 33)



^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,26 - 1,54 (m, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 0,61 (d, J = 3,6 Hz, 2H); LC-MS: pureza: 98,65%; MS (m/e): 526,37 ($M+H$) $^+$; m/z = 524,37 ($M-H$) $^+$.

Ejemplo 29: Preparación de anilinas para la síntesis de los compuestos

Se prepararon ciertas anilinas para la síntesis de los presentes compuestos como se ilustra en el esquema a continuación:



Preparación de 1-(2-((R)-Tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona

Se enfrió (*R*)-(-)-3-hidroxitetrahidrofurano (440 mg, 5 mmol, 2 equiv.) en THF (15 ml) en una atmósfera de gas argón, a 0 °C. Se añadió terc-butoxido potásico (617 mg, 5,5 mmol, 2,2 equiv.) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C. Después, se añadió en una porción 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (descrita en: el documento WO 2011/068898. 598 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en DCM y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 1-(2-((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (723 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,41-8,47 (m, 2H), 7,51-7,54 (d, 1H, J = 9Hz), 5,31-5,4 (t, 1H, J = 3,6Hz), 3,88-3,93 (dd, 1H, J = 4,2Hz, J = 10,5Hz), 3,70-3,74 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H); m/z = 308 ($M+H$) $^+$.

Preparación de 1-(2-((S)-Tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona

Se enfrió (*S*)-(+)-3-hidroxitetrahidrofurano (440 mg, 5 mmol, 2 equiv.) en THF (15 ml) en una atmósfera de gas argón, a 0 °C. Se añadió en una porción terc-butoxido potásico (617 mg, 5,5 mmol, 2,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C. Después, se añadió en una porción fluoro tetrazol (598 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en DCM y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 1-(2-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (764 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,41-8,47 (m, 2H), 7,51-7,54 (d, 1H, J = 9Hz), 5,31-5,4 (t, 1H, J = 3,6Hz), 3,88-3,93 (dd, 1H, J = 4,2Hz, J = 10,5Hz), 3,70-3,74 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H); m/z = 308 ($M+H$) $^+$.

Preparación de 1-(2-((R)-Tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-aminofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona

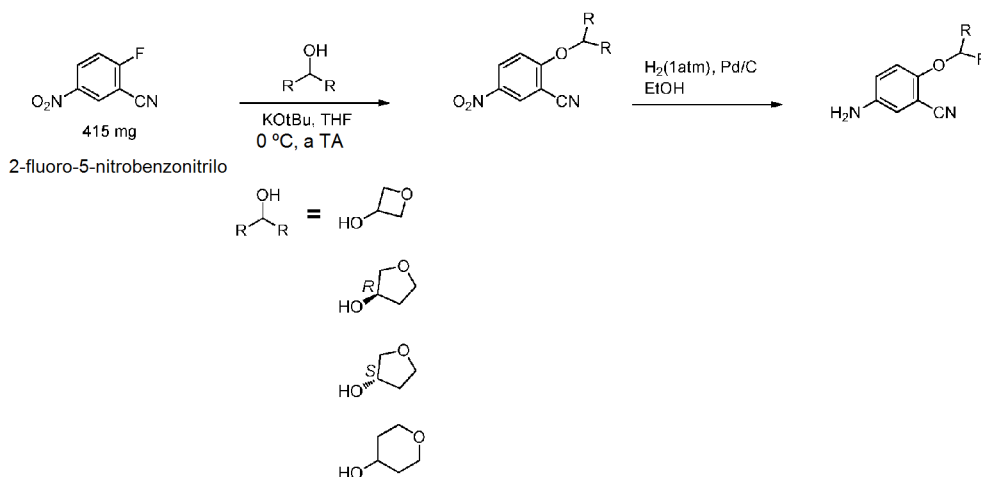
Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(2-((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (723 mg, 2,35 mmol), EtOH (25 ml), y Pd al 10 %/C (50 % en agua, tipo Degussa E101; 145 mg, 20 % en peso del compuesto de partida nitro) dando una suspensión. El matraz se cerró herméticamente con un tapón de caucho, se desgasificó, y se llenó de nuevo con H_2 (x 3) a partir de un globo lleno de H_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas usando un globo lleno de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, y el lecho de Celite se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 1-(2-((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-aminofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (646 mg, 99 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 6,96-6,99 (m, 1H), 6,89-6,73 (m, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,77-4,85 (m, 1H), 3,55-3,77 (m, 7H), 1,94-2,03 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H); m/z = 278 ($M+H$) $^+$.

Preparación de 1-(2-((S)-Tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-aminofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona

Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (764 mg, 2,49 mmol), EtOH (25 ml), y Pd al 10 %/C (50 % en agua, tipo Degussa E101; 153 mg, 20 % en peso del compuesto de partida nitro) dando una suspensión. El matraz se cerró herméticamente con un tapón de caucho, se desgasificó, y se llenó de nuevo con H₂ (x 3) a partir de un globo lleno de H₂. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas usando un globo lleno de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, y el lecho de Celite se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 1-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-aminofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (677 mg, 98 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 6,96-6,99 (m, 1H), 6,89-6,73 (m, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 5,06 (s a, 2H), 4,77-4,85 (m, 1H), 3,55-3,77 (m, 7H), 1,94-2,03 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H); *m/z* = 278 (M+H)⁺.



Preparación de 5-Nitro-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo

Procedimiento general: Se enfrió 3-hidroxi oxetano (370 mg, 5 mmol, 2 equiv.) en THF (15 ml) en una atmósfera de gas argón, a 0 °C. Se añadió en una porción terc-butoxido potásico (617 mg, 5,5 mmol, 2,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C. Después, se añadió en una porción 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (415 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en DCM y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 5-nitro-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo (495 mg, 90 %) en forma de un sólido de color pardo-amarillo que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,74-8,75 (m, 1H), 8,42-8,47 (m, 1H), 7,09-7,12 (dd, 1H, J = 0,9Hz, J = 9,3Hz), 5,56-5,63 (m, 1H), 4,96-5,00 (m, 2H), 4,59-4,63 (m, 2H); *m/z* = 221 (M+H)⁺.

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

Preparación de 2-((R)-Tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrobenzonitrilo

(544 mg, 93 %) de (R)-(-)-3-hidroxitetrahidrofuran. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,67-8,71 (m, 1H), 8,46-8,50 (m, 1H), 7,45-7,48 (d, 1H, J = 9,6Hz), 5,33-5,40 (m, 1H), 3,74-3,95 (m, 4H), 2,27-2,40 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 1H); *m/z* = 235 (M+H)⁺.

Preparación de 2-((S)-Tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrobenzonitrilo

(544 mg, 93 %) a partir de S-(+)-3-hidroxitetrahidrofuran. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,67-8,71 (m, 1H), 8,46-8,50 (m, 1H), 7,45-7,48 (d, 1H, J = 9,6Hz), 5,33-5,40 (m, 1H), 3,74-3,95 (m, 4H), 2,27-2,40 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 1H); *m/z* = 235 (M+H)⁺.

Preparación de 5-Nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo

(510 mg, 82 %) a partir de 4-hidroxitetrahidropirano. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,68-8,69 (d, 1H, J = 3Hz), 8,43-8,47 (m, 1H), 7,56-7,59 (d, 1H, J = 9,3Hz), 4,97-5,05 (m, 1H), 3,82-3,87 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 1,99-2,06 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 2H); *m/z* = 248 (M+H)⁺.

Preparación de 5-Amino-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo

Procedimiento general: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-nitro-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo (495 mg, 2,25 mmol), EtOH (20 ml), y Pd al 10 %/C (50 % en agua, tipo Degussa E101; 100 mg, 20 % en peso del compuesto de partida nitro) dando una suspensión. El matraz se cerró herméticamente con un tapón de caucho, se desgasificó, y se llenó de nuevo con H₂ (x 3) a partir de un globo lleno de H₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora usando un globo lleno de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, y el lecho de Celite se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 5-amino-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo (420 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 6,77-6,81 (m, 2H), 6,53-6,60 (m, 1H), 5,18-5,25 (p, 1H, J = 6Hz), 5,12 (s a, 2H), 4,84-4,89 (t, 2H, J = 6,3Hz), 4,50-4,51 (t, 2H, J = 6,2Hz); *m/z* = 191 (M+H)⁺.

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

Preparación de 2-((R)-Tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-aminobenzonitrilo

(465 mg, 98 %) a partir de 2-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrobenzonitrilo. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 6,90-6,99 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 5,10 (s a, 2H), 4,93-4,99 (m, 1H), 3,70-3,87 (m, 4H), 2,07-2,19 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H); *m/z* = 205 (M+H)⁺.

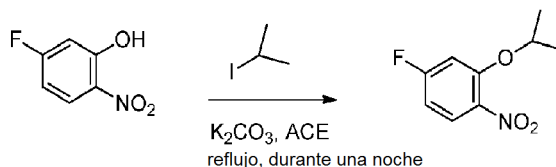
Preparación de 2-((S)-Tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-aminobenzonitrilo

(466 mg, 98 %) a partir de 2-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-nitrobenzonitrilo. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 6,90-6,99 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 5,10 (s a, 2H), 4,93-4,99 (m, 1H), 3,70-3,87 (m, 4H), 2,07-2,19 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H); *m/z* = 205 (M+H)⁺.

Preparación de 5-Amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo

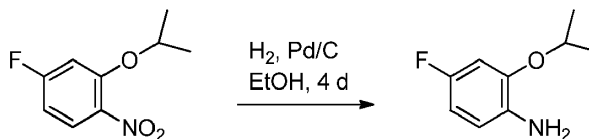
(361 mg, 81 %) a partir de 5-Nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 7,00-7,03 (d, 1H, J = 8,7Hz), 6,73-6,84 (m, 2H), 5,11 (s a, 2H), 4,42-4,48 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 2H); *m/z* = 219 (M+H)⁺.

Preparación de 4-fluoro-2-isopropoxi-1-nitrobenceno



Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (50,0 g, 318 mmol, 1 equiv.), 2-yodopropano (96,0 ml, 955 mmol, 3 equiv.), y K₂CO₃ (132,0 g, 955 mmol, 3 equiv.) en acetona (1 l) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, el sólido se retiró por filtración y se aclaró con DCM, después el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N 1x. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 4-fluoro-2-isopropoxi-1-nitrobenceno (49,3 g, 78 %) en forma de un líquido de color amarillo-pardo que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 7,91-7,96 (dd, 1H, J = 6,3Hz, 9,0Hz), 7,31-7,35 (dd, 1H, J = 2,4Hz, 11Hz), 6,88-6,95 (m, 1H), 4,77-4,89 (hep, 1H, J = 6,0Hz), 1,27-1,29 (d, 6H, J = 6,0Hz); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -102,4 (sextuplete); *m/z* = 200 (M+H)⁺.

Preparación de 4-fluoro-2-isopropoxibencenamina

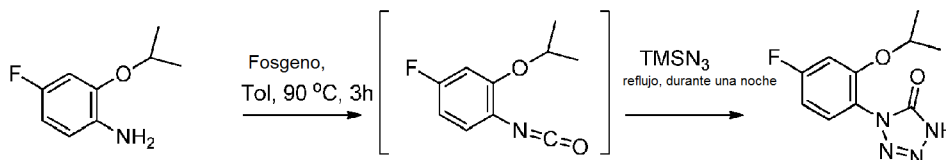


Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-fluoro-2-isopropoxi-1-nitrobenceno (49,3 g, 248 mmol), EtOH (600 ml), y Pd al 10 %/C (50 % en agua, tipo Degussa E101; 10 g, 20 % en peso del compuesto nitro de partida). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de caucho, se desgasificó, y se llenó de nuevo con H₂ (x 3) a partir de un globo lleno de H₂. La reacción se agitó durante 4 d usando un globo lleno de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y el lecho de celite se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 4-

fluoro-2-isopropoxibenzenamina (41,0 g, 98 %) en forma de un líquido de color pardo que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 6,67-6,72 (dd, 1H, $J = 2,7\text{Hz}$, 11Hz), 6,55-6,60 (dd, 1H, $J = 6,0\text{Hz}$, 8,7Hz), 6,43-6,49 (td, 1H, $J = 2,7\text{Hz}$, 8,4Hz), 4,47-4,55 (m, 3H), 1,23-1,25 (d, 6H, $J = 6,0\text{Hz}$); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -127,4 (sextuplete); $m/z = 170$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Preparación de 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona

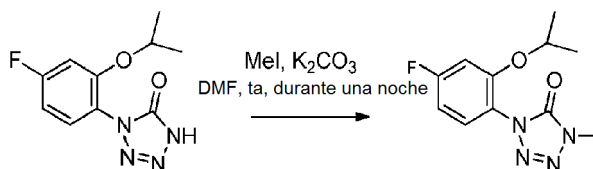


Etapa 1: Se enfrió fosgeno (20 % en tolueno; 63 ml, 118,2 mmol, 2 equiv.) a -10 °C (hielo/MeOH) en una atmósfera de argón. Después, se añadió gota a gota 4-fluoro-2-isopropoxibenzenamina (10,0 g, 59,1 mmol, 1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 15 min y después se calentó a 90 °C durante 3 h en una atmósfera de argón. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y el 4-fluoro-1-isocianato-2-isopropoxibenceno en bruto se secó al vacío.

15

Etapa 2: Esta reacción con TMS-N₃ se realizó tras un escudo contra explosiones. El 4-fluoro-1-isocianato-2-isopropoxibenceno en bruto se puso en una atmósfera de argón y se añadió trimetilsililazida (16 ml, 118,2 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de argón. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se cargó con NaHCO₃ saturado (100 ml) y se agitó vigorosamente durante 5-10 min, después la mezcla de reacción básica se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se controló por TLC para confirmar que todo el producto se había extraído por la solución saturada de NaHCO₃. Se añadió EtOAc a los extractos acuosos básicos combinados, y el pH se ajustó a <3 usando HCl 6 N. Las capas acuosas y orgánicas se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 3x. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (11,4 g, 81 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 7,47-7,52 (dd, 1H, $J = 6,0\text{Hz}$, 8,4Hz), 7,19-7,24 (dd, 1H, $J = 2,7\text{Hz}$, 12Hz), 6,87-6,94 (td, 1H, $J = 2,7\text{Hz}$, 8,1Hz), 4,63-4,75 (d, 6H, $J = 6,0\text{Hz}$), 1,17-1,19 (d, 6H, $J = 6,0\text{Hz}$); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -107,2 (q); $m/z = 238$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

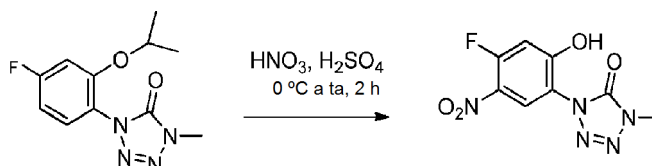
Preparación de 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona



Una mezcla de 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (4,10 g, 17,2 mmol, 1 equiv.), K₂CO₃ (7,15 g, 52,0 mmol, 3 equiv.), y yodometano (3,25 ml, 52,0 mmol, 3 equiv.) en DMF (40 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, después se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera 1x. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (3,50 g, 81 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 7,46-7,51 (dd, 1H, $J = 6,3\text{Hz}$, 8,4Hz), 7,20-7,25 (dd, 1H, $J = 2,7\text{Hz}$, 11Hz), 6,87-6,94 (td, 1H, $J = 2,7\text{Hz}$, 8,1Hz), 4,63-4,75 (hept, 1H, $J = 6,0\text{Hz}$), 3,59 (s, 3H), 1,16-1,18 (d, 6H, $J = 6,0\text{Hz}$); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -107,0 (sextuplete); $m/z = 253$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

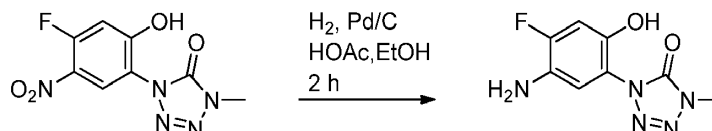
45

Preparación de 1-(4-fluoro-2-hidroxi-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona



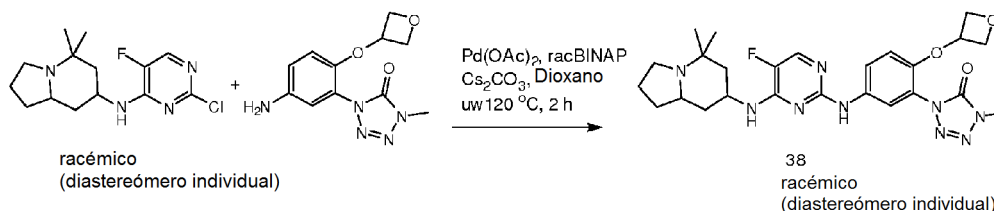
Una solución de 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (3,50 g, 13,9 mmol, 1 equiv.) en H₂SO₄ (35 ml) se enfrió en un baño de hielo/agua. A la solución enfriada, se le añadió gota a gota HNO₃ (fumante >90 %; 715 ul, 15,3 mmol, 1,1 equiv.), y la mezcla de reacción enfriada se dejó calentar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo, y se extrajo con EtOAc 3x. Después, la capa orgánica se extrajo con NaHCO₃ saturado 3x. La capa acuosa básica se acidificó a pH <3 con HCl 6 N. Después, la capa se extrajo con EtOAc 3x, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 1-(4-fluoro-2-hidroxi-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (2,94 g, 83 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 12,5 (s a, 1H), 8,41-8,44 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,04-7,08 (d, 1H, J = 13Hz), 3,59 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -111,3 (q); *m/z* = 256 (M+H)⁺.

Preparación de 1-(5-amino-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona



Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(4-fluoro-2-hidroxi-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (500 mg, 1,96 mmol), EtOH (20 ml), HOAc (250 ul), y Pd al 10 %/C (50 % en agua, tipo Degussa E101; 100 mg, 20 % en peso del compuesto nitro de partida). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de caucho, se desgasificó, y se llenó de nuevo con H₂ (x 3) a partir de un globo lleno de H₂. La reacción se agitó durante 2 h usando un globo lleno de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y el lecho de celite se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad, y el producto se secó al vacío con un baño de agua a 45 °C para retirar cualquier HOAc residual para proporcionar 1-(5-amino-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (437 mg, 99 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 4,80 (s a, 2H), 3,56 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -128,6 (t); *m/z* = 225 (M+H)⁺.

Ejemplo 30: Síntesis de 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 38)



En un vial para microondas, se añadió N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (racémica, diastereómero individual; 100 mg, 0,335 mmol, 1 equiv.), 1-(5-amino-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (descrita en: el documento WO2011/068898 120 mg, 0,455 mmol, 1,36 equiv.), rac-BINAP (45 mg, 0,0726 mmol, 0,217 equiv.), Cs₂CO₃ (327 mg, 1,00 mmol, 3 equiv.), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,0291 mmol, 0,0870 equiv.), y dioxano (4 ml). El vial para microondas se tapó y se sonicó al vacío durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró usando una capa de Celite y se aclaró con dioxano, y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 95:5 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para proporcionar el producto deseado 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 38) (racémica, diastereómero individual; 90 mg, 51 %) en forma de un sólido.

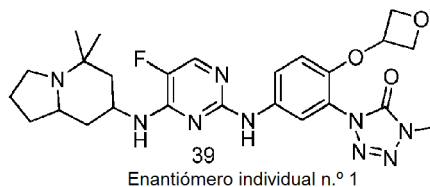
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,57-7,60 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,80-6,83 (d, 1H, J = 9,3Hz), 5,34-5,27 (p, 1H, J = 6,3Hz), 4,79-4,84 (t, 2H, J = 6Hz), 4,38-4,42 (t, 2H, J = 5,7Hz), 4,04 (s a, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,84 (s a, 1H), 1,89-2,42 (m, 4H), 1,13-1,74 (m, 5H), 1,06-1,13 (m, 4H), 0,815 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,5 (s); *m/z* = 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 31: Resolución por HPLC quiral de 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuestos 39-40)

Se realizó la resolución por HPLC quiral del compuesto 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 38) (racémica, diastereómero individual, 55 mg) con respecto a los enantiómeros.

Método de HPLC quiral: Columna: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, con protección. Fase móvil: CO₂ al 90 %, metanol al 10 % con trietilamina al 0,1 %. Caudal: 4 ml/min. Volumen de inyección: 10 µl. Concentración: aprox. 5 mg/ml. Detección: UV a 254 nm.

Compuesto 39



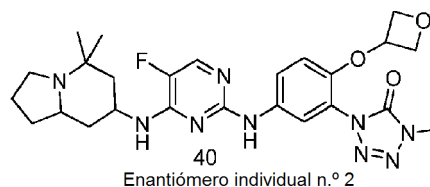
5

Compuesto 39: (>99 % de e.e., 15 mg) tiene un Tr = 6,14 min.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,57-7,60 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,80-6,83 (d, 1H, J = 9,3Hz), 5,34-5,27 (p, 1H, J = 6,3Hz), 4,79-4,84 (t, 2H, J = 6Hz), 4,38-4,42 (t, 2H, J = 5,7Hz), 4,04 (s a, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,84 (s a, 1H), 1,89-2,42 (m, 4H), 1,13-1,74 (m, 5H), 1,06-1,13 (m, 4H), 0,815 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,5 (s); *m/z* = 526 (M+H)⁺.

10

Compuesto 40



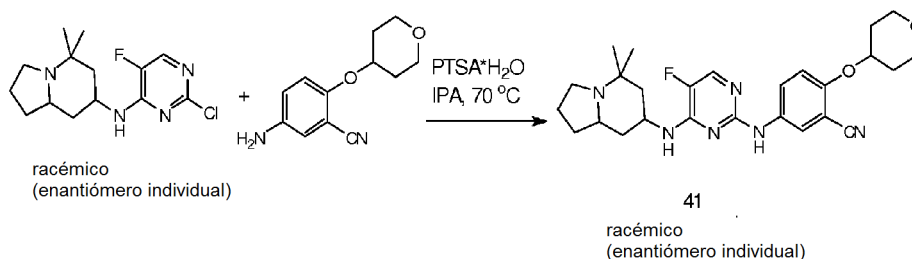
Compuesto 40: (>99 % de e.e., 12 mg) tiene un Tr = 7,39 min.

15

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,57-7,60 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,80-6,83 (d, 1H, J = 9,3Hz), 5,34-5,27 (p, 1H, J = 6,3Hz), 4,79-4,84 (t, 2H, J = 6Hz), 4,38-4,42 (t, 2H, J = 5,7Hz), 4,04 (s a, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,84 (s a, 1H), 1,89-2,42 (m, 4H), 1,13-1,74 (m, 5H), 1,06-1,13 (m, 4H), 0,815 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,5 (s); *m/z* = 526 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 32: Síntesis de 5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo (Compuesto 41)



25

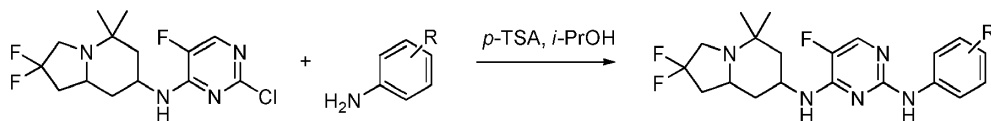
Una mezcla de N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (Racémica, diastereómero individual; 150 mg, 0,502 mmol, 1 equiv.), 5-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo (153 mg, 0,703 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (95 mg, 0,502 mmol, 1 equiv.) en IPA (5 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo (Compuesto 41) (Racémica, diastereómero individual; 182 mg, 76 %) en forma de un sólido.

30

35

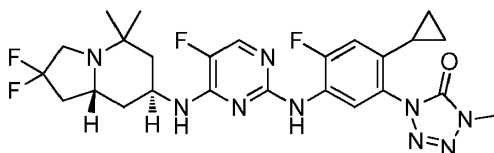
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,11-8,12 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,84-7,86 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,71-7,75 (dd, 2H, J = 3Hz, J = 9,3Hz), 7,28-7,19 (m, 2H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,44-3,52 (m, 2H), 2,86 (s a, 1H), 2,31-2,55 (m, 1H), 1,08-2,06 (m, 15H), 0,985 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,3 (s); *m/z* = 481 (M+H)⁺.

Síntesis de los compuestos con 2,2-Difluoro-5,5-dimetiloctahidroindolizina



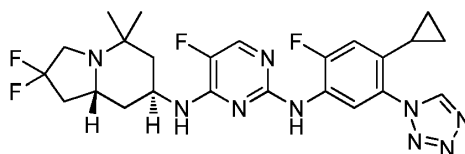
Procedimientos típicos para la síntesis de compuestos finales: Se agitó una solución en i-PrOH (2 ml) de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-amina (33,5 mg, 0,1 mmol), anilina (0,14 mmol) y *p*-TSA·H₂O (28,5 mg, 0,15 mmol) a 90 °C durante 15-96 horas hasta que se detectó <5 % de cloro-SM por LC-MS. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se purificó por RP-HPLC. El producto se obtuvo en forma de una sal formiato y se basificó libre por el siguiente método: una solución en MeOH de la sal se pasó a través de una columna PL-HCO₃ lentamente, la columna se lavó adicionalmente con MeOH, el filtrado se recogió, y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar los productos finales deseados.

Ejemplo 33: Síntesis de 1-(5-(4-((7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*))-ona (Compuesto 42)



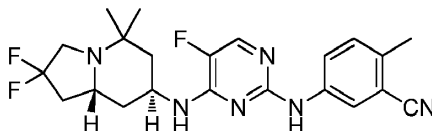
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,34 (ddd, *J* = 14,3, 10,6, 6,9 Hz, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,81 (ddd, *J* = 19,3, 15,3, 10,8 Hz, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,79 (m, 3H), 1,70 (dd, *J* = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H, solapado con el pico de agua), 1,12 (s, 6H), 0,87 - 0,81 (m, 2H), 0,60 - 0,55 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 548,34.

Ejemplo 34: Síntesis de N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N⁴-((7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 43)



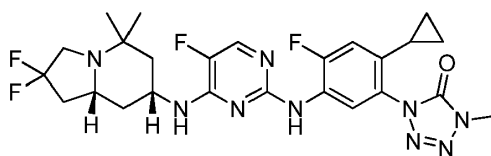
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,31- 4,24 (m, 1H), 3,34 (ddd, *J* = 13,8, 10,7, 7,8 Hz, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,81 (ddd, *J* = 19,7, 14,9, 10,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,08 - 1,80 (m, 4H), 1,69 (dd, *J* = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 1H, solapado con el pico de agua), 1,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,91 - 0,84 (m, 2H), 0,64 - 0,58 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 518,33.

Ejemplo 35: Síntesis de 5-(4-((7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrilo (Compuesto 44)



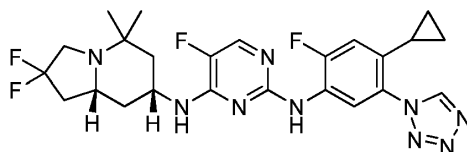
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 3,35 (ddd, *J* = 13,8, 10,7, 7,1 Hz, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,83 (ddd, *J* = 19,6, 15,1, 10,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,15 (dd, *J* = 13,6, 2,1 Hz, 1H), 2,07 - 1,82 (m, 3H), 1,70 (ddd, *J* = 13,6, 11,8, 4,3 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 431,26.

Ejemplo 36: Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*))-ona (Compuesto 45)



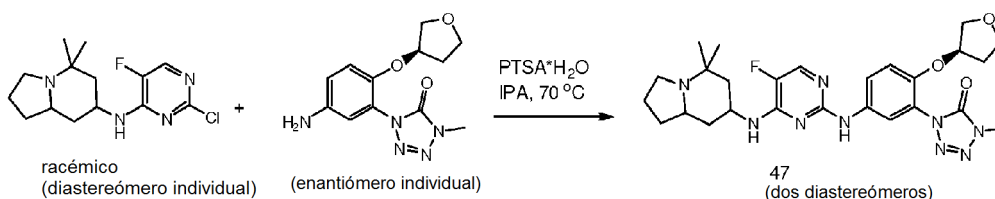
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,17 (tdt, *J* = 11,3, 7,3, 3,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (ddd, *J* = 14,3, 10,7, 6,7 Hz, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,00 - 1,75 (m, 3H), 1,41 (dd, *J* = 12,3, 12,3 Hz, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,17-1,06 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,85 - 0,79 (m, 2H), 0,59 - 0,53 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 548,35.

Ejemplo 37: Síntesis de N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N⁴-((7*R*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 46)



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,14 (tdt, *J* = 13,0, 8,8, 4,3 Hz, 1H), 3,28 (ddd, *J* = 14,5, 10,6, 5,8 Hz, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 2H), 2,42 - 2,25 (m, 2H), 2,00 - 1,78 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H, solapado con el pico de agua), 1,41 (dd, *J* = 12,3, 12,3 Hz, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,18 - 1,06 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,63 - 0,57 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 518,34.

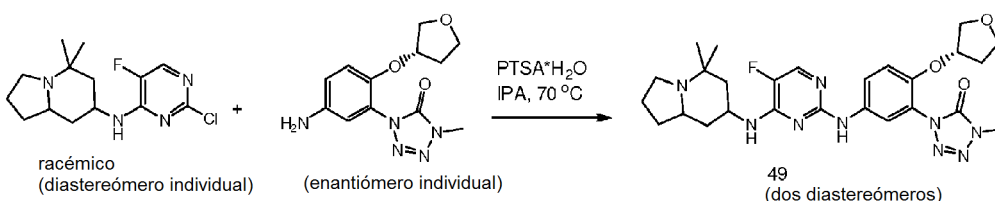
Ejemplo 38: Síntesis de 1-(2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 47)



Una mezcla de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (racémica, diastereómero individual; 200 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.), 1-(2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-aminofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (260 mg, 0,937 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (127 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.) en IPA (7 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 1-(2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 47) (Mezcla de dos diastereómeros; 279 mg, 77 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, *J* = 3,9Hz), 7,60-7,63 (dd, 1H, *J* = 2,1Hz, *J* = 8,7Hz), 7,22-7,25 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,14-7,17 (d, 1H, *J* = 9Hz), 4,94-5,07 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 3,79-3,83 (dd, 1H, *J* = 4,5Hz, *J* = 9,9Hz), 3,59-3,69 (m, 6H), 2,84 (s a, 1H), 1,41-2,24 (m, 11H), 1,06-1,22 (m, 4H), 0,813 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,6 (s); *m/z* = 540 (M+H)⁺.

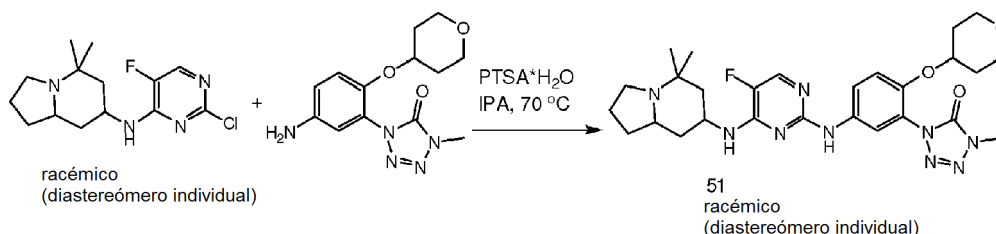
Ejemplo 39: Síntesis de 1-(2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 49)



Una mezcla de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (Racémica, diastereómero individual; 200 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.), 1-(2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-aminofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (260 mg, 0,937 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (127 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.) en IPA (7 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 1-(2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 49) (Mezcla de dos diastereómeros; 315 mg, 87 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,60-7,63 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,22-7,25 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,14-7,17 (d, 1H, J = 9Hz), 4,94-5,07 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 3,78-3,83 (dd, 1H, J = 4,5Hz, J = 9,9Hz), 3,59-3,69 (m, 6H), 2,84 (s a, 1H), 1,41-2,24 (m, 11H), 1,06-1,22 (m, 4H), 0,812 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,6 (s); *m/z* = 540 (M+H)⁺.

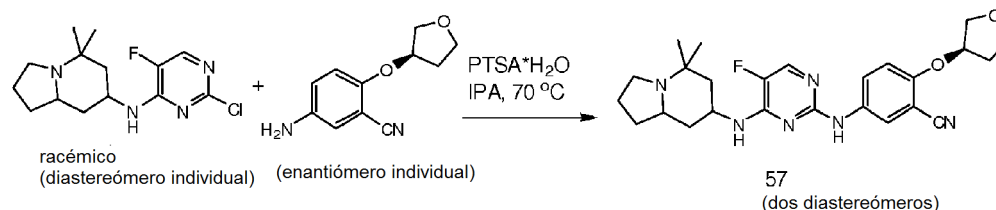
Ejemplo 40: Síntesis de 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 51)



Una mezcla de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (Racémica, diastereómero individual; 200 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.), 1-(5-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (descrita en el documento WO2011068898, 273 mg, 0,937 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (127 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.) en IPA (7 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 51) (racémica, diastereómero individual; 321 mg, 87 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,57-7,61 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,22-7,25 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,18-7,21 (d, 1H, J = 9Hz), 4,44-4,57 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 7H), 3,37-3,44 (m, 2H), 2,84 (s a, 1H), 1,42-2,24 (m, 11H), 1,06-1,22 (m, 4H), 0,812 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,7 (s); *m/z* = 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: Síntesis de 2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuesto 57)



Una mezcla de *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (racémica, diastereómero individual; 200 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.), 2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-aminobenzonitrilo (191 mg, 0,937 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (127 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.) en IPA (7 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuesto 57) (dos diastereómeros; 295 mg, 95 %) en forma de un sólido.

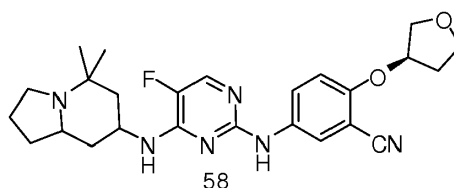
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,10-8,11 (d, 1H, J = 2,7Hz), 7,84-7,86 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,75-7,78 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,25-7,28 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,09-7,12 (d, 1H, J = 9Hz), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,71-3,91 (m, 4H), 2,85 (s a, 1H), 1,41-2,42 (m, 11H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,987 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,3 (s); *m/z* = 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: Separación por HPLC quiral de 2-((*R*)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuestos 58-59)

Se realizó la separación por HPLC quiral del compuesto 2-((*R*)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuesto 57) (dos diastereómeros 55 mg) con respecto a los diastereómeros (cada enantiómero individual).

Método de HPLC quiral: Columna: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, con protección. Fase móvil: CO₂ al 90 %, metanol al 10 % con trietilamina al 0,1 %. Caudal: 4 ml/min. Volumen de inyección: 10 µl. Concentración: aprox. 5 mg/ml. Detección: UV a 254 nm.

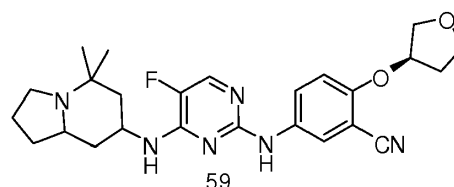
Compuesto 58



Compuesto 58: (>99 % de e.e., 16 mg) tiene un Tr = 3,90 min.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,10-8,11 (d, 1H, J = 2,7Hz), 7,84-7,86 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,75-7,78 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,25-7,28 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,09-7,12 (d, 1H, J = 9Hz), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,71-3,91 (m, 4H), 2,85 (s a, 1H), 1,41-2,42 (m, 11H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,987 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,3 (s); *m/z* = 467 (M+H)⁺.

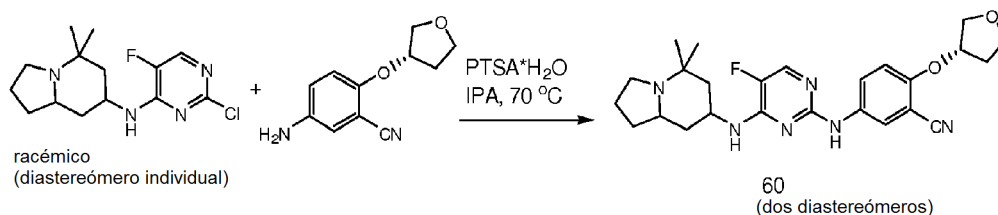
Compuesto 59



Compuesto 59: (>99 % de e.e., 16 mg) tiene un Tr = 4,95 min.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,10-8,11 (d, 1H, J = 2,7Hz), 7,84-7,86 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,75-7,78 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,25-7,28 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,09-7,12 (d, 1H, J = 9Hz), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,71-3,91 (m, 4H), 2,85 (s a, 1H), 1,41-2,42 (m, 11H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,987 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,3 (s); *m/z* = 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 43: Síntesis de 2-((*S*)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuesto 60)



Una mezcla de N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (Racémica, diastereómero individual; 200 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.), 2-((*S*)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-aminobenzonitrilo (191 mg, 0,937 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (127 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.) en IPA (7 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄,

se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 2-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuesto 60) (dos diastereómeros; 294 mg, 95 %) en forma de un sólido.

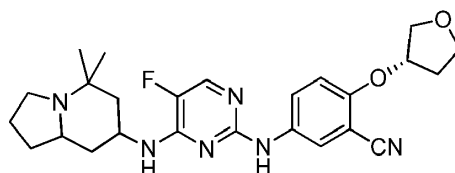
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,10-8,11 (d, 1H, J = 2,7Hz), 7,84-7,86 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,75-7,78 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,25-7,28 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,09-7,12 (d, 1H, J = 9Hz), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,72-3,91 (m, 4H), 2,84 (s a, 1H), 1,40-2,42 (m, 11H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,982 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,3 (s); *m/z* = 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 44: Separación por HPLC del compuesto 60 2-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuestos 61-62)

Se realizó la separación por HPLC del compuesto 2-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuesto 60) (mezcla de dos diastereómeros 55 mg) para constituir diastereómeros individuales.

Método de HPLC: Columna: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, con protección. Fase móvil: CO₂ al 90 %, metanol al 10 % con trietilamina al 0,1 %. Caudal: 4 ml/min. Volumen de inyección: 10 µl. Concentración: aprox. 5 mg/ml. Detección: UV a 254 nm.

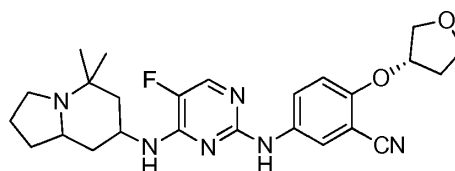
Compuesto 61



Compuesto 61: (>96 % de, 17 mg) tiene un Tr = 6,01 min.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,10-8,11 (d, 1H, J = 2,7Hz), 7,84-7,86 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,75-7,78 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,25-7,28 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,09-7,12 (d, 1H, J = 9Hz), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,71-3,91 (m, 4H), 2,85 (s a, 1H), 1,41-2,42 (m, 11H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,987 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,3 (s); *m/z* = 467 (M+H)⁺.

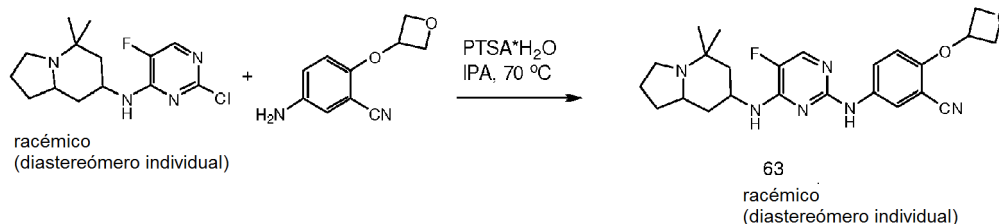
Compuesto 62



Compuesto 62: (>97 % de, 18 mg) tiene un Tr = 6,90 min.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,10-8,11 (d, 1H, J = 2,7Hz), 7,84-7,86 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,75-7,78 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,25-7,28 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,09-7,12 (d, 1H, J = 9Hz), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,71-3,91 (m, 4H), 2,85 (s a, 1H), 1,41-2,42 (m, 11H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,987 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,3 (s); *m/z* = 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 45: Síntesis de 5-(5-Fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo (Compuesto 63)

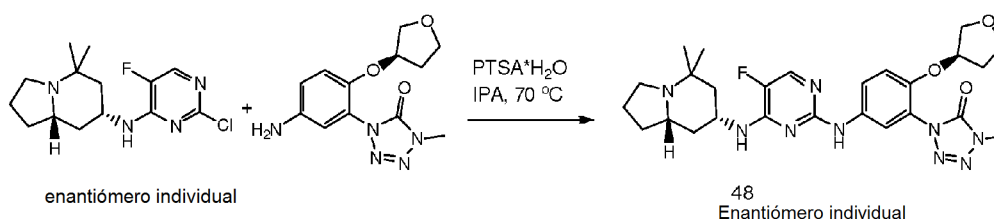


45

Una mezcla de N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (racémica, diastereómero individual; 200 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.), 5-amino-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo (178 mg, 0,937 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (127 mg, 0,669 mmol, 1 equiv.) en IPA (7 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 63) (racémico, enantiómero individual; 163 mg, 54 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,71-7,74 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,74-6,77 (d, 1H, J = 9,3Hz), 5,24-5,39 (p, 1H, J = 6,3Hz), 4,88-4,94 (t, 2H, J = 6Hz), 4,49-4,58 (t, 2H, J = 5,7Hz), 4,15 (s a, 1H), 2,84 (s a, 1H), 1,42-2,42 (m, 9H), 1,06-1,28 (m, 4H), 0,974 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; d₆-DMSO) δ -166,2 (s); m/z = 453 (M+H)⁺.

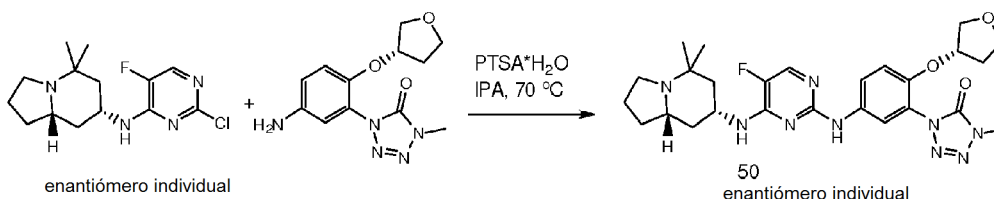
Ejemplo 46: Síntesis de 1-(2-((R)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 48)



Una mezcla de N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (enantiómero individual; 35 mg, 0,116 mmol, 1 equiv.), 1-(2-((R)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-aminofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (45 mg, 0,162 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (22 mg, 0,116 mmol, 1 equiv.) en IPA (1,5 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 1-(2-((R)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 48) (49 mg, 78 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,60-7,63 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,22-7,25 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,14-7,17 (d, 1H, J = 9Hz), 4,94-5,07 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 3,79-3,83 (dd, 1H, J = 4,5Hz, J = 9,9Hz), 3,59-3,69 (m, 6H), 2,84 (s a, 1H), 1,41-2,24 (m, 11H), 1,06-1,22 (m, 4H), 0,813 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; d₆-DMSO) δ -166,6 (s); m/z = 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 47: Síntesis de 1-(2-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 50)

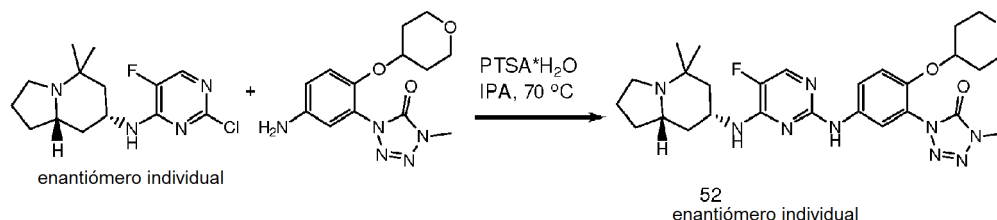


Una mezcla de N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (diastereómero individual, enantiómero individual; 53 mg, 0,178 mmol, 1 equiv.), 1-(2-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-aminofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (69 mg, 0,249 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (34 mg, 0,178 mmol, 1 equiv.) en IPA (2 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 1-(2-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 50) (75 mg, 78 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,9Hz), 7,60-7,63 (dd, 1H, J = 2,1Hz, J = 8,7Hz), 7,22-7,25 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,14-7,17 (d, 1H, J = 9Hz), 4,94-5,07 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 3,78-3,83

(dd, 1H, $J = 4,5\text{Hz}$, $J = 9,9\text{Hz}$), 3,59-3,69 (m, 6H), 2,84 (s a, 1H), 1,41-2,24 (m, 11H), 1,06-1,22 (m, 4H), 0,812(s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,6 (s); $m/z = 540$ (M+H) $^+$.

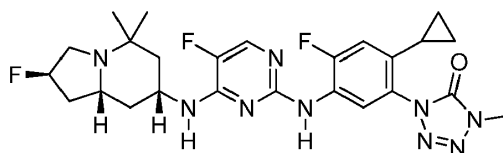
Ejemplo 48: Síntesis de 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 52)



Una mezcla de N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (diastereómero individual, enantiómero individual; 53 mg, 0,178 mmol, 1 equiv.), 1-(5-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (descrita en: documento WO 2011/068898, 73 mg, 0,249 mmol, 1,4 equiv.), y PTSA monohidrato (34 mg, 0,178 mmol, 1 equiv.) en IPA (2 ml) se calentaron a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM: NH_3 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH_3 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 52) (48 mg, 50 %) en forma de un sólido.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H, $J = 3,9\text{Hz}$), 7,57-7,61 (dd, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,22-7,25 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,18-7,21 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$), 4,44-4,57 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 7H), 3,37-3,44 (m, 2H), 2,84 (s a, 1H), 1,42-2,24 (m, 11H), 1,06-1,22 (m, 4H), 0,812 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,7 (s); $m/z = 554$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 49: Síntesis de 1-(5-(4-((2R,7R,8aR)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 64)

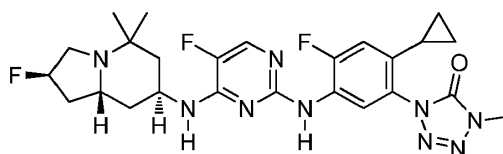


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,18 (dt, $J = 11,9$, 5,7 Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,52 - 3,35 (m, 1H), 2,78 (t, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,71 - 2,52 (m, 1H), 2,33 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,48 (m, 3H), 1,30 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,87 - 0,78 (m, 2H), 0,61 - 0,51 (m, 2H).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -129,42 (s), -167,50 (s), -168,35 - -169,04 (m).

LCMS (m/z): 530,5 (MH $^+$).

Ejemplo 50: Síntesis de 1-(5-(4-((2R,7S,8aR)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 65)

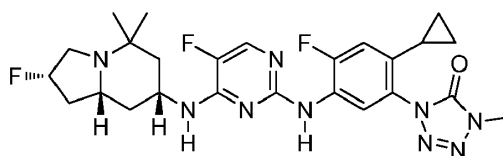


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,30 - 5,04 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55 - 3,37 (m, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,60 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 3H), 1,63 - 1,37 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,87 - 0,79 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -129,67 (s), -167,84 (s), -168,37 - -168,79 (m).

LCMS (m/z): 530,5 (MH $^+$).

Ejemplo 51: Síntesis de 1-(5-(4-((2S,7R,8aR)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 67)

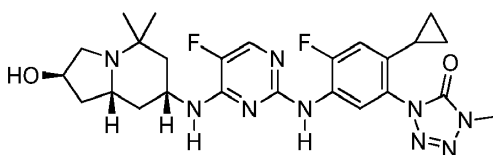


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,23 - 5,00 (m, 1H), 4,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 22,9, 11,3$ Hz, 1H), 2,46 - 2,27 (m, 4H), 1,84 - 1,64 (m, 4H), 1,48 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,26-1,15 (m, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 - 0,78 (m, 2H), 0,59 - 0,53 (m, 2H).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -129,23 (s), -164,71- -165,30 (m), -167,34 (s).

LCMS (m/z): 530,5 (MH^+).

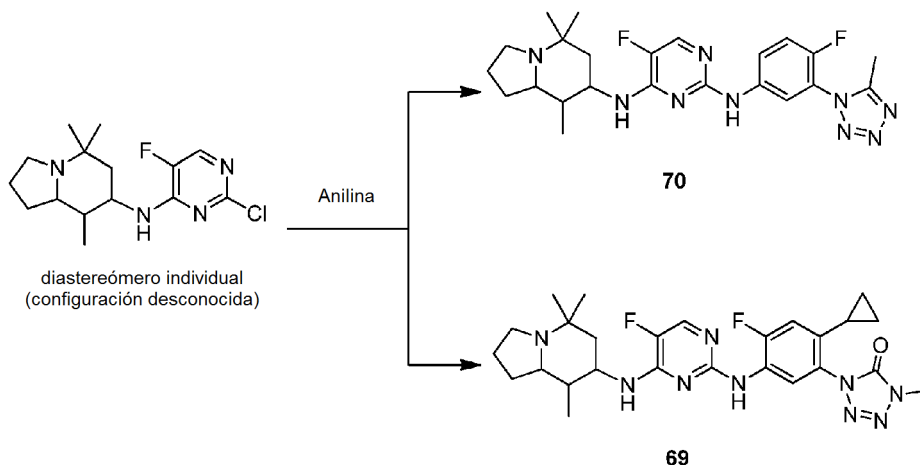
- 10 Ejemplo 52: Síntesis de 1-(5-(4-((2R,7R,8aR)-2-hidroxi-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 68)



- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,41 (dd, $J = 9,9, 6,8$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 16,6, 10,3$ Hz, 1H), 2,32 (dd, $J = 9,8, 4,0$ Hz, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,85 - 1,63 (m, 4H), 1,35 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,01 - 0,88 (m, 3H), 0,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 0,57 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H).

LCMS (m/z): 528,4 (MH^+).

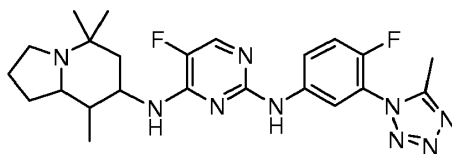
- 20 Ejemplo 53: Síntesis de 5-Fluoro-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuestos 69-70)



- 25 Síntesis de los Compuestos 69 y 70

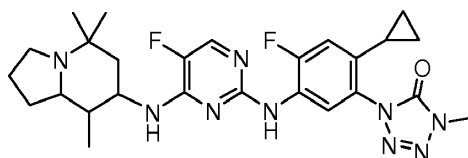
El producto mono- $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ (50,0 mg, 0,159 mmol) se disolvió en 4 ml de alcohol isopropílico en un vial de 2 dram. Se añadieron PTSA-monohidrato (45,3 mg, 0,238 mmol) y la anilina deseada (1,5 equiv.) y el vial se cerró herméticamente. Después del calentamiento a 105 °C usando un bloque de calentamiento de aluminio anodizado, el disolvente se liberó por ebullición quitando el tapón. El producto se aisló por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. El análisis por RMN mostró que el producto aislado es un diastereómero individual de configuración desconocida.

- 35 Síntesis de 5-Fluoro-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 70)



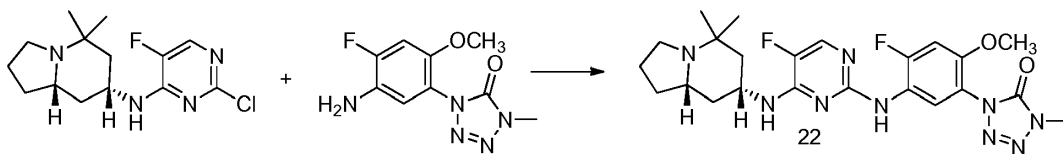
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,05 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,50 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 4H), 2,44 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 20,1 Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,43 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 23,5 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H); MS (ES) 470 (M+H), 468 (M-H).

Síntesis de 1-(5-(5-Fluoro-4-(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 69)



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (s a, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,60 - 2,45 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,24 - 2,03 (m, 4H), 2,05 - 1,66 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 0,56 - 0,46 (m, 2H); MS (ES) 526 (M+H), 524 (M-H).

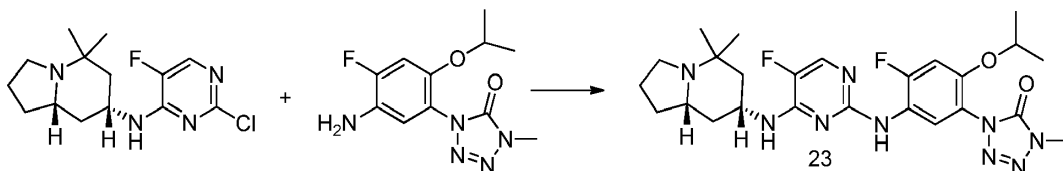
Ejemplo 54: Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetil-octahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 22)



Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (49 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.), 1-(5-amino-4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (59 mg, 0,25 mmol, 1,5 equiv.) y *p*TsOH·H₂O (25 mg, 0,13 mmol, 0,8 equiv.) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 1H), 1,11-0,95 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -115,9 (s), -166,9 (s); *m/z* = 502,1 (M+H)⁺; *m/z* = 500,4 (M-H)⁺.

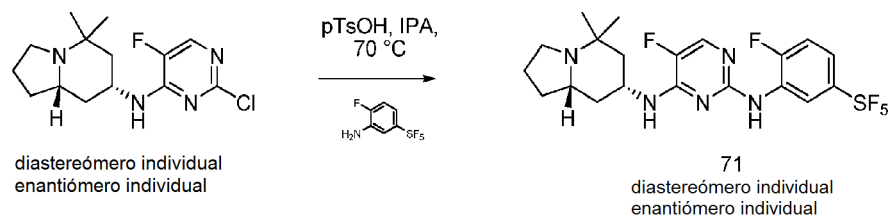
Ejemplo 55: Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetil-octahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 23)



Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (52 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.), 1-(5-amino-4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (94 mg, 0,36 mmol, 2 equiv.) y *p*TsOH·H₂O (27 mg, 0,14 mmol, 0,8 equiv.) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

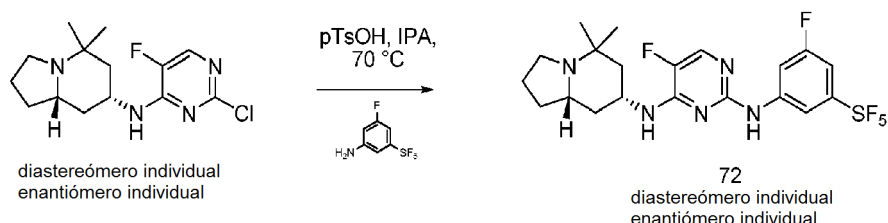
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,38 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,59 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,72-1,52 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,22-1,00 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,05 (s, 3H), 0,78 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -116,2 (s), -167,0 (s); *m/z* = 530,2 (M+H)⁺; *m/z* = 528,5 (M-H)⁺.

Ejemplo 56: Síntesis del Compuesto 71



- 5 ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,76 (s, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,27 (d a, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,42-2,20 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,74-1,48 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,30-1,11 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -165,3 (s), -135,6 (s), -135,1 (s), -116,7 (s), -112,5 (m); *m/z* = 500,25 (M+H)⁺; *rt* = 4,13 min (Condiciones de HPLC Protocolo 1).

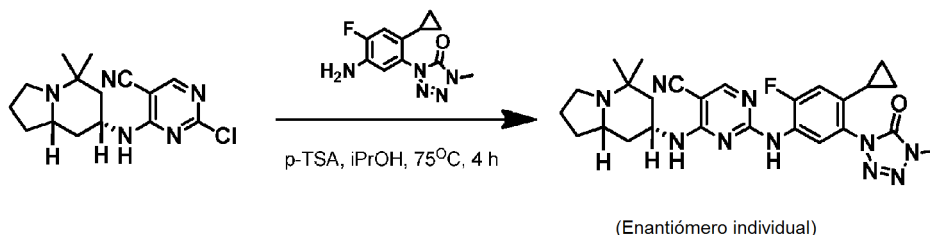
10 Ejemplo 57: Síntesis del Compuesto 72



- 15 ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,43 (d a, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,70-1,44 (m, 4H), 1,30-1,15 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -164,3 (s), -136,7 (s), -136,1 (s), -113,7 (m), -109,5 (s); *m/z* = 500,37 (M+H)⁺; *rt* = 4,57 min (Condiciones de HPLC Protocolo 1).

Ejemplo 58: Síntesis del Compuesto 76

- 20 Síntesis de 4-(*R,S*)-Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino) pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 76):

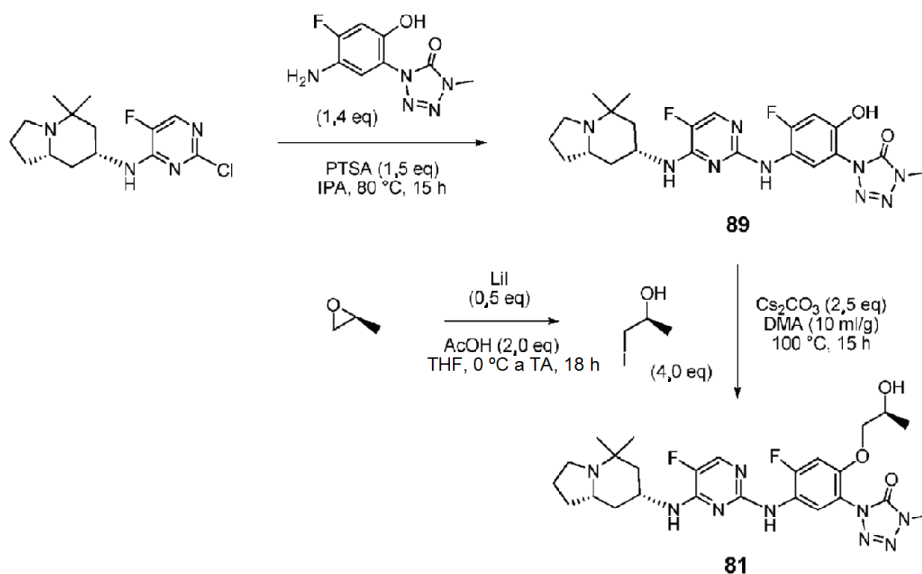


- 25 A una solución de (*R,S*)-2-cloro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)piridimin-5-carbonitrilo (Ejemplo 7; 0,300 g, 1,0 mmol) en iPrOH (25 ml), se le añadieron 1-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5-ona (0,34 g, 1,4 mmol) y p-TSA (0,20 g, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 4 h. El análisis por LCMS indicó la finalización de la reacción. La eliminación de los volátiles y la purificación del producto en bruto por cromatografía en columna dio el producto deseado en forma de la sal del ácido p-tolueno sulfónico. La sal se disolvió en 50 ml de EtOAc y se repartió con una solución ac. 2 N de NaOH. Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación de los disolventes al vacío dio el producto deseado con un rendimiento del 78 % (0,40 g).

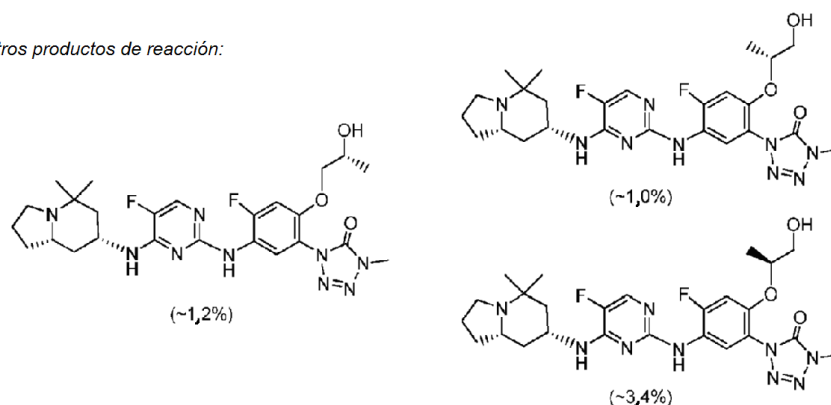
- 35 ¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ: 9,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,50-1,68 (m, 4H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,07-1,22 (m, 5H), 1,01 (s, 3H), 0,82-0,86 (m, 2H), 0,63-0,67 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 519 (MH⁺).

Ejemplo 59: Síntesis de 1-(2-((*S*)-2-hidroxiopropoxi)-5-(4-((*7R,8aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 81)

40



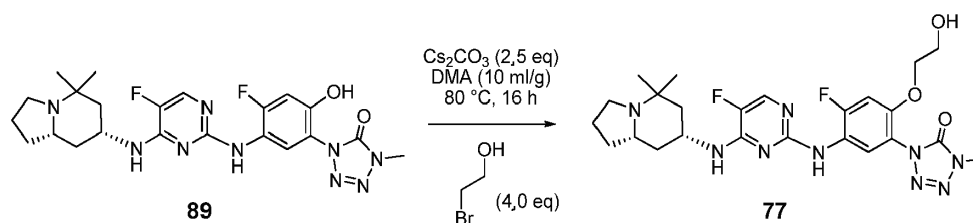
otros productos de reacción:



Se preparó 1-(5-amino-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona de acuerdo con el Ejemplo 29 anterior. Se conjugaron N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina y 1-(5-amino-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona para formar el fenol (compuesto 89). El fenol (4,61 g, 9,45 mmol), (S)-1-yodopropan-2-ol (7,02 g, 37,7 mmol) (sintetizado de acuerdo con la publicación de solicitud de Estados Unidos N.º 2005/0054701) y Cs₂CO₃ (7,68 g, 23,6 mmol) se pusieron en un recipiente de reacción. Se añadió DMA (dimetilacetamida) (50 ml) y el recipiente se cerró herméticamente. La suspensión de color gris pálido se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 15 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se analizó por TLC y HPLC para verificar la finalización. El DMA se eliminó por destilación y se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción en bruto. La mezcla de reacción en bruto se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y EtOAc (1 x 100 ml), se filtró a través de Na₂SO₄ y los disolventes se evaporaron a presión reducida para producir 6,6 gramos de producto en bruto. El producto en bruto se disolvió de nuevo en DCM y se absorbió sobre gel de sílice. La purificación adicional se realizó con una columna CombiFlash Gold (sílice esférica, 220 gramos) eluyendo con DCM y MeOH (NH₃ 2 M) (gradiente del 0 % al 6 %). Las fracciones limpias se combinaron para producir 3,04 gramos (59 %, sólido de color blanquecino) del compuesto 81. El análisis por HPLC de fase inversa y la ¹H RMN indicaron un producto sustancialmente puro. El análisis por SFC quiral (método de 12 min) mostró que el producto también contenía ~1,2 % del otro diastereómero y dos regioisómeros diastereoméricos (~1,0 % y ~3,4 %).

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 1,94 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,78 - 1,47 (m, 4H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,30 - 1,09 (m, 2H), 1,09 - 0,99 (m, 6H), 0,77 (s, 3H); MS (ES) m/z 546 (M+H)⁺.

Ejemplo 60: Síntesis de 1-(2-(2-hidroxietoxi)-5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 77)

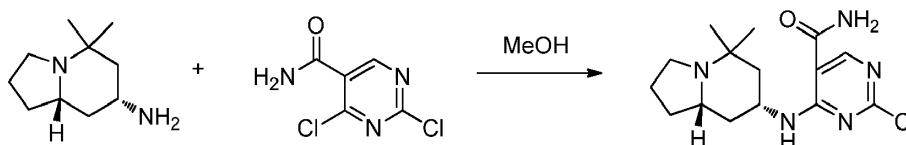


El fenol (compuesto 89) (9,90 g, 20,3 mmol), 2-bromoetanol (10,2 g, 81,2 mmol) y Cs_2CO_3 (16,5 g, 50,7 mmol) se pusieron en un recipiente de presión. Se añadió DMA (dimetilacetamida) (100 ml) y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Después, la reacción se analizó por TLC y HPLC para verificar la finalización. El DMA se eliminó por destilación, se añadió agua (150 ml) y la mezcla de reacción en bruto se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de Na_2SO_4 y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó adicionalmente usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice regular, 330 gramos) y se eluyó con DCM y MeOH (NH_3 2 M) (gradiente del 0 % al 6 %). Las fracciones limpias se combinaron para producir 6,40 gramos (59 %) del compuesto 77 en forma de un sólido de color blanquecino. También se combinaron fracciones ligeramente menos puras para producir 3,35 gramos más (31 %) del producto.

^1H RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,03 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,97 (dd, $J = 7,8, 4,0$ Hz, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 5H), 3,34 (m, 1H), 2,80 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,92 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,68 (dd, $J = 11,1, 6,6$ Hz, 1H), 1,62 - 1,45 (m, 3H), 1,37 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,27 - 1,05 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); ^{19}F RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -116,5, -166,8; MS (ES) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

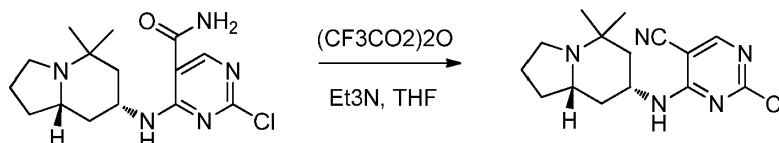
Ejemplo 61: Síntesis del Compuesto 80

Preparación de (7R,8aS)-N-(5-aminocarbonil-2-cloropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina



Una mezcla de (7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (1,25 g) y 5-aminocarbonil-2,4-dicloropirimidina (2,14 g, 1,5 equiv.) en iPrOH (50 ml) se agitó a -10 °C a ta durante 3 d. El sólido se retiró por filtración y se lavó con metanol (3 x 10 ml). El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía CombiFlash sobre gel de sílice (NH_3 2 N en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0 - 30$ %) para dar el producto deseado (1,3 g, 54 % en 3 etapas). $m/z = 324,11$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

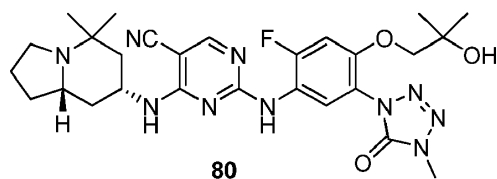
Preparación de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-cianopirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina



A una mezcla de (7R,8aS)-N-(5-aminocarbonil-2-cloropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (1,3 g) y trietilamina (1,72 ml) en THF (50 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,33 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 2 h, la reacción se interrumpió con hielo (150 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 150 ml). Las capas orgánicas se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía CombiFlash sobre gel de sílice (NH_3 2 N en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0-20$ %) para dar el producto deseado (1,1 g, 89 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,39 (c, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,94-1,62 (m, 5H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,06 (s, 3H); $m/z = 306,06$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

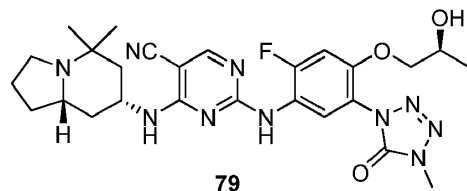
Síntesis de 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 80)



Una mezcla de 1-(5-amino-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (305 mg), (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-cianopirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (262 mg), y ácido bencenosulfónico (160 mg) en IPA (2 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía CombiFlash (NH₃ 2 N en MeOH/CH₂Cl₂ = 0-30 %) para dar el producto deseado (386 mg, 80 %).

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,32 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,57 (s, 1H), 3,96 (a, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,82-1,42 (m, 6H), 1,22 - 1,01 (m, 5H), 0,67 (s a, 3H); *m/z* = 567,10 (M+H)⁺.

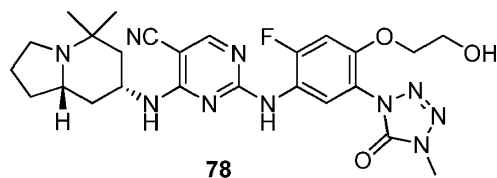
Ejemplo 62: Síntesis de 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-((S)-2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 79)



Una mezcla de 1-(5-amino-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (210 mg), (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-cianopirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (220 mg), y ácido bencenosulfónico (200 mg) en IPA (2 ml) se calentaron a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía CombiFlash (NH₃ 2 N en MeOH/CH₂Cl₂ = 0 - 30 %) para dar el compuesto 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-cianopirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (540 mg con parte de ácido bencenosulfónico). *m/z* = 495,08 (M+H)⁺.

Una mezcla de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-cianopirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (600 mg), (S)-1-yodopropan-2-ol (1,13 g) y carbonato de cesio (1,19 g) en DMA (5 ml) se calentaron a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y se purificó por cromatografía CombiFlash (NH₃ 2 N en MeOH/CH₂Cl₂ = 0 - 30 %) para dar el compuesto 79 (400 mg, 78 %). ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,32 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,74 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 3,90 - 3,81 (m, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,82-1,42 (m, 6H), 1,18 - 1,01 (m, 5H), 0,68 (s a, 3H); *m/z* = 553,06 (M+H)⁺.

Ejemplo 63: Síntesis de 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 78)

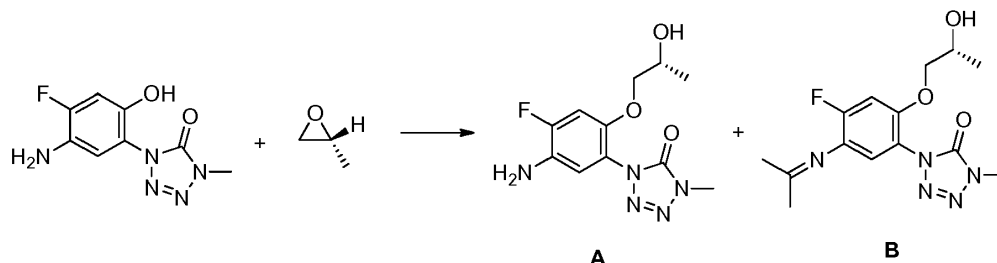


Una mezcla de 1-(5-amino-2-(2-(terc-butildimetilsilil)oxietoxi)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (200 mg), (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-cianopirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (120 mg), y ácido bencenosulfónico (120 mg) en IPA (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía CombiFlash (NH₃ 2 N en MeOH/CH₂Cl₂ = 0-20 %) para dar el producto deseado con ácido bencenosulfónico. La solución en metanol de la sal se pasó a través de una columna de resina de intercambio iónico para retirar el ácido para dar la base libre del compuesto 78 (120 mg, 57 %).

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,33 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,71 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 4,05 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,01 (a, 1H), 3,58 (m, 5H), 2,78 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,79-1,42 (m, 6H), 1,16 - 1,08 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,69 (s a, 3H); *m/z* = 539,11 (M+H)⁺.

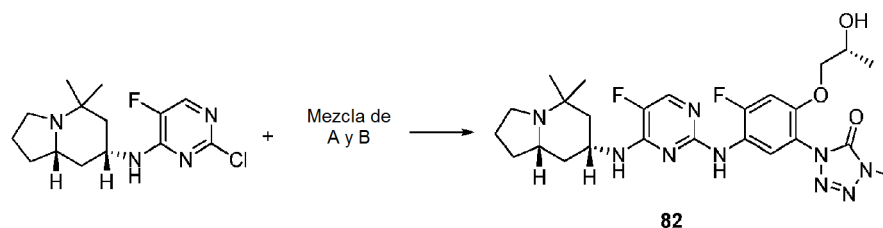
Ejemplo 64: Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 82)

Método 1:



Una mezcla de anilino-fenol (300 mg, 1,33 mmol, 1 equiv.), óxido de (R)-propileno (387 mg, 6,66 mmol, 5,0 equiv.), K_2CO_3 (221 mg, 1,60 mmol, 1,2 equiv.) y nBu_4NBr (43 mg, 0,13 mmol, 0,1 equiv.) en 6 ml de acetona se calentó en un recipiente sellado a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con EtOAc (~50 ml). El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (1:4) como eluyente para dar 280 mg (R = 74 %) de producto A y B (~3:1). Esta mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

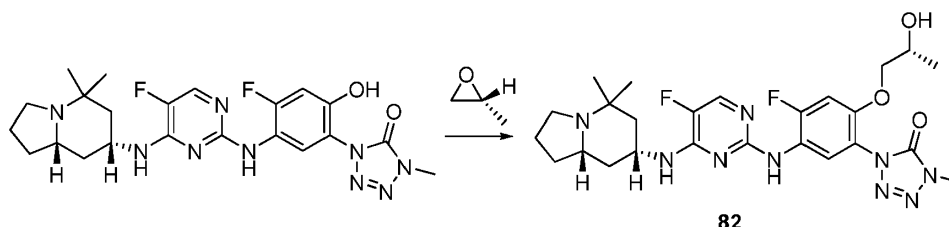
1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) de mezcla: δ 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H, compuesto B), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H, compuesto A), 6,80 (d, J = 11,1 Hz, 1H, compuesto B), 6,77 (d, J = 12,0 Hz, 1H, compuesto A), 4,12-4,05 (m, 3H, compuesto A), 3,85-3,70 (m, 3H, compuesto B), 3,71 (s, 3H, compuesto B), 3,70 (s, 3H, compuesto A), 2,24 (s, 3H, compuesto B), 2,18 (s, 3H, compuesto B), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H, compuesto B), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H, compuesto A); m/z = 283,93 ($M+H$) $^+$.



Una mezcla de A y B anteriores (98 mg, 0,35 mmol, 1,3 equiv.), producto mono-SNAr (80 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (6 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.), ($\pm$)BINAP (34 mg, 0,05 mmol, 0,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (264 mg, 0,81 mmol, 3 equiv.) en 2 ml de dioxano se sometió a microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto 82.

1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,80 (td, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 2,26-2,16 (m, 3H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 4H), 1,37 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,75 (s, 3H); ^{19}F RMN ($DMSO-d_6$, 282 MHz): δ -116,18 (s), -166,94 (s); m/z = 546,05 ($M+H$) $^+$.

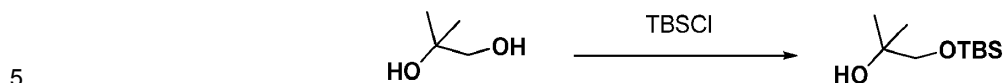
Método 2:



Una mezcla del fenol de partida (1,8 g, 3,69 mmol, 1 equiv.), óxido de (R)-propileno (1,1 ml, 14,77 mmol, 4,0 equiv.), K_2CO_3 (1,0 g, 7,38 mmol, 2,0 equiv.) y nBu_4NBr (0,12 g, 0,37 mmol, 0,1 equiv.) en 15 ml de acetona se calentó en un recipiente sellado a 70 °C durante 4 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con EtOAc (~100 ml). El filtrado se lavó con salmuera y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/ NH_3 2 N en MeOH (95:5) como eluyente para dar 1,4 g (R = 71 %) del compuesto 82.

Ejemplo 65: Síntesis del Compuesto 86

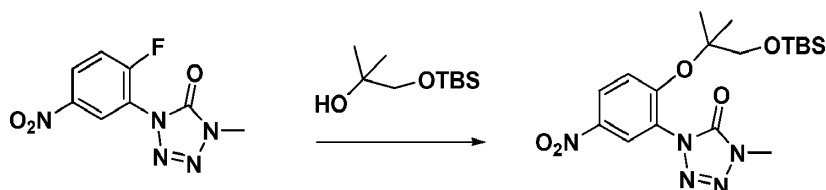
Preparación de 1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ol



Se enfrió 2-metilpropano-1,2-diol (1,08 g, 12,0 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (40 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C. Se añadieron secuencialmente TEA (2,50 ml, 18,0 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (75,0 mg, 0,600 mmol, 0,05 equiv.), y TBSCl (2,00 g, 13,2 mmol, 1,1 equiv.), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se confirmó la conversión completa del reactante en el producto por TLC eluida con EtOAc y se visualizó con KMnO₄. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x, y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ol (2,05 g, 84 %) en forma de un aceite de color pardo claro que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 3,46 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,920 (s, 9H), 0,0710 (s, 6H).

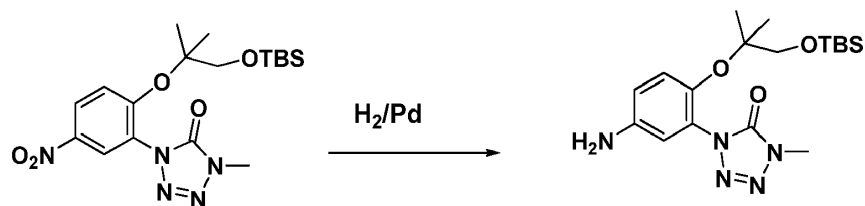
Preparación de 1-(2-(1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ilo)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona



Se enfrió 1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ol (1,80 g, 8,81 mmol, 1,10 equiv.) en THF (30 ml) en un gas argón, a -78 °C. Se añadió en una porción terc-butoxido potásico (1,165 g, 9,61 mmol, 1,20 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C. Después, se añadió lentamente una solución de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2011068898, que se incorpora en el presente documento por referencia; 1,915 g, 8,00 mmol, 1,00 equiv.) en THF (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con heptano:EtOAc = 100:0 con respecto a EtOAc al 30 % usando aumentos de EtOAc al 10 % para proporcionar 1-(2-(1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ilo)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (2,28 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,44-8,53 (m, 2H), 7,54-7,57 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,23 (s, 6H), 0,770 (s, 9H), 0,00300 (s, 6H); *m/z* = 424 (M+H)⁺.

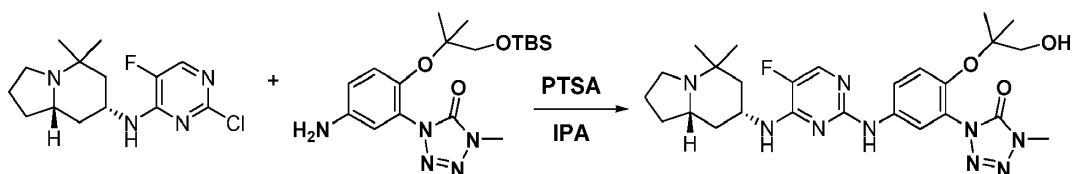
Preparación de 1-(5-amino-2-(1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona



Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(2-(1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ilo)-5-nitrofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (2,54 g, 6,00 mmol), EtOH (60 ml), y Pd al 10 %/C (50 % en agua, tipo Degussa E101; 510 mg, 20 % en peso del compuesto nitro de partida). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de caucho, se desgasificó y se llenó de nuevo con H₂ (3 x) a partir de globo lleno de H₂. La reacción se agitó durante 4 h usando un globo lleno de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y el lecho de celite se aclaró con EtOAc/MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 1-(5-amino-2-(1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (2,26 g, 96 %) en forma de un sólido de color pardo claro que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 6,97-7,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,64-6,68 (m, 1H), 5,04 (s a, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,17 (s, 6H), 0,803 (s, 9H), 0,00300 (s, 6H); *m/z* = 394 (M+H)⁺.

Preparación de 1-(2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)-5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 86)

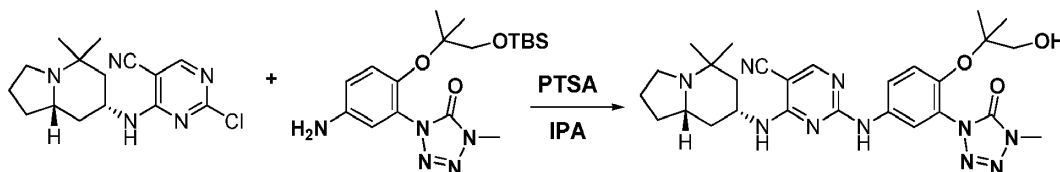


86

Una mezcla de clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-amina (775 mg, 2,31 mmol, 1,00 equiv.), 1-(5-amino-2-(1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (1,00 g, 2,54 mmol, 1,10 equiv.), y PTSA monohidrato (880 mg, 4,62 mmol, 2,00 equiv.) en IPA (80 ml) se calentó a reflujo durante 3 d según se controló por LCMS. Después del primer día, por la mañana, el análisis por LCMS indicó una relación de producto protegido por OTBS:producto = 1,5:1. Por lo tanto, se añadió más cantidad de PTSA monohidrato (220 mg, 1,16 mmol, 0,50 equiv.) y el reflujo se continuó. La reacción se comprobó por LCMS por la mañana, lo que indicó una relación de producto protegido por OTBS:producto = 1:1,2. Por lo tanto, se añadió más cantidad de PTSA monohidrato (220 mg, 1,16 mmol, 0,50 equiv.) y el reflujo se continuó. El segundo día, por la mañana, el análisis por LCMS indicó una relación de producto protegido por OTBS:producto = 1:6,5. Por lo tanto, se añadió más cantidad de PTSA monohidrato (220 mg, 1,16 mmol, 0,50 equiv.) y el reflujo se continuó. La reacción se comprobó por LCMS por la mañana, lo que indicó una relación de producto protegido por OTBS:producto = 1:9. Por lo tanto, se añadió más cantidad de PTSA monohidrato (220 mg, 1,16 mmol, 0,50 equiv.) y el reflujo se continuó. El tercer día, el análisis por CLEM indicó que la reacción estaba completa. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad. El residuo se recogió en agua, EtOAc, y NaOH acuoso 1 N. Las capas acuosas y orgánicas se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 94:6 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 1-(2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)-5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (compuesto 86) (870 mg, 70 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,09-7,12 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 0,803-2,26 (m, 22H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,7 (s); *m/z* = 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 66: Preparación de 4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-2-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)-3-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 83)



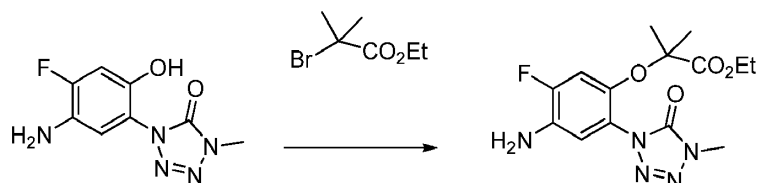
83

Una mezcla de clorhidrato de 4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-2-cloropirimidin-5-carbonitrilo (200 mg, 584 μmol, 1,00 equiv.), 1-(5-amino-2-(1-(terc-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (255 mg, 0,643 mmol, 1,10 equiv.), y PTSA monohidrato (225 mg, 1,17 mmol, 2,00 equiv.) en IPA (20 ml) se calentó a 70 °C durante una noche. Después del primer día, por la mañana, el análisis por LCMS indicó una relación de producto protegido por OTBS:producto = 3:1. Por lo tanto, se añadió más cantidad de PTSA monohidrato (56 mg, 0,292 mmol, 0,50 equiv.) y la temperatura se elevó a reflujo. La reacción se comprobó por LCMS por la mañana, lo que indicó una relación de producto protegido por OTBS:producto = 1,5:1. Por lo tanto, se añadió más cantidad de PTSA monohidrato (56 mg, 0,292 mmol, 0,50 equiv.) y el reflujo se continuó. El segundo día, por la mañana, el análisis por LCMS indicó una relación de producto protegido por OTBS:producto = 1:4,5. Por lo tanto, se añadió más cantidad de PTSA monohidrato (112 mg, 0,585 mmol, 1,00 equiv.) y el reflujo se continuó. La reacción se comprobó por LCMS por la tarde, lo que indicó una relación de producto protegido por OTBS:producto = 1:8. Por lo tanto, se añadió más cantidad de PTSA monohidrato (56 mg, 0,292 mmol, 0,50 equiv.) y el reflujo se continuó. El tercer día, el análisis por CLEM indicó que la reacción estaba completa. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad. El residuo se recogió en agua, EtOAc, y NaOH acuoso 1 N. Las capas acuosas y orgánicas se repartieron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 94:6 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizina-7-ilamino)-2-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)-3-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (compuesto 83) (252 mg, 79 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16-7,19 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 0,760-2,26 (m, 22H); *m/z* = 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 67: Síntesis del Compuesto 84

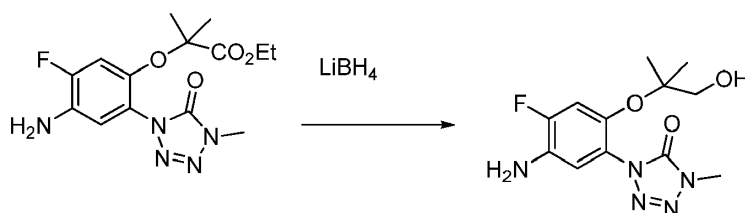
Preparación de 2-(4-amino-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo



Una mezcla de 1-(5-amino-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (5,00 g, 22,2 mmol, 1,00 equiv.), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (6,50 g, 4,94 ml, 33,3 mmol, 1,50 equiv.), K_2CO_3 (6,15 g, 44,4 mmol, 2,00 equiv.), y bromuro de tetra-n-butilamonio (716 mg, 2,22 mmol, 0,10 equiv.) en acetona (220 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto en bruto se recogió en exceso de agua y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:MeOH = 100:0 a MeOH al 98 % usando aumentos de MeOH al 1 % para proporcionar 2-(4-amino-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (5,60 g, 74 %) en forma de un aceite de color pardo transparente.

1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 6,81-6,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,76-6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,26 (s a, 2H), 4,11-4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,16-1,21 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -128,5 (q); m/z = 340 ($M+H$) $^+$.

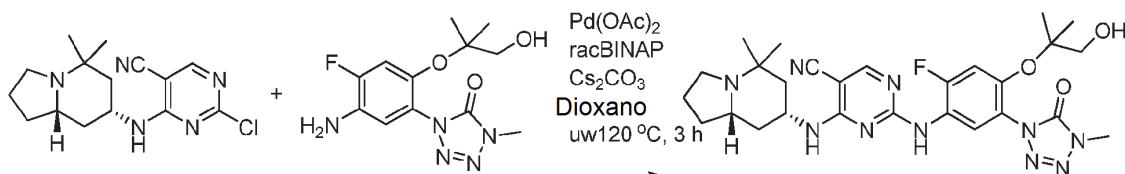
Preparación de 1-(5-amino-4-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona



Una solución de 2-(4-amino-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (5,60 g, 16,5 mmol, 1,00 equiv.) en Et_2O (155 ml) en una atmósfera de argón se enfrió a 0 °C. La solución enfriada con hielo se cargó con borohidruro de litio (791 mg, 36,3 mmol, 2,20 equiv.) seguido de MeOH (1,540 ml), que dio como resultado la formación de un precipitado de flujo libre. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después el baño de hielo se eliminó, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A temperatura ambiente, la reacción se interrumpió lentamente con NaOH acuoso 1 N (100 ml, 100 mmol, 6,00 equiv.), que disolvió el precipitado de flujo libre. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM 2x. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar 1-(5-amino-4-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (4,60 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional.

1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 7,05-7,11 (dd, J = 3,9 Hz, 12,6 Hz, 1H), 6,73-6,77 (d, J = 3,9 Hz, 9,3 Hz, 1H), 5,20 (s a, 2H), 4,81 (s a, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 0,965 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -129,1 (q); m/z = 298 ($M+H$) $^+$.

Preparación de 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 84)



84

En un vial para microondas, se añadió clorhidrato de 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-cloropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 0,292 mmol, 1,00 equiv.), 1-(5-amino-4-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (130 mg, 0,438 mmol, 1,50 equiv.), rac-BINAP (37 mg, 0,0584 mmol, 0,200

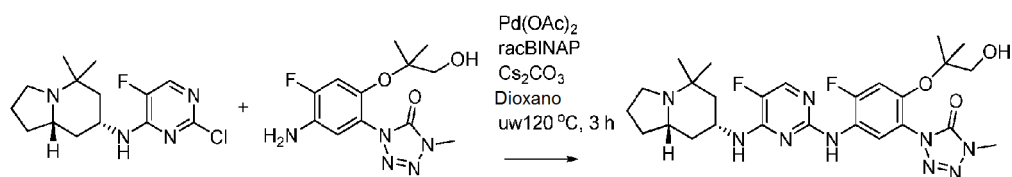
equiv.), Cs₂CO₃ (286 mg, 0,877 mmol, 3,00 equiv.), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,0292 mmol, 0,100 equiv.), y dioxano (3 ml). El vial para microondas se tapó y se sonicó al vacío durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró usando una capa de celite y se aclaró con dioxano, y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 95:5 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para proporcionar 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (compuesto 84) (65 mg, 39 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ 9,32 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,66-7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,25-7,29 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 0,692-2,21 (m, 22H); ¹⁹F RMN (282 MHz; d₆-DMSO) δ -113,6 (s); m/z = 567 (M+H)⁺.

La estructura del Compuesto 84 se confirmó por cristalografía de rayos X:

Fórmula empírica	C ₂₈ H ₃₉ FN ₁₀ O ₄
Peso de la fórmula	598,69
Temperatura/K	100
Sistema cristalino	triclinico
Grupo de espacio	P1
a/Å	8,0280(2)
b/Å	14,2688(3)
c/Å	14,6295(3)
α/°	62,0220(10)
β/°	88,8670(10)
γ/°	84,1180(10)
Volumen/Å ³	1471,40(6)
Z	2
ρ _{calc} /mg/mm ³	1,351
m/mm ⁻¹	0,814
F(000)	636,0
Tamaño de cristal/mm ³	0,229 x 0,145 x 0,13
Intervalo 2θ para la recogida de datos	6,84 a 133,32°
Intervalos de índice	-9 ≤ h ≤ 9, -16 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones recogidas	39690
Reflexiones independientes	9819[R(int) = 0,0366]
Datos/restricciones/parámetros	9819/3/791
Bondad de ajuste en F ²	1,027
Índices R finales [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0,0380, wR ₂ = 0,0982
Índices R finales [todos los datos]	R ₁ = 0,0405, wR ₂ = 0,1008
Mayor dif. de pico/orificio/e Å ⁻³	0,89/-0,29
Parámetro de Flack	-0,04(13)

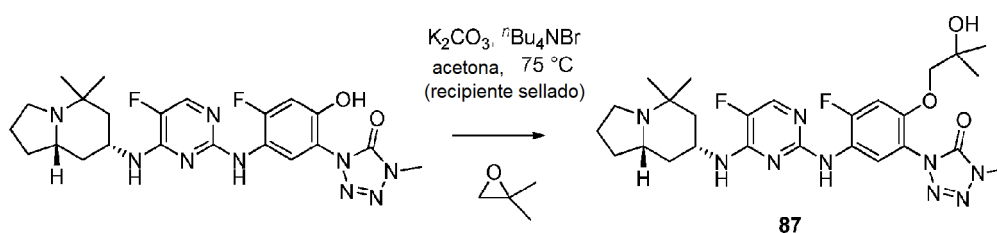
- 15 Ejemplo 68: Síntesis de 1-(2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)-5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 85)



En un vial para microondas, se añadió clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (100 mg, 0,298 mmol, 1,00 equiv.), 1-(5-amino-4-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (133 mg, 0,447 mmol, 1,50 equiv.), rac-BINAP (38 mg, 0,0597 mmol, 0,200 equiv.), Cs₂CO₃ (292 mg, 0,895 mmol, 3,00 equiv.), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,0298 mmol, 0,100 equiv.), y dioxano (3 ml). El vial para microondas se tapó y se sonicó al vacío durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró usando una capa de celite y se aclaró con dioxano, y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 95:5 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para proporcionar 1-(2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (compuesto 85) (85 mg, 51 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 7,94-7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,81-7,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,31-7,35 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 4,91-4,95 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 0,767-2,21 (m, 22H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -117,8 (s), -166,4 (s); *m/z* = 560 (M+H)⁺.

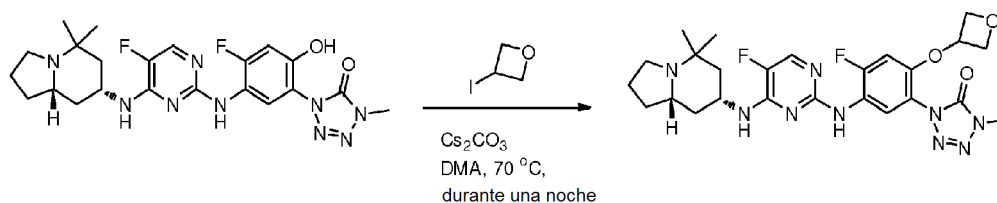
Ejemplo 69: Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 87)



En un recipiente se pesaron el compuesto 89 (10,2 g, 20,9 mmol), K₂CO₃ (3,5 g, 25,1 mmol) y bromuro de tetra-butilamonio (674 mg, 2,09 mmol). Después, se añadieron acetona (100 ml) y después óxido de isobutileno (5,6 ml, 62,8 mmol) y el recipiente se selló. Después, la mezcla se calentó a una temperatura de baño de 78 °C durante 5 días. La mezcla se dejó enfriar, después se filtró, y la torta de filtro se lavó con acetona (2 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/NH₃ 2 M en MeOH (1:0 a 9:1 en aumentos de NH₃ 0,02 2 M en MeOH) para dar el compuesto 87 (8,0 g, 68 %) en forma de un sólido. La cromatografía de fluidos supercríticos usando una fase estacionaria quiral indicó que el material del producto contenía ~1,2 % de una impureza, que puede corresponder a un producto regio-isomérico que surge a partir de la apertura de anillos del epóxido en el extremo más obstaculizado. Además, se obtuvieron a partir de la columna fracciones que contenían el producto deseado (~2 g).

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO): δ 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,03-4,90 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,38 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,24-1,11 (m, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,75 (s, 3H); ¹⁹F RMN (287 MHz; *d*₆-DMSO): δ -166,9 (d), -116,2 (s); *m/z* = 560,15 [M+H]⁺.

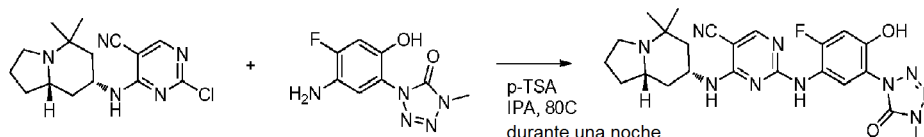
Ejemplo 70: Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 88)



Una mezcla de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (900 mg, 1,85 mmol, 1 equiv.), 3-yodooxetano (1,02 g, 5,54 mmol, 3 equiv.), y Cs₂CO₃ (665 mg, 2,03 mmol, 1,1 equiv.) en DMA se calentó a 70 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con exceso de agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 3x. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH₃ 2 M/MeOH = 100:0 a 95:5 usando aumentos de NH₃ 2 M al 1 %/MeOH para dar el compuesto 88 en forma de un sólido.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 7,90-7,93 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,78-7,79 (d, 1H, $J = 3,9\text{Hz}$), 7,19-7,21 (s, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,95-6,99 (s, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 5,28-5,36 (p, 1H, $J = 5,7\text{Hz}$), 4,83-4,88 (m, 2H), 4,39-4,43 (m, 2H), 3,91-4,09 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,75-2,99 (m, 1H), 0,974-2,25 (m, 13H), 0,750 (s a, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -115,8 (t), -166,8 (s); $m/z = 544$ (M+H) $^+$.

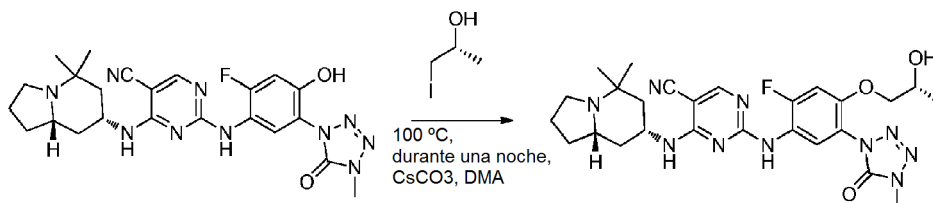
Ejemplo 71: Síntesis de 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)-2-fluoro-4-hidroxil-fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



A una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-cianopirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (150 mg, 1,0 equiv.) en alcohol isopropílico (2,45 ml, 0,2 M), se le añadió 5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)-2-fluoro-4-hidroxil-fenilamina (144 mg, 1,3 equiv.), seguido de ácido p-toluenosulfónico (112 mg, 1,2 equiv.), y se calentó a 80°C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción indicada por LC/MS, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía Combiflash (NH_3 2 N en MeOH/EtOAc = 0 - 20 %), rendimiento de 160 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,24 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,5 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,33 s a, 1H), 6,87 (d, $J=11,7\text{Hz}$, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,82 (s a, 1H), 1,96 - 1,67 (m, 8H), 1,13 (m, 6H), 0,76 (m, 2H); $m/z = 495,01$ (M+H) $^+$.

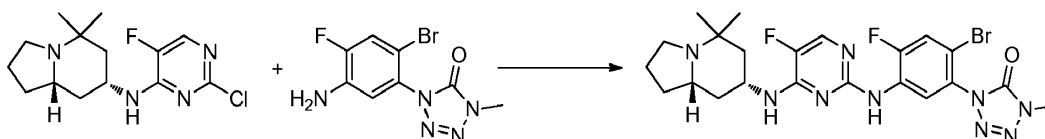
Síntesis de 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-((R)-2-hidroxipropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 90)



Se añadió 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)-2-fluoro-4-hidroxil-fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (467 mg, 1,0 equiv.) a N,N-dimetilacetamida (4,7 ml, 0,2 M), seguido de Cs_2CO_3 (922 mg, 3,0 equiv.) y 3-yodo-2-(R)-propanol (0,88 g, 5,0 equiv.) y se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con acetato de etilo (10 ml) y se trató con NaHCO_3 saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), y se secó con Na_2SO_4 . El sólido se retiró por filtración, y la solución orgánica se concentró a presión reducida. Se añadieron 5 ml de acetato de etilo al residuo, se añadió gel de sílice para formar una pasta espesa, y se concentró a presión reducida. Esta mezcla de gel de sílice se cargó sobre la cromatografía Combiflash y el producto se eluyó usando NH_3 2 N en gradiente de MeOH (0-20 %)/acetato de etilo (100 %-80 %) para producir 124 mg del producto en forma de un sólido de color beige claro.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,3 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4,75 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 3,97-3,8 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,83-1,4 (m, 8H), 1,22-1,07 (m, 2H), 1,03 (m, 6H), 1,0 (s a, 1H); $m/z = 553,04$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 72: Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 91)

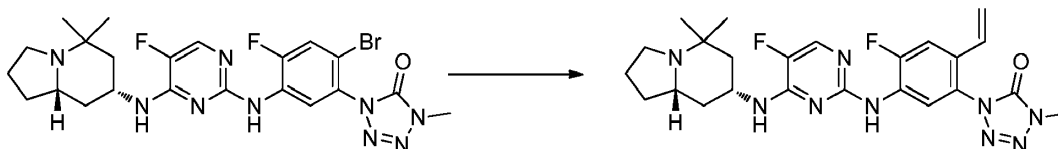


Se pesaron (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (1,4525 g, 4,86 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1,7288 g, 9,09 mmol) y se añadieron a un tubo de reacción grande que contenía 1-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (2,10 g, 7,29 mmol). Se añadieron 42 ml de alcohol isopropílico, y el tubo se cerró herméticamente y se calentó durante una noche a 110 °C. La reacción se basificó con

bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La solución de producto se filtró, se concentró sobre un lecho de sílice, y se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío para dar 1,4063 g del compuesto del título (rendimiento del 53 %).

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,27-2,10 (m, 2H), 1,93 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,74 - 1,49 (m, 4H), 1,41 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,12 - 0,94 (m, 4H), 0,76 (s, 3H) *m/z* = 550/552 (bromo) (*M*+H)⁺.

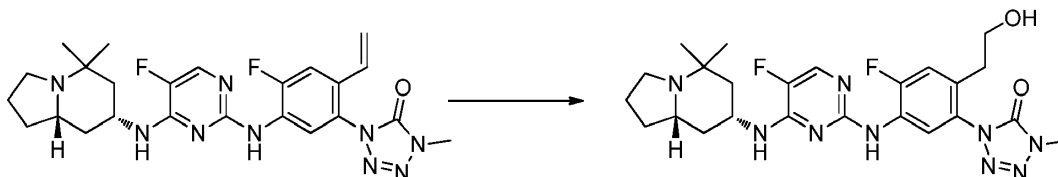
Ejemplo 73: Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-vinilfenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 92)



Se pesó 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (301,9 mg, 0,55 mmol) y se añadió a un tubo de reacción con una barra de agitación magnética. Se disolvió en 24 ml de una solución de dimetoxietano, etanol, y agua en una relación de 7:3:2, respectivamente. Se pesó carbonato sódico (174,6 mg, 1,65 mmol), y después se añadió pinacol éster del ácido vinilborónico (0,205 ml, 1,21 mmol). La solución se sometió a aspersion de nitrógeno sub-superficial vigorosa. Se pesó y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (17,3 mg, 0,025 mmol), el tubo se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se calentó durante una noche a 110 °C. Después, la solución de reacción se combinó con una realización de reacción pico de 0,162 mmol en las mismas condiciones. Ésta se concentró directamente sobre sílice, y se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío para dar 256,0 mg del compuesto del título (total del 72 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 17,4, 11,0 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,25 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,86-1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,47 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). *m/z* = 498 (*M*+H)⁺.

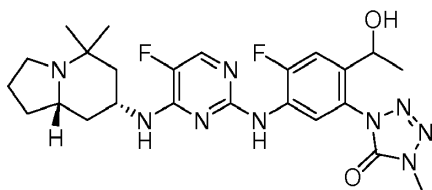
Ejemplo 74: Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 93)



Se secó directamente el material de partida 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona en el matraz de reacción y se ponderó por la diferencia (78,0 mg, 0,16 mmol). Se añadieron 2 ml de THF y la solución se enfrió a 0 °C con agitación. Se añadió BH₃·THF (solución 1,0 M en THF) (0,63 ml, 0,63 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió NaOH acuoso 1,0 M (0,73 ml, 0,73 mmol) seguido de peróxido de hidrógeno al 30 % en peso (0,73 ml, 7,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La solución de producto se filtró, se concentró sobre un lecho de sílice, y se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío para dar 19,0 mg del compuesto del título (rendimiento del 23 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 3,1, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 11,9, 1,7 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 4,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,23 - 3,93 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,20 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 4H), 1,39-1,34 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,82 - 0,75 (m, 1H). *m/z* = 516 (*M*+H)⁺.

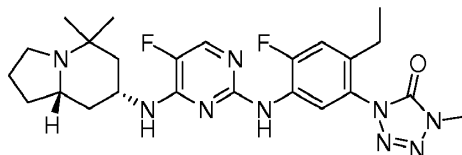
Ejemplo 75: Preparación de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(1-hidroxietil)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 94)



Se aislaron 5,8 mg del compuesto del título (una mezcla 1:1 de diastereómeros en el carbono bencílico) a partir de la purificación cromatográfica de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (dd, $J = 9,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,9, 3,8$ Hz, 1H), 4,90 - 4,69 (m, 1H), 4,64 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,23 - 4,03 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,30 - 3,14 (m, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,92 - 1,69 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,22 - 1,16 (m, 3H), 1,03 - 0,92 (m, 3H), 0,85 - 0,71 (m, 1H). $m/z = 516$ (M+H) $^+$.

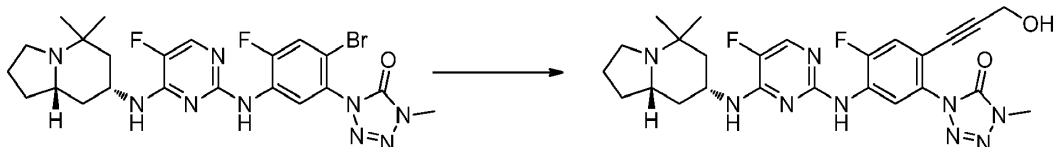
Ejemplo 76: Preparación de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-etil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 95)



Se aislaron 3,4 mg del compuesto del título a partir de la purificación cromatográfica de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona.

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,81 (td, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 2,38 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 1,75 - 1,49 (m, 4H), 1,38 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 1H), 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 - 0,81 (m, 1H), 0,75 (s, 3H). $m/z = 500$ (M+H) $^+$.

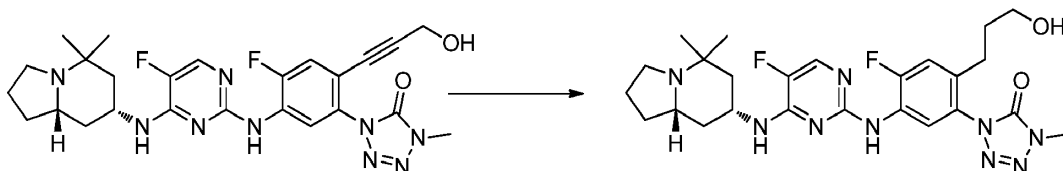
Ejemplo 77: Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(3-hidroxiprop-1-inil)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 96)



Se pesó 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (304,5 mg, 0,55 mmol) y se añadió a un tubo de reacción con una barra de agitación magnética. Después, se pesaron y se añadieron trifenilfosfina (43,5 mg, 0,17 mmol) y yoduro de cobre (I) (12,9 mg, 0,068 mmol). Se añadieron 11 ml de dioxano seguido de diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,73 mmol) y alcohol propargílico (0,054 ml, 0,93 mmol). La reacción se sometió a dispersión de nitrógeno sub-superficial vigorosa y se pesó y se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (40,5 mg, 0,055 mmol), y la reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó durante una noche a 110 °C. Después, la solución de reacción se combinó con una realización de reacción piloto de 0,186 mmol en las mismas condiciones, se concentró directamente sobre sílice, y se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío para dar 84,0 mg del compuesto del título (total del 22 %).

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,98 - 2,83 (m, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 2H), 2,03 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 1,79 - 1,46 (m, 5H), 1,31 - 1,26 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 1H), 0,83 (s, 3H). $m/z = 526$ (M+H) $^+$.

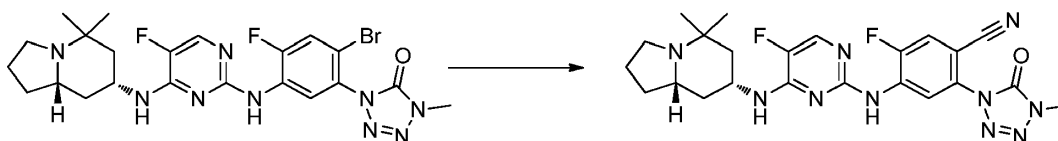
Ejemplo 78: Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(3-hidroxipropil)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 97)



Se disolvió 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(3-hidroxiprop-1-il)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (77,9 mg, 0,15 mmol) en 10 ml de metanol. Después de la purga con nitrógeno, el matraz se cargó con 32,7 mg (0,015 mmol) de paladio al 10 % sobre carbono (50 % en peso de agua por seguridad). Después, la reacción se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno tres veces antes de una evacuación e introducción final de un globo de hidrógeno. Ésta se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración del catalizador, el metanol se evaporó para dar 72,6 mg (recuperación en bruto del 93 %). Se sometieron 63,0 mg a cromatografía en columna. Después de secarse, se obtuvieron 39,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 63 %).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,40 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,16 - 3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,81 (td, *J* = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,65 - 1,44 (m, 5H), 1,39 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,31 - 1,13 (m, 2H), 1,03 (s, 4H), 0,91 - 0,81 (m, 1H), 0,75 (s, 3H). *m/z* = 530 (M+H)⁺.

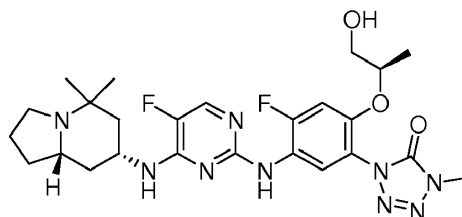
Ejemplo 79: Síntesis de 4-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)benzonitrilo (Compuesto 98)



Se añadió 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (54,3 mg, 0,10 mmol) a un vial de reacción tarado con una barra de agitación magnética y se pesó. Se disolvió en 2 ml de dimetilformamida y se pesó y se añadió cianuro de cobre (I) (18,0 mg, 0,20 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante tres horas, se recargó con más cantidad de cianuro de cobre (37,7 mg, 0,42 mmol) y se calentó durante una noche a 115 °C. La reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó en sucesión con salmuera y agua para retirar la DMF. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró sobre sílice. El producto se purificó por cromatografía en columna. Después de secarse, se obtuvieron 21,1 mg del compuesto del título (rendimiento del 43 %).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,89 (td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,86 - 1,56 (m, 4H), 1,48 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,21 - 1,13 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 0,98 - 0,88 (m, 1H), 0,83 (s, 3H). *m/z* = 497 (M+H)⁺.

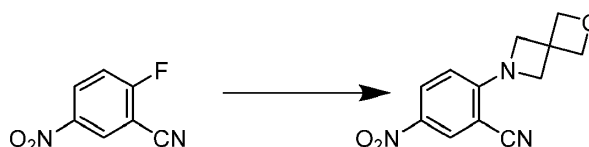
Ejemplo 80: Preparación de 1-(2-((*R*)-1-hidroxiprop-2-iloxi)-5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 99)



Durante la purificación cromatográfica de 1-(2-((*S*)-2-hidroxipropoxi)-5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 81), la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) identificó un segundo componente presente en algunas fracciones. Después de la SFC preparativa, se obtuvieron 19,0 mg del segundo componente observado. Se identificó como el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,38 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,29 (m, 1H), 4,09 - 3,86 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 2,80 (td, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,75 - 1,47 (m, 4H), 1,37 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,24 - 1,15 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,09 - 0,95 (m, 4H), 0,75 (s, 3H). *m/z* = 546 (M+H)⁺.

Ejemplo 81: Preparación de 5-nitro-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)benzonitrilo para la síntesis del Compuesto 101

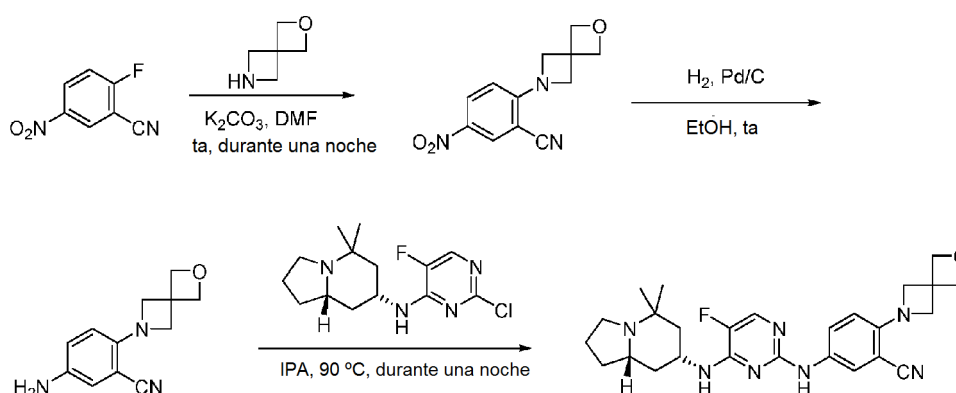


Se disolvió 2-Fluoro-5-nitrobenzonitrilo (1,0 g, 6,02 mmol, adquirido en Combi-Blocks AN1040) en dimetilformamida (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadieron carbonato potásico (3,50 g, 25,3 mmol) y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (1,05 g, 7,22 mmol, adquirido en Ryan Scientific EN300-89755). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción después se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 75 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 75 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por Combiflash, eluyendo con hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo brillante (350 mg, rendimiento del 24 %).

^1H RMN (DMSO d_6 , 300MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,68 (s, 4H); LCMS (m/z): 246,09 (MH^+).

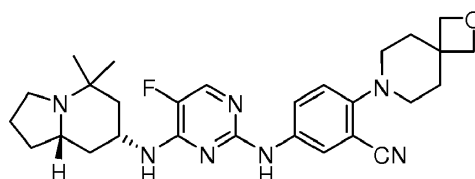
Síntesis de 5-4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)benzonitrilo (Compuesto 101)

El Compuesto 101 se sintetizó a partir de 5-nitro-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)benzonitrilo de acuerdo con el siguiente esquema:



5-4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)benzonitrilo (Compuesto 101): ^1H RMN (DMSO d_6 , 300MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,71 (s, 4H), 4,19 (s, 4H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 3H), 1,45 (t, 1H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); LCMS (m/z): 477,99 (MH^+).

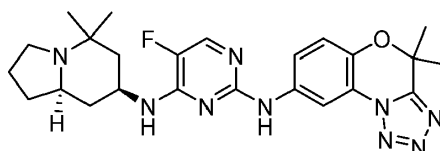
Síntesis de 5-4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)benzonitrilo (Compuesto 100)



El Compuesto 100 se sintetizó usando los mismos esquemas sintéticos generales que se han presentado anteriormente para el Compuesto 101.

5-4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)benzonitrilo (Compuesto 100): ^1H RMN (DMSO d_6 , 300MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,35 (s, 4H), 4,24-4,11 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 4H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 5H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 3H), 1,45 (t, 1H), 1,27-1,10 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); LCMS (m/z): 506,66 (MH^+).

Ejemplo 82: Preparación de N2-(4,4-dimetil-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-N4-((7*S*,8*aR*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 102)

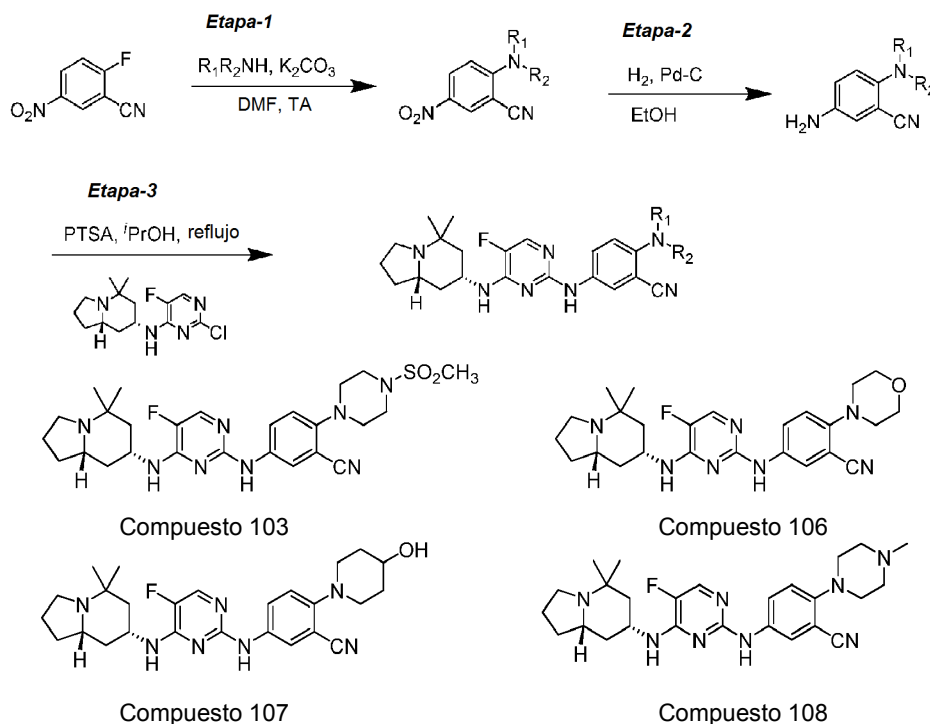


El Compuesto 102 es un enantiómero del Compuesto 136. El Compuesto 102 se aisló a partir de una mezcla racémica del Compuesto 2 por resolución HPLC quiral.

^1H RMN (DMSO d_6 , 300MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,88 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,63 (dd, $J = 3,3$, 10,0Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 7,11 (d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 4,21 (s a, 1H), 2,81 (m a, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,24 (m a, 1H), 2,03 (m a, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,41 (m, 1H), 1,17 (m, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); LCMS (m/z): 480,00 (MH^+).

Ejemplo 83: Síntesis de los Compuestos 103, 106, 107 y 108

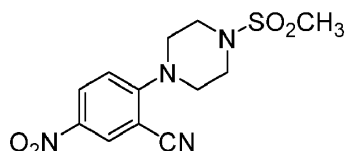
Los Compuestos 103, 106, 107 y 108 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



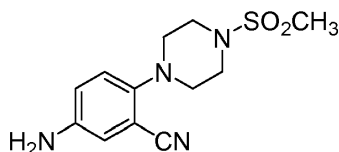
Etapa-1: Se recogió 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (1,4 g, 1,0 equiv., 8,4 mmol) en DMF anhidra (10 ml). Se añadió la amina secundaria (1,2 equiv., 10,12 mmol) a la solución anterior seguido de la adición de K_2CO_3 (3,5 g, 3,0 equiv., 25,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se repartió con agua (100 ml). Las capas orgánicas se separaron y las capas acuosas se lavaron con EtOAc (1 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para dar una mezcla en bruto. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema ISCO) usando EtOAc/Hexano (sistema de gradiente de 0:1 a 2:8) como eluyente para dar el producto en forma de un sólido.

Etapa-2: Una mezcla del compuesto nitró de la *Etapa-1* (1,0 equiv.) y Pd-C (10 %, 1,2 equiv.) en EtOH (50 ml) se hidrogenó durante 3 horas a presión de globo de H_2 . La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto con rendimiento cuantitativo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

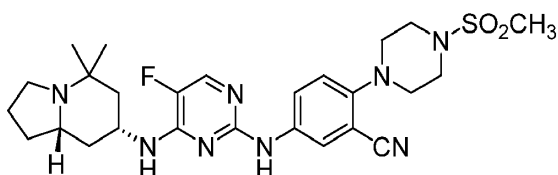
Etapa-3: Una mezcla de (7*R*, 8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,13 g, 1,0 equiv., 0,42 mmol), anilina (1,4 equiv.) y PTSA (1,0 equiv.) se recogió en *i*PrOH (10 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema ISCO) usando NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2 (sistema de gradiente de 0:1 a 2:8) como eluyente para dar el producto en forma de un sólido después de la liofilización de MeCN/ H_2O .



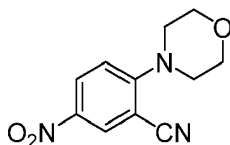
2-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)-5-nitrobenzonitrilo: Se sintetizó como se describe en la *Etapa-1*. Rendimiento = 73 %, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 4H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,38 (s, 3H); LCMS (m/z): 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



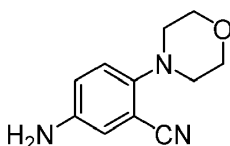
5-Amino-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)benzonitrilo: Se sintetizó como se describe en la *Etapa-2*. Rendimiento = 90% ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,00 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,89 - 6,73 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 4H), 3,02 - 2,94 (m, 4H), 2,91 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



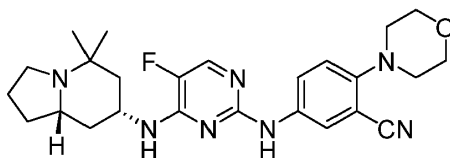
5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)benzonitrilo (Compuesto 103): Se sintetizó como se describe en la *Etapa-3*. Rendimiento = 77 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,10 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,02 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 8H), 0,98 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,1 (s); LCMS (m/z): 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



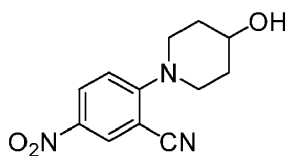
2-morfolino-5-nitrobenzonitrilo: Se sintetizó como se describe en la *Etapa-1*. Rendimiento = 59 %, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,34-8,24 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,97-3,85 (m, 4H), 3,55-3,43 (m, 4H); LCMS (m/z): 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



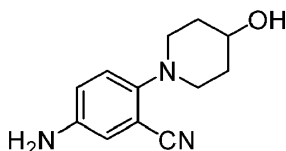
5-amino-2-morfolinobenzonitrilo: Se sintetizó como se describe en la *Etapa-2*. Rendimiento = 90 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,95 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,88 - 6,73 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 4H), 2,95 - 2,79 (m, 4H); LCMS (m/z): 204 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



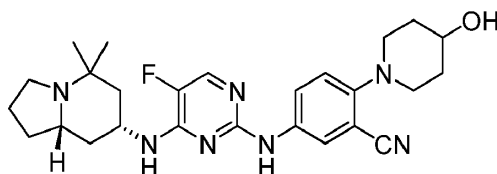
5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-morfolinobenzonitrilo (Compuesto 106): Se sintetizó como se describe en la *Etapa-3*. Rendimiento = 77 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 4H), 3,04 - 2,91 (m, 4H), 2,83 (s, 1H), 2,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,17 (dd, $J = 21,7, 10,5$ Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,2 (s); LCMS (m/z): 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



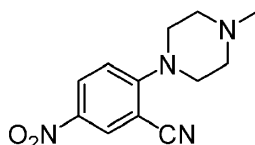
- 5 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-nitrobenzonitrilo: Se sintetizó como se describe en la *Etapa-1*. Rendimiento = 36 %, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 2H), 2,20 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,70 (m, 2H), 1,52 (d, J = 4,1 Hz, 1H); LCMS (m/z): 248 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



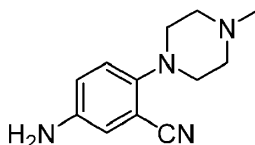
- 10 5-amino-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo: Se sintetizó como se describe en la *Etapa-2*. Rendimiento = 91 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,00 - 6,85 (m, 1H), 6,83 - 6,70 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,62 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,64 - 3,45 (m, 1H), 3,14 - 2,93 (m, 2H), 2,74 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,63 - 1,37 (m, 2H); LCMS (m/z): 218 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



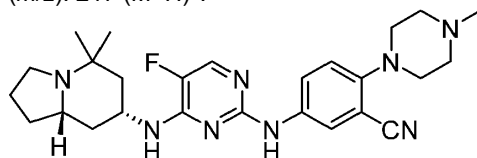
- 15 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo (Compuesto 107): Se sintetizó como se describe en la *Etapa-3*. Rendimiento = 76 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,20 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,65 (m, 3H), 2,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,71 - 1,32 (m, 7H), 1,16 (dd, J = 22,8, 11,1 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 0,98 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,4 (s); LCMS (m/z): 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



- 25 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzonitrilo: Se sintetizó como se describe en la *Etapa-1*. Rendimiento = 64 %, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,34 - 8,24 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 5H), 3,55 - 3,43 (m, 6H); LCMS (m/z): 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



- 30 5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo: Se sintetizó como se describe en la *Etapa-2*. Rendimiento = 95 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,71 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 4H), 2,43 (s, 4H), 2,18 (d, J = 8,4 Hz, 3H); LCMS (m/z): 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

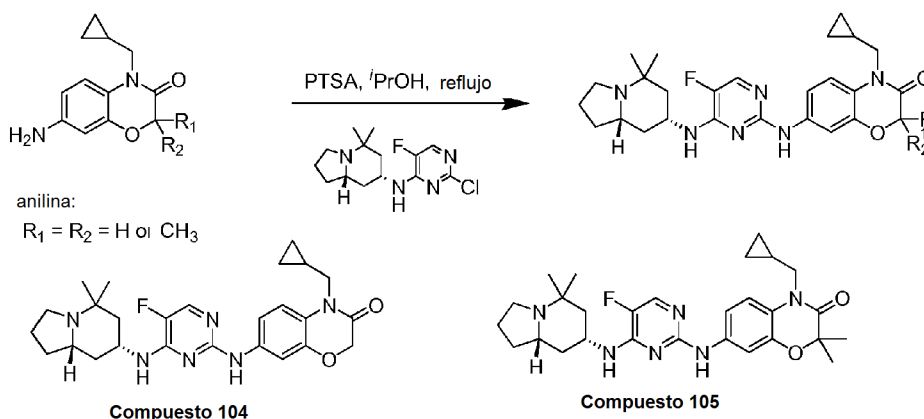


- 35 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 108): Se sintetizó como se describe en la *Etapa-3*. Rendimiento = 32 %, ^1H

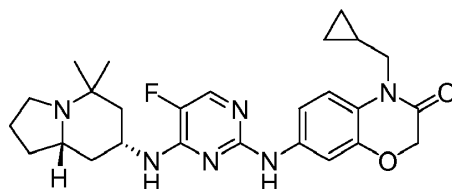
RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,09 - 2,92 (m, 4H), 2,83 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 3H), 1,59 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,11 (m, 2H), 1,08 (d, J = 12,4 Hz, 5H), 0,97 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,3 (s); LCMS (m/z): 479 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 84: Síntesis de los Compuestos 104 y 105

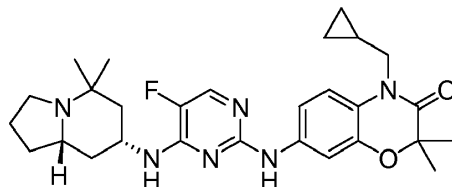
Los Compuestos 104 y 105 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,13 g, 1,0 equiv., 0,42 mmol), anilina (1,4 equiv.) (véase, por ejemplo, el documento EP 296416; el documento WO 2009/012421), PTSA (1,0 equiv.) se recogieron en $i\text{PrOH}$ (10 ml) y se calentaron a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema ISCO) usando NH_3 2 M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (sistema de gradiente de 0:1 a 2:9) como eluyente para dar el producto en forma de un sólido después de la liofilización de $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$.



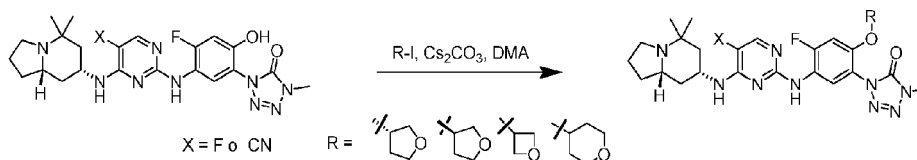
4-(ciclopropilmetil)-7-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 104): Rendimiento = 66 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,81 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,45 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,37 - 1,79 (m, 1H), 1,69 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,52 - 1,10 (m, 5H), 1,10 - 0,91 (m, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,68 (s, 3H), 0,20 - 0,06 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,8 (s); LCMS (m/z): 481 ($M+H$) $^+$.



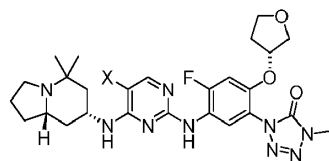
4-(ciclopropilmetil)-7-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2,2-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 105): Rendimiento = 75 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 10,5, 2,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,67 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,47 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,08 - 1,89 (m, 1H), 1,76 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,25 (dt, J = 24,7, 12,2 Hz, 5H), 1,06 (d, J = 2,2 Hz, 4H), 0,97 (d, J = 20,5 Hz, 3H), 0,87 - 0,67 (m, 6H), 0,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 0,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 0,01 (t, J = 4,1 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,9 (s); LCMS (m/z): 509 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 85: Síntesis de los Compuestos 109-115

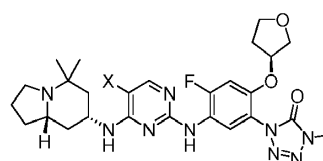
Los Compuestos 109-115 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



5



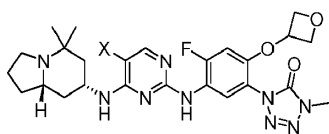
X = F; Compuesto 109



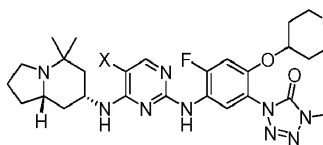
X = F; Compuesto 110

X = CN; Compuesto 111

X = CN; Compuesto 112



X = CN; Compuesto 113

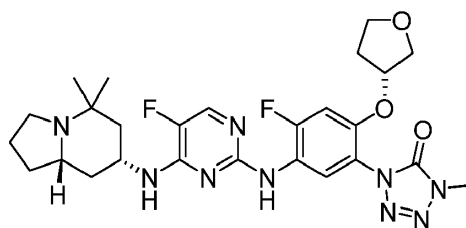


X = F; Compuesto 114

X = CN; Compuesto 115

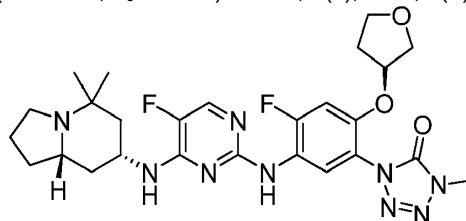
Una mezcla de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (0,16 g, 1,0 equiv., 0,35 mmol), yodoacetato (0,2 g, 3,0 equiv., 1,00 mmol) y Cs₂CO₃ (0,12 g, 1,1 equiv., 0,36 mmol) se recogió en DMA (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se repartió con H₂O (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite en bruto. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂ (sistema de gradiente de 0:1 a 1:9) como eluyente para dar el producto en forma de un sólido.

20

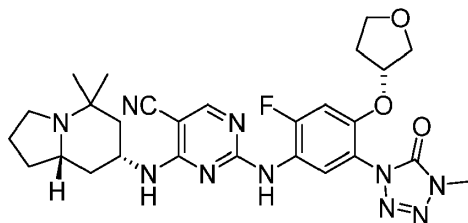


25

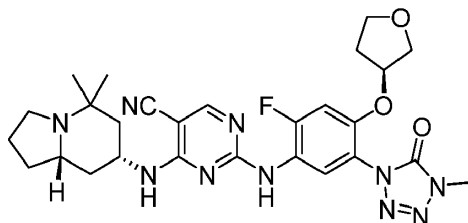
1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(((R)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 109): Rendimiento = 66 %, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 27,0, 9,9 Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,83 (dd, J = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 3,67 (ddd, J = 18,9, 9,7, 4,4 Hz, 3H), 3,30 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,30 - 1,99 (m, 3H), 2,02 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,45 (m, 5H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,17 (s, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; d₆-DMSO) δ -116,0 (s), -166,9 (d); LCMS (m/z): 558 (M+H)⁺.



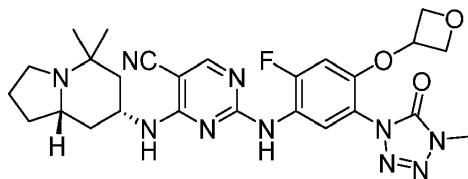
1-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(((*S*)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (Compuesto 110): Rendimiento = 68 %, ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 26,6, 10,1 Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,83 (dd, *J* = 10,2, 4,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,31 - 2,00 (m, 3H), 2,00 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,44 (m, 4H), 1,38 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,20 (d, *J* = 17,3 Hz, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -116,0 (s), -166,9 (d); LCMS (*m/z*): 558 (M+H)⁺.



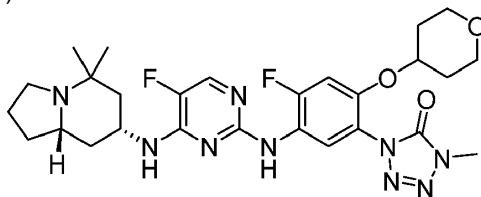
4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-4-(((*R*)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 111): Rendimiento = 80 %, ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 17,7, 9,7 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,5, 4,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,43 - 3,32 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,26 - 2,01 (m, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,43 (s, 2H), 1,27 - 1,05 (m, 3H), 1,03 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 0,69 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -113,3 (s); LCMS (*m/z*): 565 (M+H)⁺.



4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-4-(((*S*)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 112): Rendimiento = 75 %, ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 17,8, 10,0 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,3, 4,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 3H), 3,49 - 3,33 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,14 (dd, *J* = 13,8, 5,5 Hz, 4H), 1,85 (d, *J* = 13,1 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 43,7 Hz, 4H), 1,27 - 0,88 (m, 6H), 0,70 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -113,3 (s); LCMS (*m/z*): 565 (M+H)⁺.

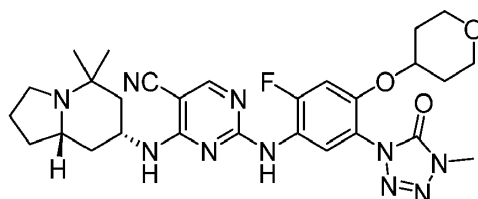


4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 113): Rendimiento = 82 %, ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,50 - 4,25 (m, 2H), 4,20 - 3,83 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,69 (d, *J* = 62,9 Hz, 4H), 1,41 (s, 2H), 1,14 (d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,67 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -113,2 (s); LCMS (*m/z*): 551 (M+H)⁺.



1-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (Compuesto 114): Rendimiento = 77 %, ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 2,80 (s, 1H),

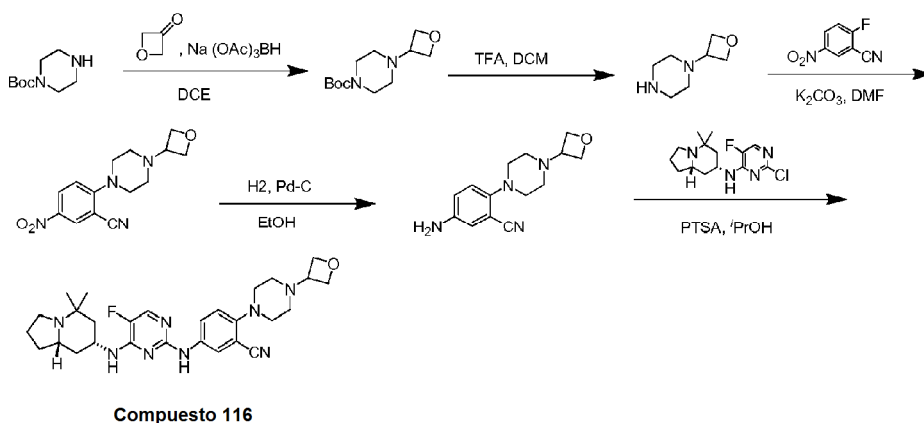
2,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 33,9$ Hz, 3H), 1,76 - 1,28 (m, 7H), 1,14 (dd, $J = 34,9, 13,0$ Hz, 2H), 1,02 (d, $J = 9,9$ Hz, 3H), 0,75 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -116,4 (s), -166,9 (d); LCMS (m/z): 572 ($M+H$) $^+$.



5 4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 115): Rendimiento = 68 %, ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 2H), 4,68 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,78 - 3,62 (m, 1H), 3,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 3,51 - 3,32 (m, 2H), 2,75 (d, $J = 23,1$ Hz, 1H), 2,20 (d, $J = 30,7$ Hz, 2H), 1,91 (d, $J = 39,4$ Hz, 3H), 1,75 - 1,30 (m, 7H), 1,15 (dd, $J = 24,3, 16,0$ Hz, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,83 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 0,67 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -113,7 (s); LCMS (m/z): 579 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 86: Síntesis del Compuesto 116

15 El Compuesto 116 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:

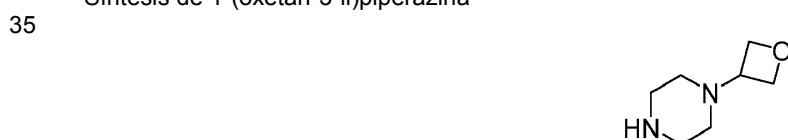


Síntesis de 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Una solución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10,8 g, 1,2 equiv., 58,0 mmol) y oxetan-3-ona (3,5 g, 1,0 equiv., 14 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (16,4 g, 1,6 equiv., 77,3 mmol) a la solución anterior, y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml) y se repartió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación de los disolventes y la purificación de la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando MeOH al 20 % en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (sistema de gradiente de 0:1 a 1:9) como eluyente dio 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo con un rendimiento del 84 %.

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,63 (dd, $J = 9,9, 6,4$ Hz, 4H), 3,54 - 3,36 (m, 5H), 2,35 - 2,14 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

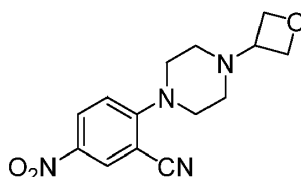
Síntesis de 1-(oxetan-3-il)piperazina



Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml, 33,0 equiv., 1327,9 mmol) a una solución de 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (9,8 g, 1,0 equiv., 40,2 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante análisis por TLC. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio (la temperatura del baño se mantuvo a 20 °C) para eliminar los volátiles. La solución en bruto se cargó sobre SCX-2 (100 g, obtenida en Sillicicle) y se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH [1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (100 ml) y después con MeOH puro (100 ml)]. Después, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (200 ml). Las fracciones se eluyeron con NH₃ 2 M en MeOH se combinaron y se concentraron a presión reducida para dejar 1-(oxetan-3-il)piperazina en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 98 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,68 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,22 (s, 4H), 2,60 (s, 4H).

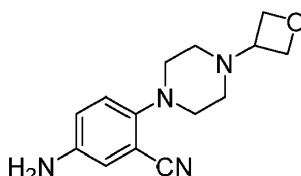
Síntesis de 5-nitro-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo



Una mezcla de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (7 g, 1,2 equiv., 41,2 mmol), 1-(oxetan-3-il)piperazina (5,0 g, 1,0 equiv., 35,2 mmol) se disolvió en DMF anhidra (100 ml). K₂CO₃ (12,2 g, 2,5 equiv., 87,9 mmol) se añadió a la solución anterior, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se repartió con H₂O (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó una vez con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite en bruto. La purificación de la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando MeOH al 20 % en CH₂Cl₂/CH₂Cl₂ (sistema de gradiente de 1:9 a 4:6) como eluyente dio 5-nitro-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo con un rendimiento del 97 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47 - 8,36 (m, 1H), 8,28 (ddd, *J* = 9,3, 2,7, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,67 (dt, *J* = 20,0, 6,1 Hz, 4H), 3,67 - 3,49 (m, 5H), 2,65 - 2,48 (m, 4H). LCMS (*m/z*): 289 (M+H)⁺.

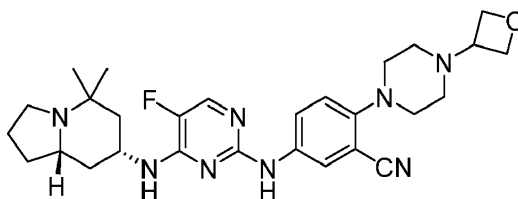
Síntesis de 5-amino-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo



Una mezcla de 5-nitro-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (9,8 g, 1,0 equiv., 34,0 mmol) y Pd-C (carga al 10 %, 3,6 g) en EtOH (300 ml) se agitó en un matraz de fondo redondo de 500 ml. El matraz de reacción se evacuó al vacío y posteriormente se llenó con hidrógeno mientras se agitaba. Este procedimiento se repitió tres veces y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 horas en un globo de H₂. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío para dejar un sólido de color blanco, que tras el secado a alto vacío dio 5-amino-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo con un rendimiento del 93 %.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 6,95 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,53 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,43 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 1H), 2,99 - 2,86 (m, 4H), 2,38 (s, 4H). LCMS (*m/z*): 259 (M+H)⁺.

Síntesis de 5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (Compuesto 116)



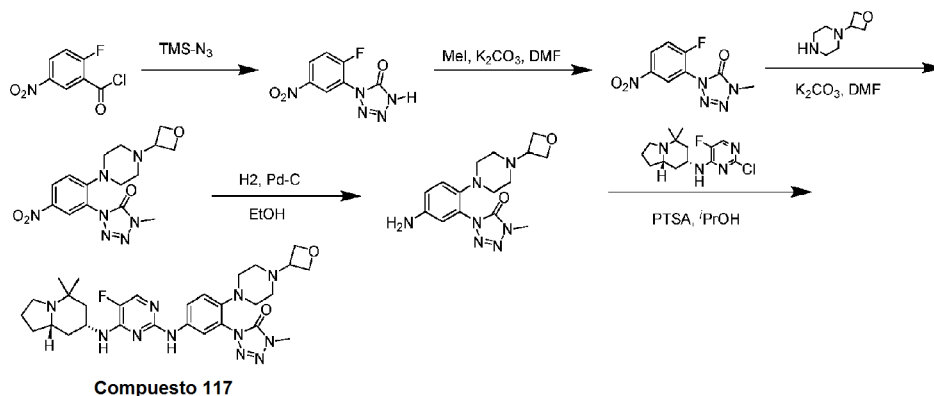
Una mezcla de (7*R*, 8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (1,0 g, 1,0 equiv., 3,4 mmol), 5-amino-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo (1,2 g, 1,4 equiv., 4,7 mmol), PTSA (0,77 g, 1,2 equiv., 4,0 mmol) se recogieron en *i*PrOH (10 ml) y se calentaron a 100 °C durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema

ISCO) usando NH_3 2 M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (sistema de gradiente de 0:1 a 1:9) como eluyente para dar el producto en forma de un sólido con un rendimiento del 63 %.

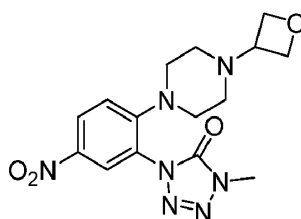
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,44 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,53 - 3,32 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,83 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,01 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,43 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,17 (dd, $J = 22,0, 10,7$ Hz, 2H), 1,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 0,98 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,3 (s); LCMS (m/z): 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 87: Síntesis del Compuesto 117

El Compuesto 117 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



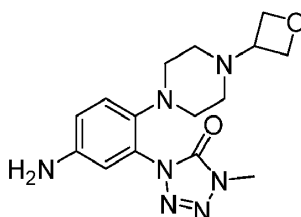
Síntesis de 1-metil-4-(5-nitro-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona



Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (1,1 g, 1,0 equiv., 4,5 mmol) (véase, por ejemplo, el documento WO 2011/068898), 1-(oxetan-3-il)piperazina (0,64 g, 1,0 equiv., 4,5 mmol) se disolvió en DMF anhidra (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió K_2CO_3 (1,9 g, 3,0 equiv., 13,5 mmol) a la solución anterior y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se repartió con H_2O (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dejar un sólido en bruto. La purificación del sólido en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando MeOH al 20 % en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (sistema de gradiente de 1:9 a 1:1) como eluyente dio el producto con un rendimiento del 50 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (ddd, $J = 9,1, 4,3, 2,7$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 4,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,1, 4,2$ Hz, 1H), 4,74 - 4,48 (m, 4H), 3,73 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 3,52 (dd, $J = 10,3, 6,1$ Hz, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 4H), 2,44 - 2,28 (m, 4H). LCMS (m/z): 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de 1-(5-amino-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona

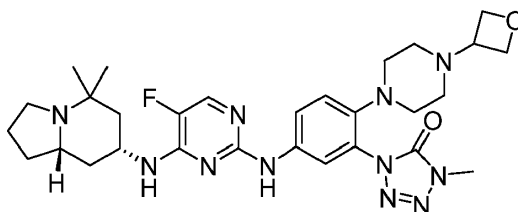


Se suspendió 1-metil-4-(5-nitro-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (0,75 g, 1,0 equiv., 2,1 mmol) en una mezcla de EtOH/MeOH (1:1, 100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y el matraz de reacción se cargó con Pd-C (carga al 10 %, 0,25 g). El matraz de reacción se evacuó al vacío y posteriormente se

llenó con hidrógeno mientras se agitaba. Este procedimiento se repitió tres veces y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas en un globo de H₂. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dejar un sólido de color blanco que tras el secado a alto vacío dio el producto con un rendimiento del 78 %.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,47 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,58 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 332 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (Compuesto 117)

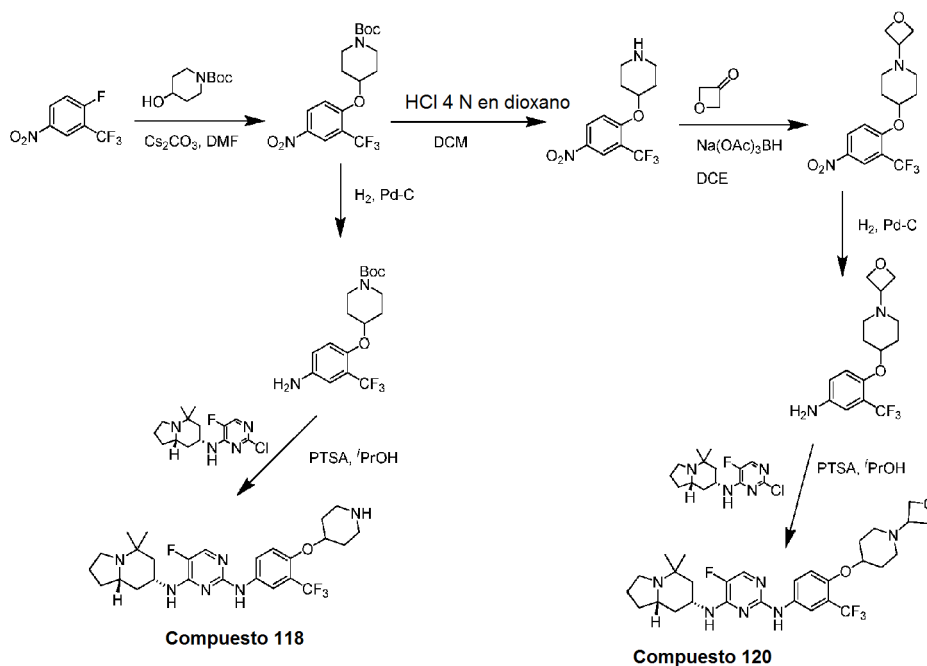


Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,2 g, 1,0 equiv., 0,7 mmol), 1-(5-amino-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (0,3 g, 1,4 equiv., 0,9 mmol), PTSA (0,4 g, 2,0 equiv., 1,9 mmol) se recogió en *i*-PrOH (50 ml) y se calentó a 120 °C durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂ (sistema de gradiente de 0:1 a 2:8) como eluyente para dar el producto en forma de un sólido con un rendimiento del 55 %.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,48 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,07 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,70 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,76 - 1,28 (m, 3H), 1,18 (s, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,82 (s, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz; d₆-DMSO) δ -166,3 (s); LCMS (*m/z*): 594 (M+H)⁺.

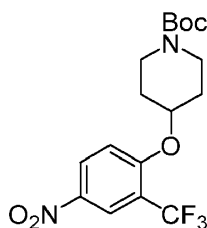
Ejemplo 88: Síntesis del Compuesto 118 y el Compuesto 120

Los Compuestos 118 y 120 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



30

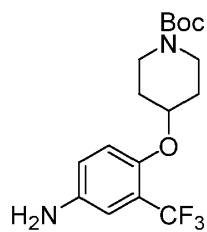
Síntesis de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 1,0 equiv., 9,6 mmol) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 1,1 equiv., 10,5 mmol) se recogió en DMF anhidra (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió Cs_2CO_3 (7,2 g, 2,3 equiv., 22,1 mmol) a la solución anterior y la mezcla heterogénea se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se repartió con H_2O (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dejar un sólido en bruto. La purificación de la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando EtOAc/hexano (sistema de gradiente de 0:10 a 2:8) como eluyente dio el producto con un rendimiento del 60 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,54 - 3,36 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -63,3 (s); LCMS (m/z): 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

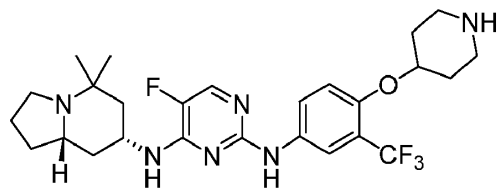
Síntesis de 4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,75 g, 1,0 equiv., 1,9 mmol) y Pd-C (10 %, 0,3 g) en EtOH (50 ml) se hidrogenó a 30 psi durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado con un rendimiento del 90 %. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 4H), 3,42 (dd, J = 11,7, 6,1 Hz, 3H), 1,81 (dd, J = 10,5, 5,5 Hz, 5H), 1,46 (s, 10H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -61,9 (s); LCMS (m/z): 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

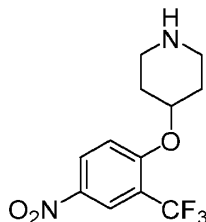
Síntesis de N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-(piperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 118)



Una mezcla de (7R,8aS)- N -(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,2 g, 0,95 equiv., 0,7 mmol), 4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 1,0 equiv., 0,7 mmol) y PTSA (0,24 g, 1,8 equiv., 1,3 mmol) se recogió en $i\text{PrOH}$ (50 ml) y se calentó a 110 °C durante una noche. Después de 18 horas de calentamiento, mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió PTSA (1,0 equiv.) para completar la desprotección del grupo Boc. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 horas mientras se agitaba y se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. La mezcla en bruto se disolvió en EtOAc (100 ml) y se repartió con una solución acuosa 1 N de NaOH (50 ml). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2 (sistema de gradiente de 0:1 a 2:8) como eluyente para dar el producto en forma de un sólido con un rendimiento del 36 %.

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,35 - 7,09 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,71 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,15 - 1,88 (m, 3H), 1,83 (s, 1H), 1,63 (s, 5H), 1,48 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,36 - 1,17 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,00 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -60,3 (s), -166,7 (s); LCMS (m/z): 523 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

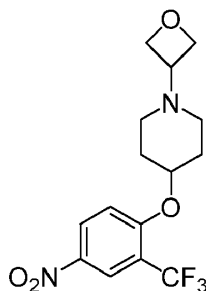
Síntesis de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina



- 5 Una solución de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 1,0 equiv., 3,6 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se enfrió a 0 °C mientras se agitaba. Se añadió HCl 4 N en dioxano (15 ml) a la solución anterior, se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se llevó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. La mezcla en bruto se disolvió en EtOAc (100 ml) y se repartió con una solución acuosa 1 N de NaOH (50 ml). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las
- 10 capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto deseado con un rendimiento del 90 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,78 - 4,55 (m, 1H), 3,08 (ddd, *J* = 11,9, 8,2, 3,4 Hz, 1H), 2,94 - 2,68 (m, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,69 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -63,3 (s); LCMS (*m/z*): 291 (M+H)⁺.

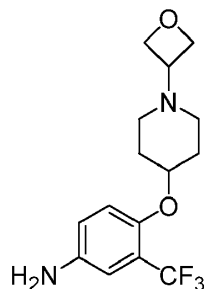
- 15 Síntesis de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)-1-(oxetan-3-il)piperidina



- 20 Una solución de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (1,0 g, 1,0 equiv., 3,5 mmol) y oxetan-3-ona (0,35 g, 1,4 equiv., 4,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,3 g, 1,8 equiv., 6,2 mmol) a la solución anterior, y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se repartió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con
- 25 solución de salmuera (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación de los disolventes y la purificación de la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando MeOH al 20 % en CH₂Cl₂/CH₂Cl₂ (sistema de gradiente de 0:1 a 1:9) como eluyente dio el producto con un rendimiento del 77 %.

- 30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 3,62 - 3,45 (m, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,07 (s, 2H), 1,98 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -63,2 (s); LCMS (*m/z*): 347 (M+H)⁺.

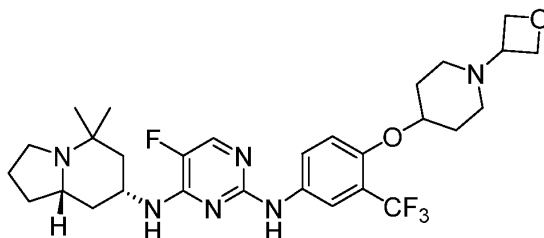
Síntesis de 4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina



- 35 Una mezcla de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)-1-(oxetan-3-il)piperidina (0,9 g, 1,0 equiv., 2,6 mmol) y Pd-C (10 %, 0,3 g) en EtOH (50 ml) se hidrogenó a 30 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado con un rendimiento del
- 40 90 %. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 10,2, 5,7 Hz, 2H), 4,75 - 4,57 (m, 4H), 4,38 (s, 1H), 3,53 (dd, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 2H), 3,47 (s, 1H), 2,50 (dd, *J* = 13,5, 5,8 Hz, 2H), 2,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,10 - 1,82 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -61,8 (s); LCMS (*m/z*): 317 (M+H)⁺.

5 Síntesis de N^4 -((7*R*,8*a**S*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 120)

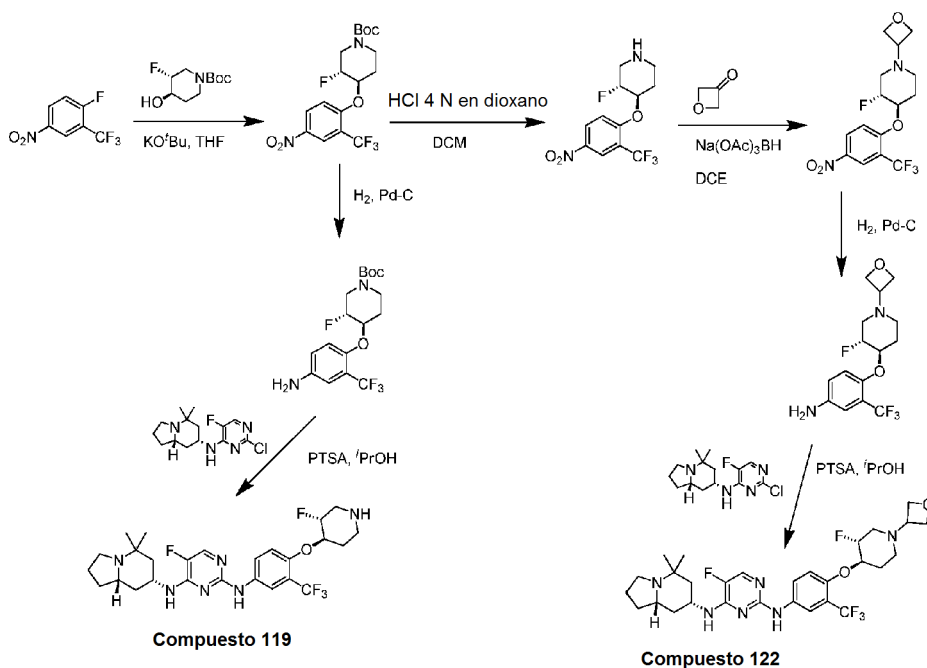


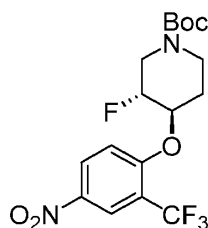
Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,25 g, 1,0 equiv., 0,8 mmol), 4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (0,3 g, 1,2 equiv., 1,0 mmol), PTSA (0,14 g, 0,9 equiv., 0,8 mmol) se recogió en ¹PrOH (20 ml) y se calentó a 100°C durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. La mezcla en bruto se disolvió en EtOAc (50 ml) y se repartió con una solución acuosa 1 N de NaOH (25 ml). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂ (sistema de gradiente de 0:1 a 2:8) como eluyente para dar el producto con un rendimiento del 70 %.

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 3,8, 1,5 Hz, 2H), 7,14 (dd, *J* = 14,0, 8,7 Hz, 2H), 4,50 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 4,39 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,46 - 3,31 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,12 (s, 2H), 1,93 (d, *J* = 33,3 Hz, 3H), 1,80 - 1,48 (m, 5H), 1,40 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,16 (dd, *J* = 21,2, 9,8 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ - 60,2 (s) -166,8 (s); LCMS (*m/z*): 579 (M+H)⁺.

Ejemplo 89: Síntesis del Compuesto 119 y el Compuesto 122

Los Compuestos 119 y 122 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema sintético:

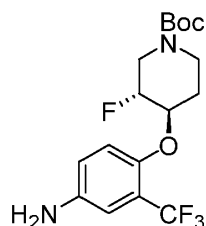
30 Síntesis de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (2,1 g, 1,0 equiv., 10,1 mmol) y (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 1,0 equiv., 9,6 mmol) (véase, por ejemplo, el documento WO 2012/016217) se recogió en THF anhidro (50 ml) y se agitó a 0 °C. Se añadió KO^tBu (1,9 g, 1,8 equiv., 17,3 mmol) a la solución anterior a 0 °C y la mezcla heterogénea se calentó a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Tras completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. se añadió EtOAc (100 ml) a la mezcla en bruto y se repartió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dejar un sólido en bruto. La purificación de la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando EtOAc/hexano (sistema de gradiente de 0:1 a 3:7) como eluyente dio el producto con un rendimiento del 72 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,51 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 25,3 Hz, 2H), 3,47 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,81 (dd, J = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,9 Hz, 9H); ¹⁹F RMN (282 MHz; d₆-DMSO) δ -62,8 (s) -63,2 (d); LCMS (m/z): 409 (M+H)⁺.

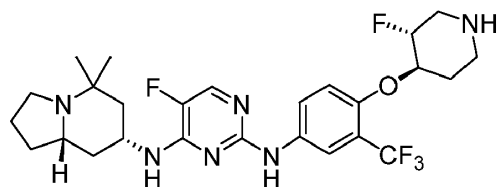
Síntesis de (3R,4R)-4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de (3R,4R)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 1,0 equiv., 2,9 mmol) y Pd-C (10 %, 0,3 g) en EtOH (50 ml) se hidrogenó a 30 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado con un rendimiento del 82 %. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 15,5, 8,9 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 - 3,62 (m, 2H), 3,55 (d, J = 40,9 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,47 (d, J = 2,2 Hz, 9H); ¹⁹F RMN (282 MHz; d₆-DMSO) δ -62,3 (s) -62,5 (s); LCMS (m/z): 379 (M+H)⁺.

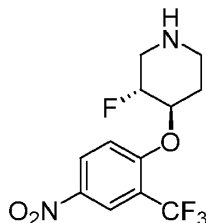
Síntesis de N⁴-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N²-(4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 119)



Una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,3 g, 1,0 equiv., 1,0 mmol), (3R,4R)-4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,42 g, 1,1 equiv., 1,1 mmol) y PTSA (0,2 g, 0,9 equiv., 0,9 mmol) se recogió en iPrOH (25 ml) y se calentó a 90 °C durante una noche. Después de 18 horas de calentamiento, mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió PTSA (1,0 equiv.) para completar la desprotección del grupo Boc. Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas mientras se agitaba y se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) a la mezcla en bruto para asegurar la desprotección completa del grupo Boc, y la mezcla se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se disolvió en EtOAc (50 ml) y se repartió con una solución acuosa 1 N de NaOH (25 ml). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando NH₃ 2 M en MeOH/CH₂Cl₂ (sistema de gradiente de 0:1 a 2:8) como eluyente para dar el producto en forma de un sólido con un rendimiento del 43 %.

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,71 (m, 2H), 7,19 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (s, 1H), 1,58 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 1,29 - 1,10 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -60,2 (d), -166,6 (s); LCMS (m/z): 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

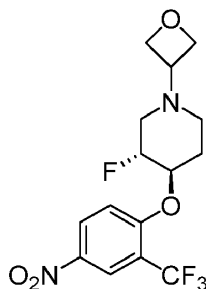
Síntesis de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina



Una solución de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 1,0 equiv., 3,9 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió a 0 °C mientras se agitaba. Se añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml) a la solución anterior, se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se llevó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. La mezcla en bruto se disolvió en EtOAc (100 ml) y se repartió con una solución acuosa 1 N de NaOH (50 ml). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto deseado con un rendimiento del 95 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (dt, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 3,77 - 3,17 (m, 1H), 3,14 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 2,61 (m, 1H), 2,28 - 2,04 (m, 1H), 1,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,90 - 1,65 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -62,8 (s), -63,2 (s); LCMS (m/z): 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

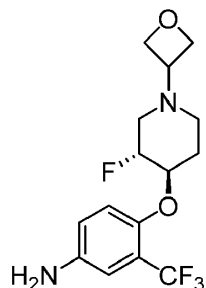
Síntesis de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)-1-(oxetan-3-il)piperidina



Una solución de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (1,3 g, 1,0 equiv., 4,3 mmol) y oxetan-3-ona (0,43 g, 1,4 equiv., 6,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,6 g, 1,8 equiv., 7,7 mmol) a la solución anterior, y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El tratamiento y la purificación de la mezcla en bruto usaron las mismas condiciones que el Ejemplo 88 anterior para el Compuesto 120, y dieron el producto con un rendimiento del 66 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,45 (m, 5H), 3,72 - 3,47 (m, 1H), 3,02 - 2,77 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -62,8 (s), -63,1 (s); LCMS (m/z): 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

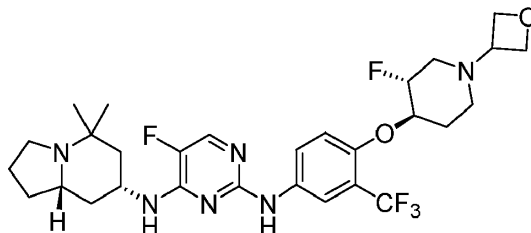
Síntesis de 4-(((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina



Una mezcla de (3R,4R)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)-1-(oxetan-3-il)piperidina (0,9 g, 1,0 equiv., 2,6 mmol) y Pd-C (10 %, 0,3 g) en EtOH (50 ml) se hidrogenó a 30 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado con un rendimiento del 90 %. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 - 6,65 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,76 - 4,58 (m, 1H), 4,51 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,40 (dt, J = 12,0, 6,1 Hz, 3H), 3,47 (J = 6,3 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 18,0, 8,4 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,66 - 1,42 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -60,0 (s), -59,9 (s); LCMS (m/z): 335 ($M+H$) $^+$.

10 Síntesis de N^d -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-(((3R,4R)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 122)

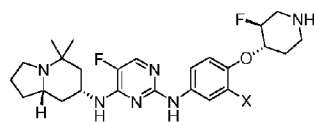
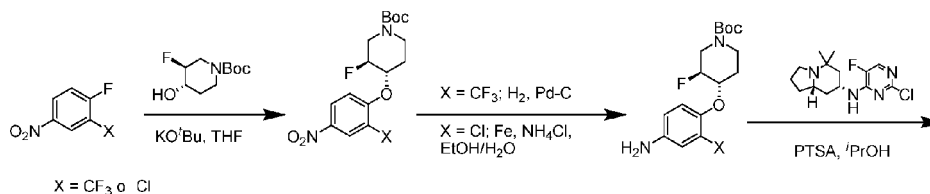


15 Se acopló (7R,8aS)- N -(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,25 g, 1,0 equiv., 0,8 mmol) a 4-(((3R,4R)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (0,3 g, 1,2 equiv., 1,0 mmol) usando las mismas condiciones de reacción, tratamiento y condiciones de purificación que en el Ejemplo 88 anterior para el Compuesto 120, y dieron el producto con un rendimiento del 70 %.

20 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,38-7,13 (m, 2H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 4,49 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,32 (dd, J = 18,0, 9,4 Hz, 3H), 2,21 - 1,97 (m, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,66 (d, J = 9,1 Hz, 4H), 1,49 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,17 (m, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -60,17 (s), -60,15 (s), -166,6 (s); LCMS (m/z): 597 ($M+H$) $^+$.

25 Ejemplo 90: Síntesis del Compuesto 121 y el Compuesto 123

Los Compuestos 121 y 123 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema sintético:

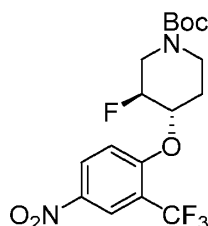


$X = \text{CF}_3$; Compuesto 121

$X = \text{Cl}$; Compuesto 123

30

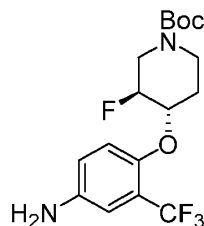
Síntesis de (3S,4S)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se produjo (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 1,0 equiv., 9,6 mmol) usando las mismas condiciones de reacción, tratamiento y condiciones de purificación que en el Ejemplo 89 anterior para el Compuesto 119, y dieron el producto deseado con un rendimiento del 75 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (dd, *J* = 14,0, 2,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 23,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,88 (dd, *J* = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,42 (s, 9H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -62,8 (d) -63,1 (s); LCMS (*m/z*): 409 (M+H)⁺.

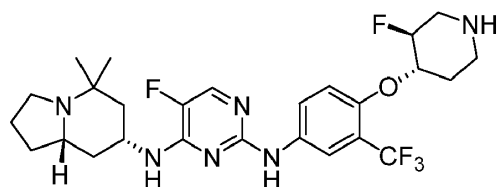
Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,0 equiv., 1,5 mmol) y Pd-C (10 %, 0,15 g) en EtOH (20 ml) se hidrogenó a 30 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado con un rendimiento del 64 %. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,73 (d, *J* = 24,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,50 (s, 9H). ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -62,3 (s) -62,5 (s); LCMS (*m/z*): 379 (M+H)⁺.

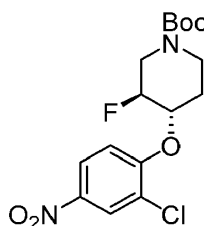
Síntesis de *N*⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-*N*²-(4-(((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 121)



Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,23 g, 1,1 equiv., 0,8 mmol), (3*S*,4*S*)-4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,28 g, 1,0 equiv., 0,74 mmol) y PTSA (0,13 g, 0,9 equiv., 0,7 mmol) se recogió en *i*PrOH (10 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de 18 horas de calentamiento, mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió PTSA (1,0 equiv.) para completar la desprotección del grupo Boc. Más tarde, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas mientras se agitaba y se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) a la mezcla en bruto para asegurar la desprotección completa del grupo Boc, y la mezcla se concentró a sequedad. Las condiciones de tratamiento y purificación fueron iguales que en el Ejemplo 89 anterior para el Compuesto 119, y dieron el producto en forma de un sólido con un rendimiento del 48 %.

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,38 - 1,17 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -60,16 (s), -60,18 (s), -166,6 (s); LCMS (*m/z*): 541 (M+H)⁺.

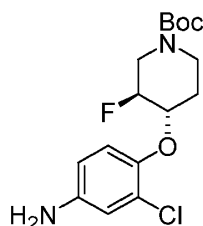
Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzo (2,0 g, 1,1 equiv., 11,5 mmol) y (3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 1,0 equiv., 10,5 mmol) se recogió en THF anhidro (50 ml) y se agitó a 0 °C. Se añadió KO^tBu (2,1 g, 1,8 equiv.), 18,9 mmol) a la solución anterior a 0 °C y la mezcla heterogénea se calentó a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Tras completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. se añadió EtOAc (100 ml) a la mezcla en bruto y se repartió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dejar un sólido en bruto. La purificación de la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando EtOAc/hexano (sistema de gradiente de 0:1 a 2:8) como eluyente dio el producto deseado con un rendimiento del 63 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 - 8,24 (m, 1H), 8,14 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 22,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,48 (s, 9H). LCMS (*m/z*): 375 (M+H)⁺.

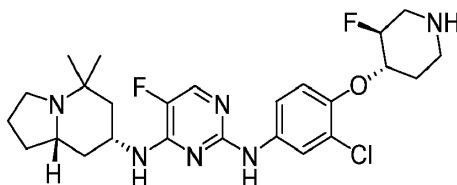
Síntesis de (3S,4S)-4-(4-amino-2-clorofenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de (3S,4S)-4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 1,0 equiv., 2,2 mmol), Fe (0,6 g, 5,0 equiv., 10,8 mmol) y NH₄Cl (0,6 g, 5,0 equiv., 10,8 mmol) en EtOH/H₂O (1:1, 50 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un sólido en bruto. La mezcla en bruto se disolvió en EtOAc (50 ml) y se repartió con H₂O (50 ml). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto deseado con un rendimiento del 45 %. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS (*m/z*): 345 (M+H)⁺.

Síntesis de N²-(3-cloro-4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)-N⁴-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 123)

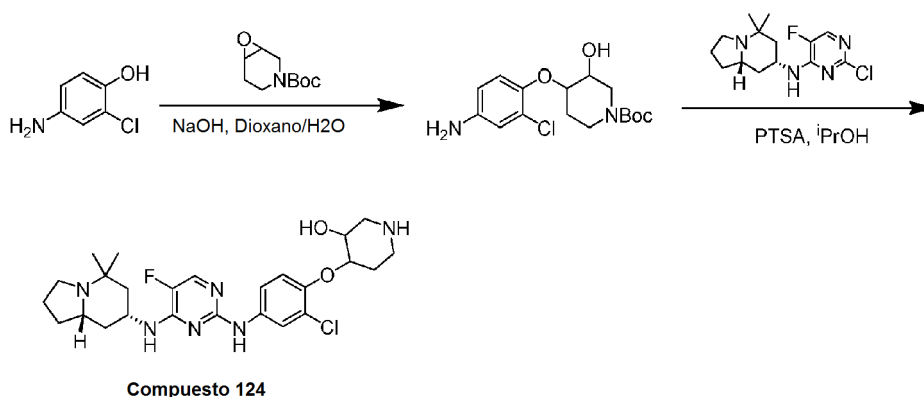


Una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,2 g, 1,0 equiv., 0,6 mmol), (3S,4S)-4-(4-amino-2-clorofenoxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 1,0 equiv., 0,64 mmol) y PTSA (0,1 g, 0,9 equiv., 0,6 mmol) se recogió en ^tPrOH (10 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de 18 horas de calentamiento, mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió PTSA (1,0 equiv.) para completar la desprotección del grupo Boc. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas mientras se agitaba y se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) a la mezcla en bruto para asegurar la desprotección completa del grupo Boc, y la mezcla se concentró a sequedad. Las condiciones de tratamiento y purificación usadas fueron las mismas que en el Ejemplo 89 anterior para el Compuesto 119, y dieron el producto en forma de un sólido con un rendimiento del 50 %.

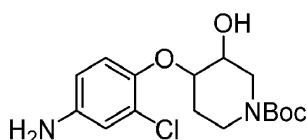
¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,76 (s, 1H), 1,58 (s, 4H), 1,48 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 91: Síntesis del Compuesto 124

El Compuesto 124 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Síntesis de 4-(4-amino-2-clorofenoxi)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



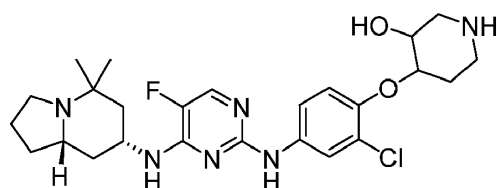
5

Una mezcla de 4-amino-2-clorofenol (0,5 g, 1,0 equiv., 3,3 mmol) 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 1,0 equiv., 3,3 mmol) se recogió en dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió NaOH (0,14 g, 1,0 equiv., 3,3 mmol) a la solución anterior y la mezcla se calentó a 120 °C durante una noche. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (25 ml) a la mezcla en bruto y se repartió con H₂O (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dejar un sólido en bruto. La purificación de la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sistema ISCO) usando EtOAc/hexano (sistema de gradiente de 0:1 a 4:6) como eluyente dio el producto deseado con un rendimiento del 30 %.

15

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,62 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,13 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,45 (s, 1H), 1,38 (s, 9H). LCMS (m/z): 343 (M+H)⁺.

20 Síntesis de 4-(2-cloro-4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)piperidin-3-ol (Compuesto 124)



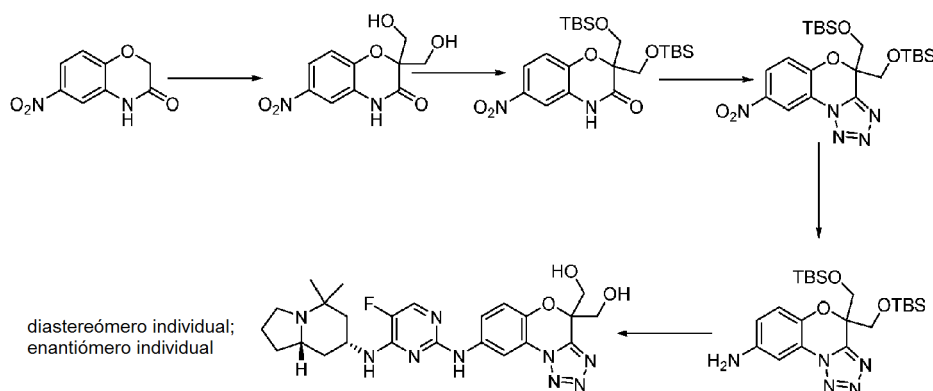
25 Una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-amina (0,14 g, 1,0 equiv., 0,5 mmol), 4-(4-amino-2-clorofenoxi)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 1,0 equiv., 0,5 mmol) y PTSA (0,1 g, 0,9 equiv., 0,4 mmol) se recogió en iPrOH (10 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de 18 horas de calentamiento, mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió PTSA (1,0 equiv.) para completar la desprotección del grupo Boc. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas mientras se agitaba y se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío para dejar un sólido en bruto. Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) a la mezcla en bruto para asegurar la desprotección completa del grupo Boc, y la mezcla se concentró a sequedad. Las condiciones de tratamiento y purificación usadas fueron las mismas que en el Ejemplo 89 anterior para el Compuesto 119, y dieron el producto requerido en forma de un sólido con un rendimiento del 33 %.

35 ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 7,95 - 7,73 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,36 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 2,41 - 2,15 (m, 4H), 2,01 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,43 (dd, J = 22,5, 10,6 Hz, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 3H), 0,98 (s, 3H). LCMS (m/z): 505 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 92: Síntesis de 8-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-4,4-diil)dimetanol (Compuesto 125)

El Compuesto 125 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



5 Etapa 1: Preparación de 2,2-bis(hidroximetil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Una mezcla de 6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (17,0 g, 87,6 mmol), NaOH 3 N (30 ml, 90 mmol) y formaldehído (solución al 37 % en H₂O; 60 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a entre 135-150 °C durante 4 días, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo y se cargó en seco sobre gel de sílice (usando MeOH para facilitar la solubilidad). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (1:0 a 9:1) como eluyente para dar el producto (4,4 g, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido. También obtenido a partir de la columna se recuperó el material de partida (4,6 g).

¹H RMN (d₆-DMSO, 300 MHz): δ 10,98 (s a, 1H), 7,77 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,23 (s a, 2H), 3,82 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 11,5 Hz, 2H); m/z = 254,94 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 2,2-bis(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (7,6 g, 50,4 mmol) a una mezcla agitada de 2,2-bis(hidroximetil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (3,2 g, 12,6 mmol), Et₃N (7,9 ml, 56,6 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) en DCM (60 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un fin de semana. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y H₂O (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 100 ml) y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/DCM (3:1 a 1:0) y después DCM/EtOAc (1:0 a 9:1) como eluyente para dar el producto (7 g) con aprox. el 50 % en moles de TBS-Cl.

Otro experimente usando 3 equiv. de TBS-Cl con 1,02 g de 2,2-bis(hidroximetil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, dio el producto puro (0,62 g, rendimiento del 32 %), seguido del producto con TBS-Cl (0,8 g), seguido de material mono-sililado 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(hidroximetil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,56 g, 38 %).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,64 (s a, 1H), 7,90 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 0,74 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,05 (s, 3H); m/z = 481,02 [M-H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 4,4-bis(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-8-nitro-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazina

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (650 µl, 3,9 mmol) durante 5 min a una solución agitada de 2,2-bis(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,62 g, 1,3 mmol) y NaN₃ (0,50 g, 7,7 mmol) en MeCN (15 ml) a -10 °C (baño de hielo/MeOH) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a -10 °C y se inactivó mediante la adición de EtOAc frío (30 ml) seguido de NaHCO₃ saturado frío (30 ml) [nota: se añadió una solución saturada de NaHCO₃ durante aprox. 5 min]. Además, se añadieron EtOAc (50 ml) y H₂O (30 ml) y las capas acuosas y orgánicas se repartieron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/DCM como eluyente (1:0 a 0:1) para dar el producto (320 mg, rendimiento del 49 %).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,89 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 0,72 (s, 9H), -0,01 (s, 3H), -0,02 (s, 3H); m/z = 507,91 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de 4,4-bis(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-amina

Una mezcla de 4,4-bis(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-8-nitro-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazina (127 mg, 0,3 mmol), hidróxido de paladio (II) sobre carbono (Aldrich cat. número 212911) (25 mg) y EtOH (10 ml) se hidrogenó a 30 psi durante 6 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite, y la torta de filtro se lavó con EtOH (3 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto (rendimiento asumido cuantitativo = 119 mg). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,36-7,3 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 4H), 3,75 (s a, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

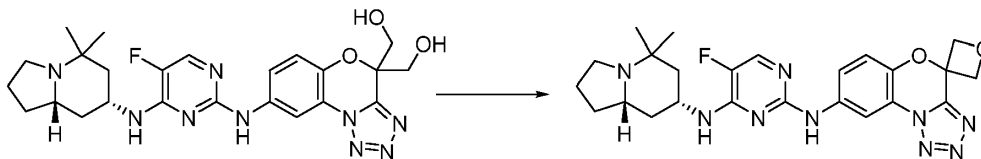
Etapa 5: Preparación de (8-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4,4-diil)dimetanol (Compuesto 125)

El procedimiento de desplazamiento general descrito en el presente documento se usó con 4,4-bis(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-amina (119 mg, 0,3 mmol), (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (112 mg, 0,4 mmol) y *p*TsOH.H₂O (95 mg, 0,5 mmol) en IPA (3 ml) a reflujo. La mezcla en bruto se cargó en seco directamente en sílice y la purificación fue por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH como eluyente (1:0 a 8:2) para dar el producto (presunta sal tosilato). El producto se repartió entre EtOAc (30 ml) y NaOH 0,5 N (30 ml). La capa acuosa se saturó con NaCl y después se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar el producto (63 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 9,19 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,34-4,14 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 4H), 2,89-2,70 (m, 1H), 2,18-1,11 (m, 10h), 1,04 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); ¹⁹F RMN (*d*₆-DMSO, 282 MHz): δ -166,3 (s); *m/z* = 511,98 [M+H]⁺ & 510,04 [M-H]⁺.

Ejemplo 93: Preparación del Compuesto 126

El Compuesto 126 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:

Etapa 1: Síntesis de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de (8-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4-il)metilo

Una mezcla de (8-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4,4-diil)dimetanol (30 mg, 0,06 mmol), cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo (26 mg, 0,12 mmol), piridina (0,2 ml) y DCM (3 ml) se agitó a 40 °C durante una noche. Se añadió una alícuota adicional de cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo (26 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 días más. Después de dejarse enfriar, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y H₂O (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH como eluyente (se usaron 6 placas de TLC preparativa) para dar el producto (15 mg, rendimiento del 37 %). *m/z* = 693,99 [M+H]⁺ & 692,06 [M-H]⁺.

También se aisló a partir de las placas de TLC preparativa material di-sulfonilado (30 mg, 59 %) - bis(2,4,6-trimetilbencenosulfonato) de (8-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4,4-diil)bis(metileno).

Etapa 2: Síntesis de *N*⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-*N*²-(espiro[benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4,3'-oxetan]-8-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 126)

Se añadió gota a gota ⁿBuLi (1,6 M en hexanos, 45 µl, 0,07 mmol) durante 2 min a una solución agitada de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de (8-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-(hidroximetil)-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4-il)metilo (15 mg, 0,02 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó a reflujo y se agitó durante 2 h. El análisis por TLC indicó parte de material de partida. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió más cantidad de ⁿBuLi (1,6 M en hexanos; 50 µl, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después se calentó a reflujo y se agitó durante 1 h. El análisis por TLC indicó la reacción completa. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió MeOH (2 ml) y la mezcla se concentró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa

fin a usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (9:1) como eluyente, después se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa líquida de alta resolución para dar el producto (3 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido y en forma de una sal del ácido trifluoroacético (TFA).

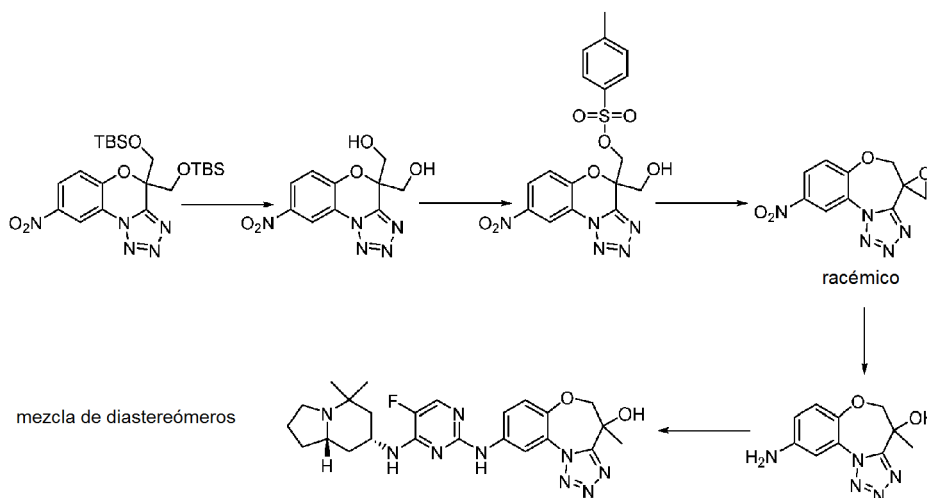
¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ -166,0 (s), -73,5 (s, TFA)

¹⁹F RMN (*d*₆-DMSO, 282 MHz): δ 9,31 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,44-8,42 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 7,5, 4,1 Hz, 2H), 4,96 (t aparente, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,35-4,14 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,70-1,37 (m, 4H), 1,36-1,13 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H)

m/z = 494,45 [M+H]⁺

Ejemplo 94: Preparación de 9-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrobenzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-4-ol (Compuesto 127)

El Compuesto 127 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapla 1: Preparación de (8-nitro-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4,4-diil)dimetanol

Se añadió fluoruro de tetra-butilamonio (solución 1 M en THF; 37,2 ml, 37,2 mmol) a una solución agitada de 4,4-*bis*((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-8-nitro-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazina (6,3 g, 12,4 mmol) y AcOH (2,1 ml, 37,2 mmol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y H₂O (150 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (1:0 a 92:8) como eluyente para proporcionar el compuesto deseado (1,6 g). El compuesto deseado se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con H₂O (12 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dejar el producto (0,9 g) en forma de un sólido.

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 8,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,28 (ddd, *J* = 9,2, 2,6, 0,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,97 (s, 2H); *m/z* = 279,92 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (4-(hidroximetil)-8-nitro-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4-il)metilo

Una mezcla de (8-nitro-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4,4-diil)dimetanol (279 mg, 1,0 mmol), cloruro de para-toluenosulfonilo (381 mg, 2,0 mmol), piridina (0,1 ml) y DCM (10 ml) se agitó a 40 °C durante una noche. Después de dejarse enfriar, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/EtOAc (1:0 a 0:1) y después EtOAc/MeOH (9:1) como eluyente para dar el producto deseado (177 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 8,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 9,2, 2,7, 0,7 Hz), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,72 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 5,8, 1,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H); *m/z* = 433,76 [M+H]⁺ y 431,86 [M-H]⁺.

Etapa 3: Preparación de (*R/S*) 9-nitro-5*H*-espiro[benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-4,2'-oxirano]

Se añadió gota a gota ⁿBuLi (1,6 M en hexanos, 110 µl, 0,18 mmol) durante 5 min a una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de (4-(hidroximetil)-8-nitro-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-4-il)metilo (70 mg, 0,16 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a reflujo y se agitó durante 2 h. Después de dejarse enfriar, la mezcla se concentró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina usando DCM/EtOAc (9:1) como eluyente para dar el producto (16 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,33 (dd, *J* = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,34 (ddd, *J* = 9,0, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 13,5, 1,0 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 5,1, 0,9 Hz, 1H); *m/z* = 261,94 [M+H]⁺.

La estructura del producto se confirmó por la obtención de una estructura de rayos X de un cristal de EtOAc/hexano en un experimento separado:

Datos de cristal y refinamiento de estructura:

Fórmula empírica	C ₁₀ H ₇ N ₅ O ₄
Peso de la fórmula	261,21
Temperatura/K	100
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo de espacio	C2/c
<i>a</i> /Å	21,3599(4)
<i>b</i> /Å	5,67930(10)
<i>c</i> /Å	18,7387(3)
<i>α</i> /°	90,00
<i>β</i> /°	109,5830(10)
<i>γ</i> /°	90,00
Volumen/Å ³	2141,69(6)
<i>Z</i>	8
<i>ρ</i> _{calc} /mg/mm ³	1,620
<i>m</i> /mm ⁻¹	1,115
<i>F</i> (000)	1072,0
Tamaño de cristal/mm ³	0,271 x 0,25 x 0,201
Intervalo 2Θ para la recogida de datos	8,78 a 147,62°
Intervalos de índice	-25 ≤ <i>h</i> ≤ 26, -6 ≤ <i>k</i> ≤ 7, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 23
Reflexiones recogidas	11452
Reflexiones independientes	2112[R(int) = 0,0221]
Datos/restricciones/parámetros	2112/0/172
Bondad de ajuste en <i>F</i> ²	1,058
Índices <i>R</i> finales [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0348, <i>wR</i> ₂ = 0,0906
Índices <i>R</i> finales [todos los datos]	<i>R</i> ₁ = 0,0363, <i>wR</i> ₂ = 0,0918
Mayor dif. de pico/orificio/e Å ⁻³	0,29/-0,29

Etapa 4: Preparación de (*R/S*) 9-amino-4-metil-4,5-dihidrobenczo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-4-ol

El procedimiento de hidrogenación general descrito en el presente documento se usó con 9-nitro-5*H*-espiro[benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-4,2'-oxirano] (16 mg, 0,06 mmol) y Pd(OH)₂ sobre carbono (3 mg), a 1 atm de H₂ (globo) en EtOH (15 ml) para dar el producto (el rendimiento se asumió cuantitativo = 14 mg).

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,58 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (ddd, *J* = 8,7, 2,6, 0,6 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 12,5, 0,5 Hz, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 1,72 (s, 3H); *m/z* = 234,17 [M+H]⁺.

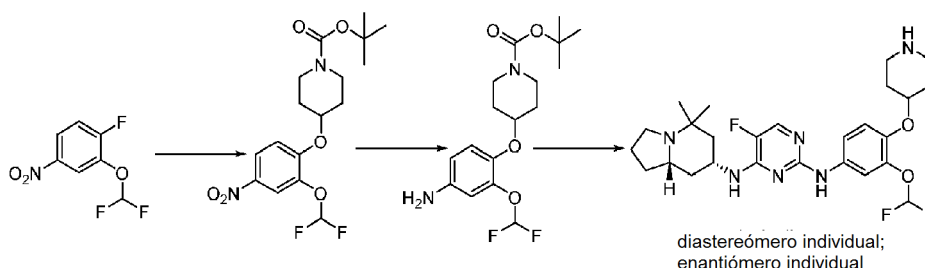
Etapa 5: Preparación de 9-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrobenczo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-4-ol (Compuesto 127)

El procedimiento de desplazamiento general descrito en el presente documento se usó con 9-amino-4-metil-4,5-dihidrobenzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-4-ol (14 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (31 mg, 0,09 mmol) y *p*TsOH.H₂O (46 mg, 0,24 mmol) en IPA (3 ml) a 70 °C para dar el producto. La purificación fue por cromatografía preparativa de capa fina usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (9:1) como eluyente. El producto de las placas de TLC preparativa se repartió entonces entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dejar el producto (18 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 9,35 (s, 1H), 8,67 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,33-4,22 (m, 3H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,42-2,66 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,93-1,15 (m, 5H), 1,71 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 10,0 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (*d*₆-DMSO, 282 MHz): δ -166,0 (s); *m/z* = 496,43 [M+H]⁺.

Ejemplo 95: Preparación de *N*²-(3-(difluorometoxi)-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-*N*⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 128)

El Compuesto 128 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapla 1: Preparación de 4-(2-(difluorometoxi)-4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó un procedimiento similar detallado a continuación para el Compuesto 133, pero usando 1-cloro-2-(difluorometoxi)-4-nitrobenceno (preparado de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2010/090875) (1,12 g, 5,0 mmol), *tert*-butóxido potásico (1,18 g, 10,0 mmol) y *N*-Boc-4-hidroxipiperidina (2,0 g, 10,0 mmol) en THF (30 ml) se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente para dar el producto (406 mg, rendimiento del 28 %) después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/heptano (1:9 a 1:1) como eluyente. El producto tenía aproximadamente un 70 % de pureza por LC/MS y ¹H RMN.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,16-8,1 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 6,83 (dt, *J* = 73,5, 1,6 Hz, 1H), 6,55-6,46 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,48 (m, 9H).

Etapla 2: Preparación de 4-(4-amino-2-(difluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento de hidrogenación general como se describe en el presente documento se usó con 4-(2-(difluorometoxi)-4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (193 mg, 0,5 mmol), paladio sobre carbón (39 mg) y MeOH (5 ml) a presión atmosférica (globo de H₂) para dar el producto (113 mg, rendimiento del 63 %) después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/heptano (2:8 a 6:4) como eluyente.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,84-6,7 (m, 1H), 6,78 (t, *J* = 75,3 Hz, 1H), 6,52-6,45 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,57 (s a, 2H), 3,30-3,22 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,47 (m, 9H).

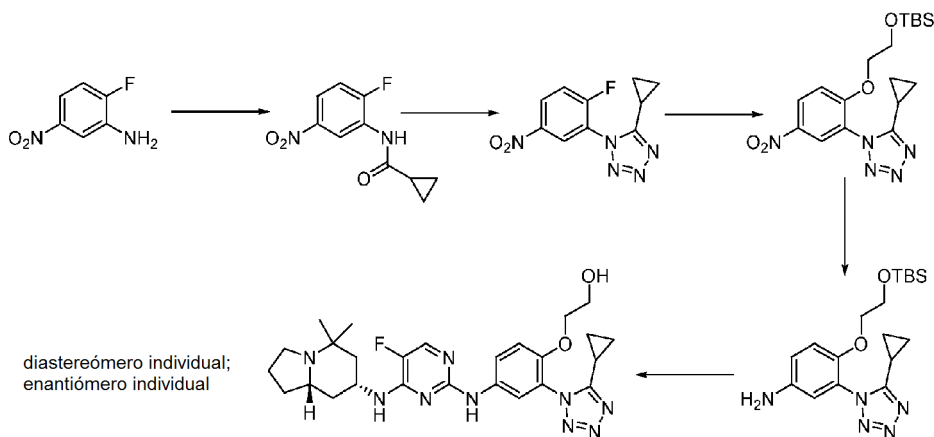
Etapla 3: Preparación de *N*²-(3-(difluorometoxi)-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-*N*⁴-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 128)

El procedimiento de desplazamiento general descrito en el presente documento se usó con 4-(4-amino-2-(difluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (113 mg, 0,3 mmol), clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (106 mg, 0,3 mmol) y *p*TsOH.H₂O (42 mg, 0,2 mmol) en IPA (3 ml) a reflujo para dar el producto (91 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido, después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (1:0 a 85:15) como eluyente.

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 8,97 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 3,9, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 6,93 (dt, *J* = 75,1, 1,4 Hz, 1H), 4,30-4,08 (m, 2H), 3,00-2,78 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,32 (q aparente, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,91-1,69 (m, 3H), 1,64-1,34 (m, 3H), 1,28-1,10 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); ¹⁹F RMN (*d*₆-DMSO, 282 MHz): δ -80,1 (s), 166,8 (s); *m/z* = 521,55 [M+H]⁺.

Ejemplo 96: Preparación de 2-(2-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)-4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 129)

El Compuesto 129 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapas 1: Preparación de N-(2-fluoro-5-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida

- Se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (5,4 ml, 60 mmol) durante 5 min a una solución agitada de 2-fluoro-5-nitroanilina (1,56 g, 10,0 mmol) y NaHCO₃ sólido (7,65 g, 90 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante una noche, después se diluyó con DCM (50 ml) y H₂O (100 ml) y se agitó durante 30 min. Las capas acuosas y orgánicas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/heptano (1:9 a 4:6) como eluyente para dar el producto (2,2 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido.
- ¹H RMN (d₆-DMSO, 300 MHz): δ 10,39 (s a, 1H), 9,02-8,97 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 0,86-0,74 (m, 4H); ¹⁹F RMN (d₆-DMSO, 282 MHz): -115,2 (s).

Etapas 2: Preparación de 5-ciclopropil-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1*H*-tetrazol

- Una solución agitada de N-(2-fluoro-5-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida (210 mg, 1,0 mmol) en MeCN (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió de -10 a -20 °C (baño de hielo/MeOH) y se desarrolló un precipitado. Se añadió gota a gota Tf₂O (0,34 ml, 2,0 mmol) durante 3-5 min (se desarrolló una solución). La mezcla se agitó en el baño de refrigeración durante 2 min más, después se añadió gota a gota TMS-N₃ (0,53 ml, 4,0 mmol) durante 2 min (temp. de baño a aprox. -10 °C). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 90 min (temperatura del baño de aprox. 15 °C). La mezcla se trató mediante la adición de EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ saturado (15 ml). Después de agitar durante 2 min, la mezcla se puso en un embudo de separación y se añadió H₂O (30 ml). Las capas acuosas y orgánicas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/heptano (2:8 a 4:6) como eluyente para dar el producto deseado (112 mg, rendimiento del 45 %).
- ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,51 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H); ¹⁹F RMN (CDCl₃, 282 MHz): -108,7 (s); m/z = 292,54 [M+MeCN+H]⁺ & 247,54 [M-H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 1-(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitrofenil)-5-ciclopropil-1*H*-tetrazol

- Una mezcla de 5-ciclopropil-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1*H*-tetrazol (112 mg, 0,45 mmol), 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (159 mg, 0,9 mmol) y Cs₂CO₃ (325 mg, 1,0 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se enfrió y después se vertió en EtOAc (30 ml) y H₂O (20 ml). Las capas acuosas y orgánicas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/heptano (4:6 a 1:0) para dar el producto deseado (23 mg, rendimiento del 13 %), seguido del producto deseado en forma del material de-sililado, 2-(2-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)-4-nitrofenoxi)etan-1-ol (82 mg, 63 %). Ambos productos se recogieron para dar el compuesto final deseado.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,49 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,91 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), -0,02 (s, 3H), -0,02 (s, 3H); *m/z* = 407,64 [M+H]⁺.

- 5 Datos para 2-(2-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)-4-nitrofenoxi)etan-1-ol: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,51 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación 4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)anilina

- 10 Una mezcla de 1-(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitrofenil)-5-ciclopropil-1*H*-tetrazol (23 mg, 0,06 mmol), paladio sobre carbón (tipo Degussa E101; 5 mg) u MeOH (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica (globo de H₂) durante 3 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite, y la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 5 ml). El filtrado se concentró al vacío para dejar el producto (rendimiento asumido cuantitativo = 21 mg).

- 15 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

- 20 De forma análoga, se hidrogenó 2-(2-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)-4-nitrofenoxi)etan-1-ol (82 mg, 0,3 mmol), paladio sobre carbón (16 mg) y MeOH (7 ml) para dar 2-(4-amino-2-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)fenoxi)etan-1-ol (67 mg, 91 %) después del tratamiento.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,10 (s a, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

- 25 Etapa 5: Preparación de 2-(2-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)-4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 129)

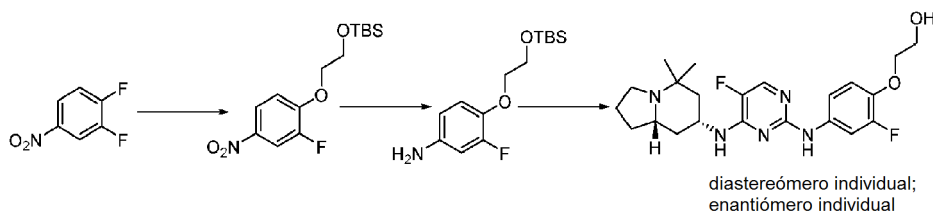
- 30 Una mezcla de clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (20 mg, 0,06 mmol), 4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)anilina (21 mg, 0,06 mmol) y *p*TsOH.H₂O (22 mg, 0,12 mmol) en IPA (5 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. Después de dejarse enfriar, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y NaOH 1 N (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (9:1) como eluyente (se usaron 5 placas de TLC prep.) para dar el

- 35 producto (17 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido.
¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,82 (dd, *J* = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 12,0, 2,6 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 4,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 4,01 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 2,92-2,71 (m, 1H), 2,33-2,14 (m, 1H), 2,06-1,36 (m, 9H), 1,35-0,96 (m, 9H), 0,89-0,69 (m, 2H); ¹⁹F RMN (*d*₆-DMSO, 282 MHz): δ -166,5 (s); *m/z* = 524,29 [M+H]⁺.

- 40 De forma análoga, se usó 2-(4-amino-2-(5-ciclopropil-1*H*-tetrazol-1-il)fenoxi)etan-1-ol (67 mg, 0,26 mmol) en una reacción de desplazamiento similar usando clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (95 mg, 0,28 mmol) y *p*TsOH.H₂O (98 mg, 0,51 mmol) en IPA (5 ml) a reflujo para dar el producto (88 mg, rendimiento del 66 %) después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (1:0 a 9:1).

Ejemplo 97: Preparación de 2-(4-(((7*R*, 8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenoxi)etan-1-ol (Compuesto 130)

- 50 El Compuesto 130 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapa 1: Preparación de *tert*-butil-(2-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etoxi)dimetilsilano

- 55 Se usó el mismo procedimiento detallado a continuación para el Compuesto 133, pero usando 3,4-difluoronitrobenzo (225 mg, 1,4 mmol), *tert*-butóxido potásico (354 mg, 3,2 mmol) y 2-((*tert*-

butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (506 mg, 2,9 mmol) en THF (3 ml) para dar el producto (451 mg) después del tratamiento (se asumió un rendimiento cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-((*tert*-butildimetil)silil)oxi)etoxi)-3-fluoroanilina

Una mezcla de *tert*-butil-(2-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etoxi)dimetilsilano (451 mg, 1,4 mmol), paladio sobre carbón (90 mg) y MeOH (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica (globo de H₂) durante 3 h. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío y se cargó en seco sobre gel de sílice, después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/heptano (0:1 a 4:6) como eluyente para dar el producto (291 mg, rendimiento del 71 % en 2 etapas).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,88 (dt, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,49 (dt, *J* = 12,6, 5,6 Hz, 1H), 6,39-6,35 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 0,92 (m, 9H), 0,11-0,10 (m, 6H); ¹⁹F RMN (CDCl₃, 282 MHz): δ -132,3 (dd).

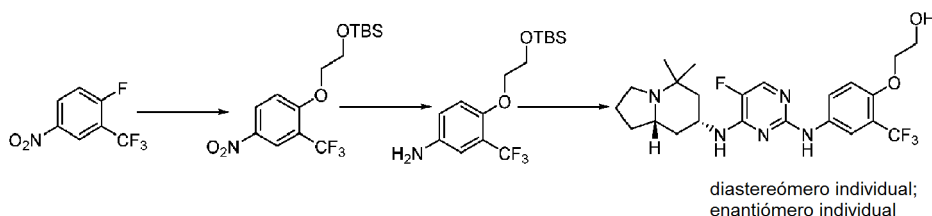
Etapa 3: Preparación de 2-(4-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenoxi)etan-1-ol (Compuesto 130)

El procedimiento de desplazamiento general descrito en el presente documento se usó con 4-(2-((*tert*-butildimetil)silil)oxi)etoxi)-3-fluoroanilina (285 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (336 mg, 1,0 mmol) y *p*TsOH.H₂O (381 mg, 2,0 mmol) en IPA (10 ml) a reflujo para dar el producto (143 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido, después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (1:0 a 9:1) como eluyente.

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 9,03 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 1H), 4,89-4,74 (m, 1H), 4,40-4,09 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,75-3,57 (m, 2H), 2,92-2,77 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 1H), 1,87-1,52 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,51-1,35 (m, 1H), 1,32-1,12 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H); ¹⁹F RMN (*d*₆-DMSO, 282 MHz): δ -166,9 (s), -133,2 (m); *m/z* = 434,23 [M+H]⁺.

Ejemplo 98: Preparación de 2-(4-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 131)

El Compuesto 131 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapa 1: Preparación de *tert*-butil-(2-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etoxi)dimetilsilano

Se usó el mismo procedimiento detallado a continuación para el Compuesto 133, pero usando 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (299 mg, 1,4 mmol), *tert*-butóxido potásico (354 mg, 3,2 mmol) y 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (506 mg, 2,9 mmol) en THF (3 ml) para dar el producto (451 mg) después del tratamiento (se asumió un rendimiento cuantitativo). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-(trifluorometil)anilina

El procedimiento de hidrogenación general como se describe en el presente documento se usó para dar el producto (481 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 2-(4-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 131)

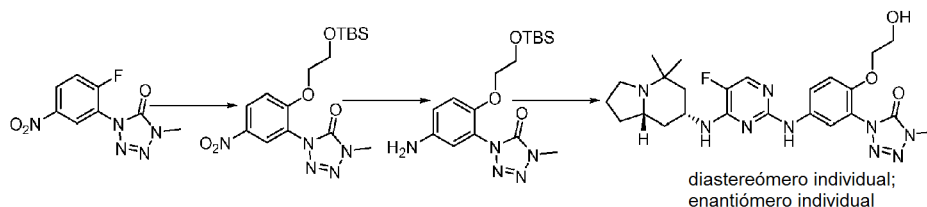
El procedimiento de desplazamiento general descrito en el presente documento se usó con 4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-(trifluorometil)anilina (481 mg, 1,4 mmol), clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (480 mg, 1,4 mmol) y *p*TsOH.H₂O (546 mg, 2,9 mmol) en IPA (10 ml) a reflujo para dar el producto (387 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido, después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (1:0 a 9:1) como eluyente.

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 9,04 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,82 (c, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,28-4,08 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,95-2,74 (m, 1H), 2,37-2,17

(m, 1H), 2,08-1,90 (m, 1H), 1,86-1,34 (m, 5H), 1,32-1,16 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); ^{19}F RMN (d_6 -DMSO, 282 MHz): δ -60,3 (d), -166,6 (s); m/z = 484,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 99: Preparación de 1-(5-((4-(((7*R*, 8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (Compuesto 132)

El Compuesto 132 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapas 1: Preparación de 1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitrofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona

Se usó un procedimiento similar como se detalla a continuación para el Compuesto 133. Se agitaron 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (preparada de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0130415) (250 mg, 1,1 mmol), *tert*-butoxido potásico (258 mg, 2,3 mmol) y 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (369 mg, 2,1 mmol) en THF (2 ml) durante 1 h a temperatura ambiente para dar el producto después del tratamiento (se asumió un rendimiento cuantitativo = 413 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: Preparación de 1-(5-amino-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona

El procedimiento de hidrogenación general descrito en el presente documento se usó para dar el producto después del tratamiento (se asumió un rendimiento cuantitativo = 382 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

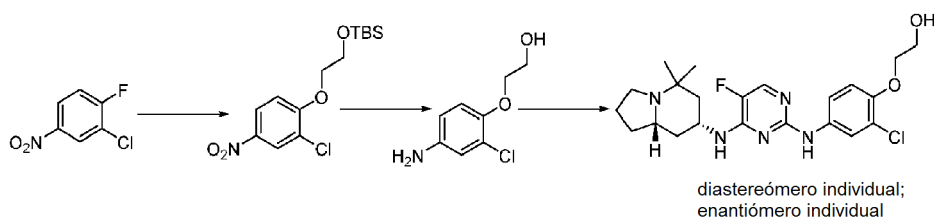
Etapas 3: Preparación de 1-(5-((4-(((7*R*, 8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (Compuesto 132)

El procedimiento de desplazamiento general como se describe en el presente documento se usó con 1-(5-amino-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (382 mg, 1,1 mmol), clorhidrato de (7*R*, 8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (350 mg, 1,1 mmol) y *p*TsOH.H₂O (398 mg, 2,1 mmol) en IPA (10 ml) a reflujo para dar el producto (113 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido, después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (1:0 a 95:5) como eluyente.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 300 MHz): δ 9,25 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 2,93 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,56 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,32-1,19 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); ^{19}F RMN (d_6 -DMSO, 282 MHz): δ -166,6 (s); m/z = 514,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 100: Preparación de 2-(2-cloro-4-((4-(((7*R*, 8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 133)

El Compuesto 133 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapa 1: Preparación de *terc*-butil-(2-(2-cloro-4-nitrofenoxi)etoxi)dimetilsilano

Se añadió en una porción *terc*-butoxido potásico (354 mg, 3,2 mmol) a una solución agitada de 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (506 mg, 2,9 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió en una porción 3-cloro-4-fluoronitrobenzoceno (251 mg, 1,4 mmol) (la reacción se volvió de color oscuro). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después el baño de hielo se eliminó, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (10 min) y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dejar el producto en forma de un aceite (se asumió un rendimiento cuantitativo = 475 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-amino-2-clorofenoxi)etan-1-ol

Una mezcla de *tert*-butil-(2-(2-cloro-4-nitrofenoxi)etoxi)dimetilsilano (475 mg, 1,4 mmol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,07 g, 5,7 mmol) en EtOH (40 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h. Después de dejarse enfriar, la mezcla se vertió en EtOAc (50 ml) y NaHCO_3 saturado (50 ml), y después se filtró a través de celite. El filtrado se repartió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dejar un residuo en bruto. El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/heptano (2:8 a 1:0) como eluyente para dar el producto (9 mg, rendimiento del 3 %).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,52 (s a, 2H), 2,33 (s a, 1H); *m/z* = 188,0 [M+H]⁺.

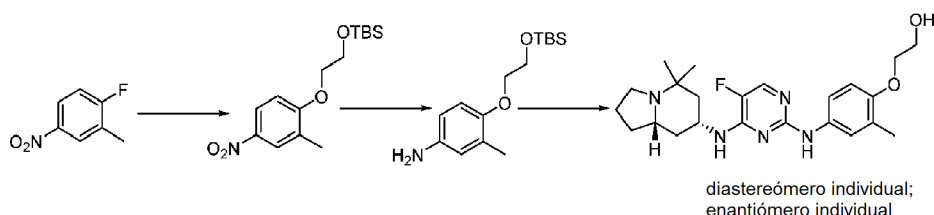
Etapa 3: Preparación de 2-(2-cloro-4-((4-(((7*R*, 8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 133)

El procedimiento de desplazamiento general descrito en el presente documento se usó con 2-(4-amino-2-clorofenoxi)etan-1-ol (9 mg, 0,05 mmol), clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (16 mg, 0,05 mmol) y *p*TsOH.H₂O (18 mg, 0,1 mmol) en IPA (5 ml) a reflujo para dar el producto (16 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido después del tratamiento y la purificación por cromatografía preparativa de capa fina usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH como eluyente (9:1; 5 placas de TLC preparativa).

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 8,98 (s, 1H), 7,91-7,90 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 4,94-4,78 (s a, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 3H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,31-1,12 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); ¹⁹F RMN (*d*₆-DMSO, 282 MHz): δ -166,8 (s); *m/z* = 450,27 [M+H]⁺.

Ejemplo 101: Preparación de 2-(4-(((4-((7R, 8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(metilfenoxi)etan-1-ol (Compuesto 134)

El Compuesto 134 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapa 1: Preparación de *terc*-butildimetil(2-(2-metil-4-nitrofenoxi)etoxi) silano

Se usó un procedimiento similar como se ha detallado anteriormente para el Compuesto 133. Se agitaron 2-fluoro-5-nitrotolueno (310 mg, 2,0 mmol), *tert*-butóxido potásico (494 mg, 4,4 mmol) y 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (705 mg, 4,0 mmol) en THF (6 ml) durante 3 h a temperatura ambiente para dar el producto después del tratamiento (se asumió un rendimiento cuantitativo = 623 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-metilanilina

El procedimiento de hidrogenación general como se describe en el presente documento se usó para dar el producto después del tratamiento (se asumió un rendimiento cuantitativo = 563 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

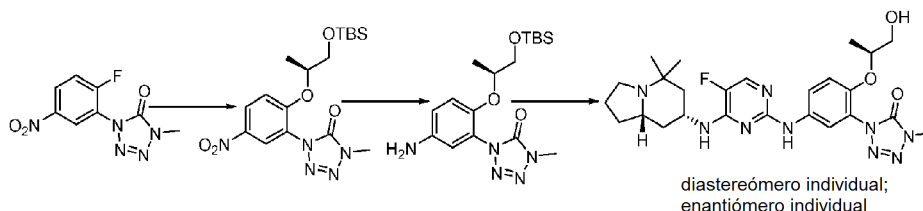
Etapa 3: Preparación de 2-(4-(((7*R*, 8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(metil)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 134)

El procedimiento de desplazamiento general descrito en el presente documento se usó con 4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-metilanilina (563 mg, 2,0 mmol), clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (478 mg, 1,4 mmol) y *p*TsOH.H₂O (544 mg, 2,9 mmol) en IPA (10 ml) a reflujo para dar el producto (360 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido, después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (1:0 a 9:1) como eluyente.

¹H RMN (*d*₆-DMSO, 300 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,27-4,11 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 2H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,45-2,20 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,90-1,35 (m, 6H), 1,32-1,15 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H); ¹⁹F RMN (*d*₆-DMSO, 282 MHz): δ -167,9 (s); *m/z* = 484,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 102: Preparación de 1-(5-(((7*R*, 8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (Compuesto 135)

El Compuesto 135 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



Etapa 1: Preparación de (*S*)-1-(2-(((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)-5-nitrofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona

Se usó un procedimiento similar como se ha detallado anteriormente para el Compuesto 133. Se agitaron 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (preparada de acuerdo con la solicitud de patente de Estados Unidos 20110130415) (239 mg, 1,0 mmol), *tert*-butoxido potásico (146 mg, 1,2 mmol) y (*S*)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ol (Milestone PharmaTech) (209 mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml) durante 2 h a temperatura ambiente para dar el producto después del tratamiento (se asumió un rendimiento cuantitativo = 410 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de (*S*)-1-(5-amino-2-(((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona

El procedimiento de hidrogenación general como se describe en el presente documento se usó con 410 mg de material de partida, paladio sobre carbón (80 mg) y MeOH (10 ml) a 1 atm de presión de H₂ (globo) para dar el producto después del tratamiento (se asumió un rendimiento cuantitativo = 380 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

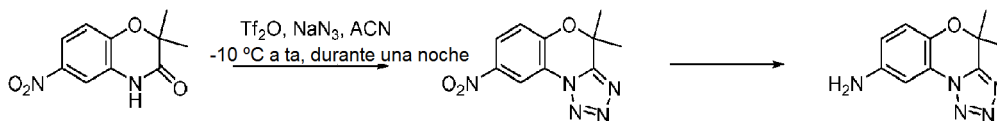
Etapa 3: Preparación de 1-(5-(((7*R*, 8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (Compuesto 135)

El procedimiento de desplazamiento general como se describe en el presente documento se usó con (*S*)-1-(5-amino-2-(((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (380 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (240 mg, 0,7 mmol) y *p*TsOH.H₂O (272 mg, 1,4 mmol) en IPA (10 ml) a reflujo para dar el producto (120 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido, después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/NH₃ 2 M en MeOH (1:0 a 9:1) como eluyente.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,35-1,36 (m, 8H), 1,30-1,11 (m, 2H), 1,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃, 282 MHz): δ -166,6 (s); *m/z* = 528,14 [M+H]⁺ & 526,10 [M-H]⁺.

Ejemplo 103: Preparación del Compuesto 136

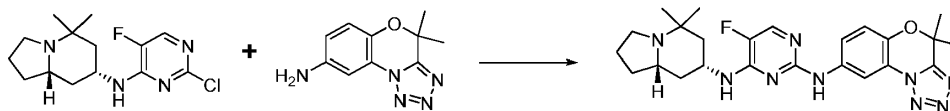
Síntesis de 4,4-dimetil-4*H*-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-amina



A una solución de amida nitro bicíclica (100 mg, 0,450 mmol, 1 equiv.) en ACN (5 ml) en gas argón se le añadió en una porción NaN_3 (117 mg, 1,80 mmol, 4 equiv.). La suspensión se enfrió a -10°C (salmuera y hielo), y se añadió lentamente gota a gota Tf_2O (152 μl , 254 mg, 0,900 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó una relación de reactante:producto = 30:70. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -10°C y se inactivó mediante la adición gota a gota de bicarbonato sódico saturado enfriado con hielo y se diluyó con hielo-EtOAc frío. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua 1x, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM para dar el intermedio tetrazol nitro tricíclico (88 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,60-8,61 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,28-8,31 (dd, 1H, $J = 1,2\text{Hz}$, 9,0Hz), 7,46-7,49 (d, $J = 9,0\text{Hz}$), 1,83 (s, 6H); $m/z = 248$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de N2-(4,4-dimetil-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 136)

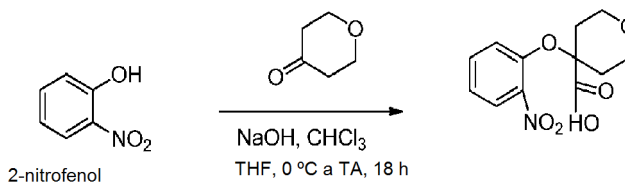


Una mezcla de anilina tricíclica (232 mg, 1,07 mmol, 1,2 equiv.), (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (266 mg, 0,890 mmol, 1,0 equiv.), y PTSA monohidrato (170 mg, 0,890 mmol, 1,0 equiv.) en IPA (9 ml) se calentó a 70°C durante 3 días. El análisis por LCMS indicó un 7 % de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina sin reaccionar. Se añadió 3-amino ácido benzoico (366 mg, 2,67 mmol, 3 equiv.) y se calentó a 70°C durante una noche para eliminar la pirimidina sin reaccionar. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N 1x, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM: NH_3 2 M/MeOH = 100:0 a 95:5 usando aumentos de NH_3 2 M al 1 %/MeOH para dar el Compuesto 136 (350 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,46-8,47 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,88-7,89 (d, 1H, $J = 3,6\text{Hz}$), 7,61-7,64 (dd, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$, 9,0Hz), 7,23-7,26 (d, $J = 6,6\text{Hz}$), 7,10-7,13 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 4,21 (s a, 1H), 2,80 (s a, 1H), 0,85-2,26 (m, 22H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,0 (s); $m/z = 480$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 104: Preparación del Compuesto 137

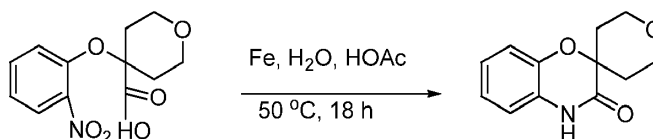
Síntesis de amida pirano espirocíclica



A una solución de 2-nitrofenol (2,0 g, 14,38 mmol, 1 equiv.) en 50 ml de THF se le añadió NaOH en polvo (4,89 g, 122,23 mmol, 8,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió tetrahidro-4H-pirano-4-ona (12,95 g, 129,39 mmol, 9,0 equiv.) y la mezcla se enfrió a 0°C . Después, se añadió gota a gota cloroformo y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (~ 100 ml) y DCM (~ 100 ml). La capa acuosa se separó, se lavó con ~ 60 ml de DCM y se acidificó con HCl 3 N (~ 20 ml) a pH 3, y después se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,60 (s a, 1H), 8,13 (dm, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (tm, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18 (dm, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (tm, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,90-3,71 (m, 4H), 2,41-1,74 (m, 4H). $m/z = 266,0$ ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

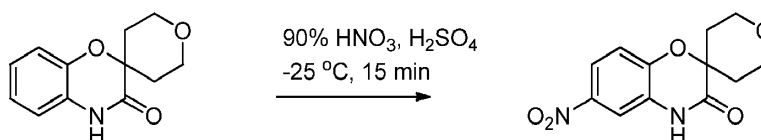
Síntesis de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4]oxazin-2,4'-piran]-3(4H)-ona



- 5 Una solución del ácido en bruto anterior (14,38 mmol, 1 equiv.) en HOAc (45 ml) y H₂O (4,5 ml) a 50 °C se trató con polvo de hierro. Después, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. La torta de filtro se lavó con DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron NaOH 1 N (~ 150 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:1) como eluyente para dar 0,98 g de producto (rendimiento del 33 % para las dos etapas anteriores).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,94 (s a, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,84-6,81 (m, 1H), 3,98-3,81 (m, 4H), 2,27-2,20 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H). *m/z* = 218,1 (M-H)⁺.

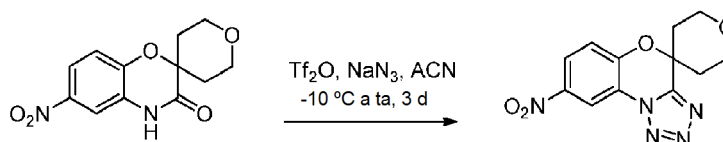
15 Síntesis de amida nitro pirano espirocíclica



- 20 La amida pirano espirocíclica (155 mg, 0,707 mmol, 1 equiv.) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en H₂SO₄ (7 ml) hasta que se hizo homogénea. La solución se enfrió a -25°C (temperatura externa) y se añadió lentamente gota a gota HNO₃ (fumante >90 %; 32 ul, 0,707 mmol, 1 equiv.) y se agitó durante 15 min a -25°C. La mezcla de reacción se inactivó con hielo, se diluyó con EtOAc, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua 1x, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice, se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con Hex:EtOAc = 100:0 a 70:30 usando aumentos de EtOAc al 10 % para proporcionar la amida nitro pirano espirocíclica (110 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color amarillo-pardo.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 11,1 (s, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,73-7,74 (m, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H, *J* = 9,0Hz), 3,66-3,75 (m, 4H), 1,97-2,07 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 1H); *m/z* = 265 (M+H)⁺.

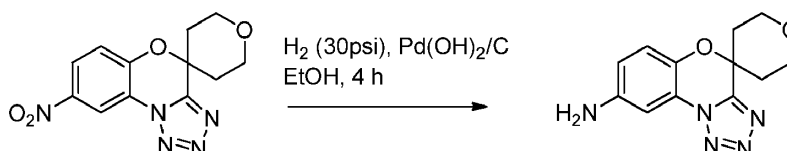
30 Síntesis de tetrazol nitro pirano espirocíclico



- 35 A una solución de amida nitro pirano espirocíclica (50 mg, 0,189 mmol, 1 equiv.) en ACN (1 ml) en gas argón se le añadió NaN₃ (50 mg, 0,757 mmol, 4 equiv.) en una porción. La suspensión se enfrió a -10 °C (salmuera y hielo), y se añadió lentamente gota a gota Tf₂O (64 ul, 107 mg, 0,378 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -10 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de bicarbonato sódico saturado enfriado con hielo y se diluyó con hielo-EtOAc frío. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua 1x, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa y se eluyó con Hex:EtOAc = 1:1 para dar el tetrazol nitro pirano espirocíclico (7 mg, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanco pálido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,61-8,62 (d, 1H, *J* = 2,7Hz), 8,31-8,35 (dd, 1H, *J* = 2,7Hz, 9,0Hz), 7,58-7,61 (d, 1H, *J* = 9,0Hz), 3,82-3,90 (m, 4H), 2,12-2,30 (m, 4H); *m/z* = 290 (M+H)⁺.

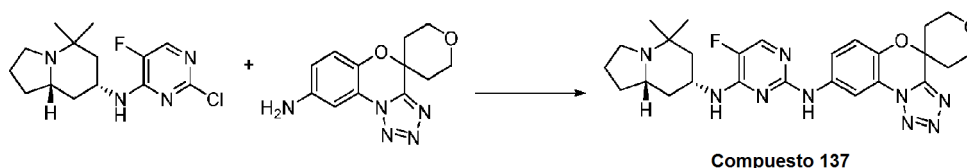
45 Síntesis de anilina pirano espirocíclica



Un recipiente Parr se cargó con tetrazol nitro pirano espirocíclico (14 mg, 0,0484 mmol), EtOH (3 ml) y Pd(OH)₂ al 20 %/C (2,8 mg, 20 % en peso del compuesto nitro de partida) dando una suspensión. El recipiente se cerró herméticamente, se desgasificó, y se llenó de nuevo con H₂ (x 3). Después, el recipiente se cargó con 30 psi de H₂ y se dejó agitar durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y el lecho de celite se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar anilina pirano espirocíclica (13 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 7,12-7,15 (m, 1H), 7,01-7,05 (dd, 1H, J = 0,9Hz, 8,7Hz), 5,35 (s a, 2H), 3,79-3,90 (m, 4H), 1,97-2,20 (m, 4H); *m/z* = 260 (M+H)⁺.

10 Síntesis de N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-4,4'-piran]-8-il)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 137)

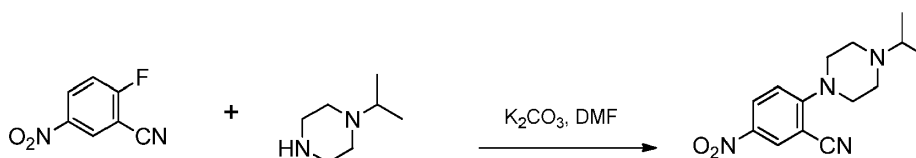


Una mezcla de anilina pirano espirocíclica (13 mg, 0,0501 mmol, 1,0 equiv.), (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (20 mg, 0,0652 mmol, 1,3 equiv.), y PTSA monohidrato (20 mg, 0,100 mmol, 2,0 equiv.) en IPA (1 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N 1x, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando ácido fórmico como el modificador para proporcionar la sal semi-formiato del Compuesto 137 (8,2 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,42-8,43 (d, 1H, J = 1,8Hz), 8,11 (s, 0,5H, ácido fórmico-H), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,0Hz), 7,58-7,62 (dd, 1H, J = 1,8Hz, 9,0Hz), 7,21-7,23 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,15-7,18 (d, 1H, J = 9,0Hz), 6,49 (s, 0,5H, ácido fórmico-OH), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 4H), 2,76-2,81 (m, 1H), 0,83-2,26 (m, 20H); ¹⁹F RMN (282 MHz; *d*₆-DMSO) δ -166,0 (s); *m/z* = 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 105: Preparación del Compuesto 138

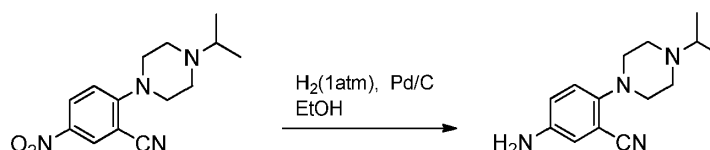
30 Síntesis de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzonitrilo



Una mezcla de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (1,08 g, 6,50 mmol, 1 equiv.), 1-isopropilpiperazina (1,0 g, 7,80 mmol, 1,2 equiv.), y K₂CO₃ (2,69 g, 19,50 mmol, 3 equiv.) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre exceso de agua y EtOAc, y después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera 1x. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzonitrilo (1,76 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,49-8,50 (m, 1H), 8,24-8,29 (m, 1H), 7,20-7,24 (d, 1H, J = 9,3Hz), 3,47-3,49 (m, 4H), 2,60-2,78 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 4H), 0,98-1,00 (d, 6H, J = 6,9Hz); *m/z* = 275 (M+H)⁺.

Síntesis de 5-amino-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzonitrilo

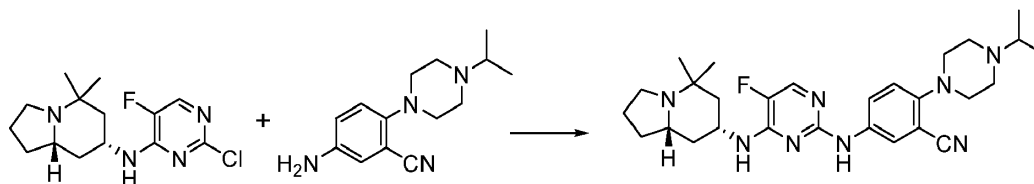


Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzonitrilo (1,76 g, 6,42 mmol), EtOH (65 ml), y Pd al 10 %/C (50 % en agua, tipo Degussa E101; 355 mg, 20 % en peso del compuesto nitro de partida). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de caucho, se desgasificó, y se llenó de nuevo con H₂ (x 3) a partir de un globo lleno de H₂. La reacción se agitó durante 2 h usando un globo lleno de H₂. La mezcla de reacción se

filtró a través de una capa de celite, y el lecho de celite se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad, y el producto se secó al vacío para proporcionar 5-amino-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzonitrilo (1,49 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 6,91-6,94 (m, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 5,16 (s a, 1H), 2,87 (s a, 4H), 2,60-2,78 (m, 1H), 2,55 (s a, 4H), 0,96-0,99 (m, 6H); m/z = 245 ($M+H$) $^+$.

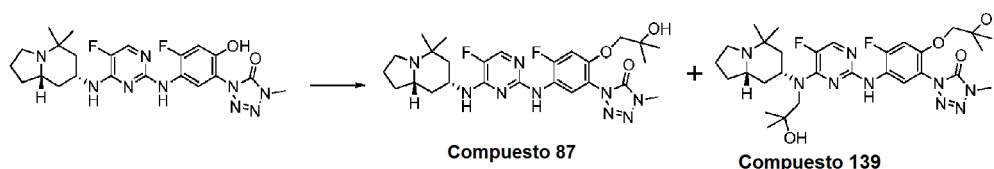
Síntesis de 5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzonitrilo (Compuesto 138)



Una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (163 mg, 0,546 mmol, 1,0 equiv.), 5-amino-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,819 mmol, 1,5 equiv.), y PTSA monohidrato (208 mg, 1,09 mmol, 2,0 equiv.) en IPA (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se concentró a sequedad y se recogió en agua, EtOAc, y NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N 1x, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM: NH_3 2 M/MeOH = 100:0 a 95:5 usando aumentos de NH_3 2 M al 1 %/MeOH para dar el Compuesto 138 (195 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 8,08-8,09 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,83-7,84 (d, 1H, J = 3,6Hz), 7,72-7,76 (dd, 1H, J = 2,4Hz, 9,0Hz), 7,24-7,27 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,03-7,06 (d, 1H, J = 9,3Hz), 4,15-4,20 (m, 1H), 2,93-3,08 (m, 4H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,52-2,72 (m, 5H), 0,98-2,32 (m, 23H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -166,3 (s); m/z = 507 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 106: Preparación de 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 139)



El Compuesto 139 se aisló como un subproducto de fracciones mixtas a partir de la síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 87).

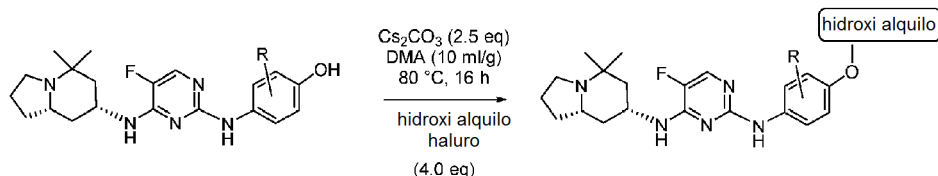
^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 7,77-7,79 (d, 2H, J = 7,2Hz), 7,53-7,56 (d, 1H, J = 9,0Hz), 6,98-7,02 (d, 1H, J = 12,6Hz), 5,90 (s a, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,83-3,94 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,71-2,89 (m, 1H), 0,62-2,16 (m, 28H); ^{19}F RMN (282 MHz; d_6 -DMSO) δ -116,8 (s), -170,9 (s); m/z = 632 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 107: Preparación de los Compuestos 140-240

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos a través de un 2 $^\circ$ $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$

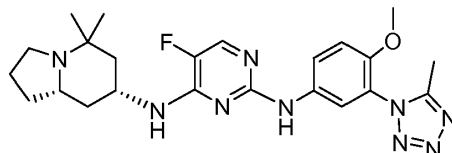
El producto mono- $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ (50,0 mg, 1,0 equiv.) se disolvió en 4 ml de alcohol isopropílico en un vial de 2 dram. Se añadieron ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (1,2 equiv.) y la anilina deseada (1,5 equiv.) y el vial se cerró herméticamente. Después del calentamiento durante una noche a 80 $^\circ\text{C}$ usando un bloque de calentamiento de aluminio anodizado, el disolvente se liberó por ebullición quitando el tapón. El producto se aisló por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua.

Esquema general y el procedimiento para la síntesis del compuesto a través de la alquilación de fase tardía



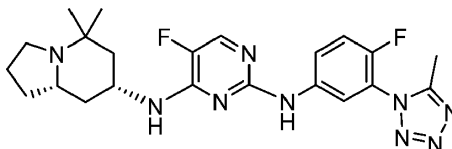
El fenol (1 mmol), el haluro de hidroxi alquilo (4 mmol) y Cs_2CO_3 (2,5 mmol) se pusieron en un recipiente a presión. Se añadió DMA (dimetilacetamida) (5 ml) y el recipiente se cerró herméticamente. La suspensión se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se analizó por TLC y HPLC para verificar la finalización. El DMA se eliminó por destilación y se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción en bruto. La extracción con DCM (2 x 10 ml), EtOAc (1 x 10 ml), la filtración a través de Na_2SO_4 y la evaporación de disolventes a presión reducida produjo el producto en bruto. Esta mezcla en bruto se disolvió de nuevo en DCM y se absorbió sobre gel de sílice. La purificación adicional se realizó con una columna CombiFlash Gold (sílice esférica) eluyendo con DCM y MeOH (NH_3 2 M) (gradiente del 0 % al 10 %).

- 10 Síntesis de N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 140)



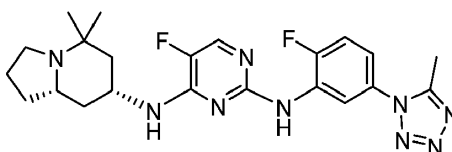
- 15 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 0H), 3,45 - 3,28 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,04 (dd, J = 10,6, 7,8 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 - 1,80 (m, 3H), 1,65 (m, 2H); MS (ES) 468 (M+H).

- 20 Síntesis de N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 141)



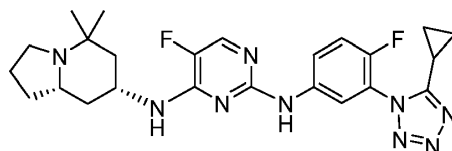
- 25 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,27 - 9,04 (m, 1H), 8,42 - 8,19 (m, 1H), 8,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,83 (m, 2H), 7,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,40 - 4,18 (m, 1H), 3,45 - 3,31 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,04 (dd, J = 10,7, 8,0 Hz, 1H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16 - 1,83 (m, 4H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (ES) 456 (M+H).

- 30 Síntesis de N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 142)



MS (ES) 456 (M+H).

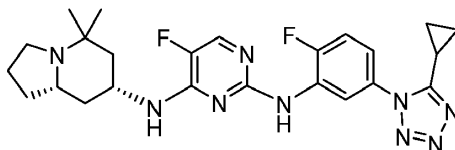
- 35 Síntesis de N2-(3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-4-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 143)



- 40 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,71 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,13 - 7,96 (m, 2H), 7,96 - 7,83 (m, 1H), 7,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 1H), 3,19 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 1,84 (m, 4H), 1,84 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,49 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 2H); MS (ES) 482 (M+H).

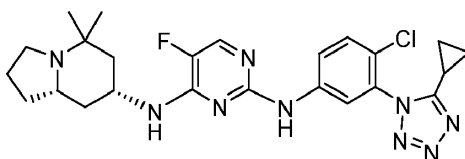
45

Síntesis de N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 144)



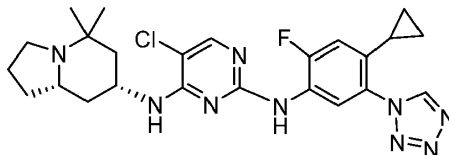
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 - 9,02 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 8,7, 4,1, 2,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,13 (m, 1H), 3,28 - 3,10 (m, 3H), 3,12 - 2,92 (m, 1H), 2,18 - 1,82 (m, 5H), 1,84 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,24 - 1,13 (m, 5H), 1,10 (ddd, *J* = 5,0, 3,0, 2,2 Hz, 2H); MS (ES) 482 (M+H).

Síntesis de N2-(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 145)



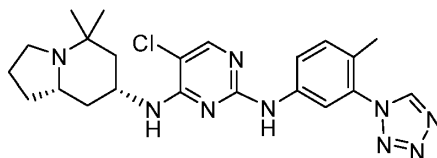
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,33 (dd, *J* = 11,9, 5,1 Hz, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,06 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,14 - 1,87 (m, 4H), 1,88 - 1,69 (m, 2H), 1,57 (c, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,14 (dt, *J* = 8,1, 2,9 Hz, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 2H); MS (ES) 498 (M+H).

Síntesis de 5-cloro-N2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 146)



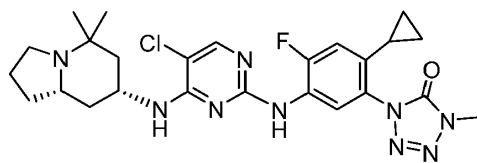
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 9,15 - 8,97 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,02 - 7,87 (m, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 4,38 - 4,08 (m, 1H), 3,16 - 2,93 (m, 3H), 2,24 - 1,85 (m, 5H), 1,88 - 1,51 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,76 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 2H), 0,63 (dd, *J* = 5,3, 2,1 Hz, 2H); MS (ES) 498 (M+H).

Síntesis de 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(4-metil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 147)



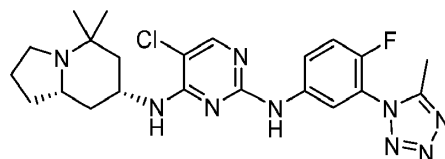
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 9,71 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 9,19 - 9,04 (m, 1H), 8,16 - 8,02 (m, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 1H), 4,52 - 4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,47 - 3,25 (m, 1H), 3,03 (c, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,22 (dd, *J* = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,01 - 1,75 (m, 4H), 1,75 - 1,49 (m, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 5H), 1,16 (s, 3H); MS (ES) 454 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 148)



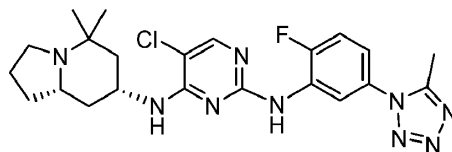
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 - 8,93 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,07 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,14 - 2,90 (m, 1H), 2,25 - 2,03 (m, 2H), 2,04 - 1,83 (m, 2H), 1,84 - 1,48 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,84 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 2H), 0,75 - 0,56 (m, 2H); MS (ES) 528 (M+H).

Síntesis de 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 149)



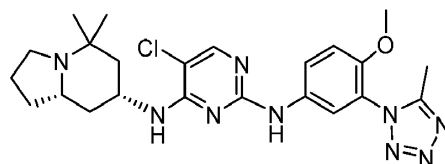
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,18 - 8,96 (m, 1H), 8,01 - 7,84 (m, 2H), 7,65 - 7,49 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (dt, *J* = 12,0, 5,1 Hz, 1H), 3,27 - 2,95 (m, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,17 - 1,90 (m, 3H), 1,92 - 1,72 (m, 2H), 1,73 - 1,51 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (ES) 472 (M+H).

Síntesis de 5-chloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 150)



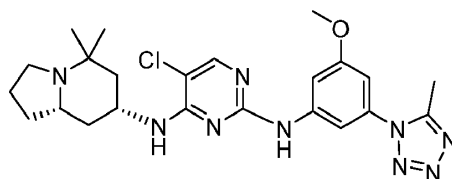
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,15 - 8,91 (m, 1H), 8,03 - 7,88 (m, 2H), 7,62 - 7,41 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,25 - 2,92 (m, 3H), 2,39 - 2,20 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 - 1,94 (m, 3H), 1,91 - 1,68 (m, 2H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); MS (ES) 472 (M+H).

Síntesis de 5-chloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(4-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 151)



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,64 (m, 1H), 4,23 - 4,01 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 40,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,13 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,38 (m, 4H), 1,25 - 0,98 (m, 4H), 0,79 (s, 3H); MS (ES) 484 (M+H).

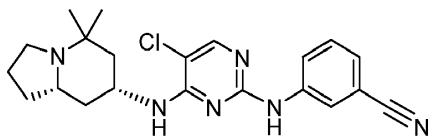
Síntesis de 5-chloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 152)



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,31 - 9,04 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,50 - 4,18 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 3,26 - 2,93 (m, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H),

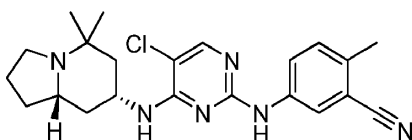
2,34 (dd, $J = 10,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 4H), 2,17 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,49 (m, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (ES) 484 (M+H).

5 Síntesis de 3-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 153)



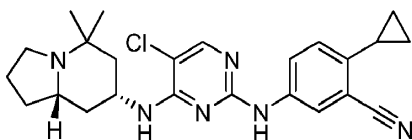
10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,3, 7,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,36 - 4,13 (m, 1H), 2,82 (td, $J = 8,4, 3,3$ Hz, 1H), 2,55 (ddd, $J = 11,4, 5,9, 2,8$ Hz, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 1H), 2,28 (c, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,00 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,46 (m, 4H), 1,32 - 1,11 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); MS (ES) 397 (M+H).

15 Síntesis de 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-metilbenzonitrilo (Compuesto 154)



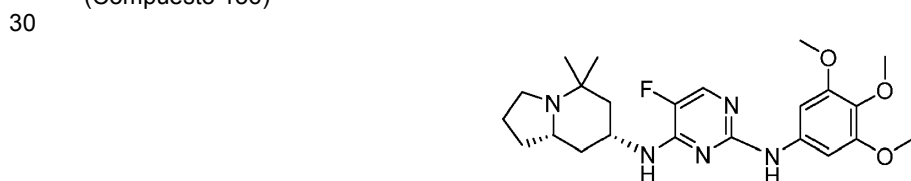
20 MS (ES) 411 (M+H).

Síntesis de 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropilbenzonitrilo (Compuesto 155)



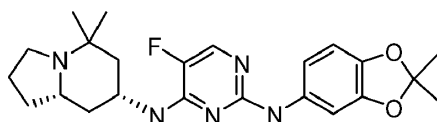
25 MS (ES) 437 (M+H).

Síntesis de N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 156)



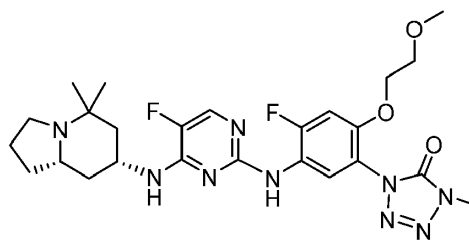
30 MS (ES) 446 (M+H).

35 Síntesis de N2-(2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 157)



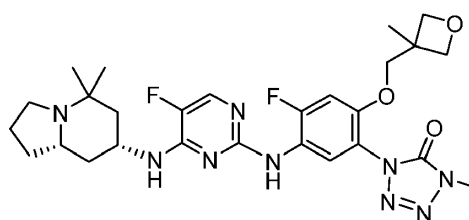
40 MS (ES) 428 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 158)



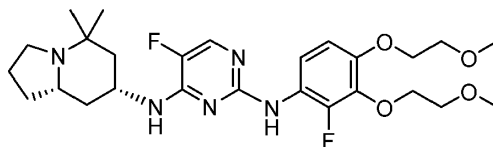
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 4,07 - 3,89 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,81 (dt, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 2,20 (c, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,92 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,45 (m, 5H), 1,44 - 1,30 (m, 2H), 1,27 - 1,07 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); MS (ES) 546 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 159)



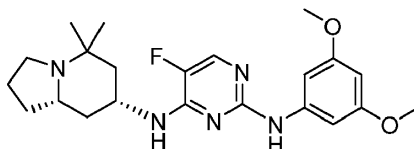
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,07 - 3,89 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,80 (td, *J* = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 1,93 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,77 - 1,45 (m, 5H), 1,46 - 1,29 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 4H), 1,03 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); MS (ES) 572 (M+H).

Síntesis de N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA (Compuesto 160)



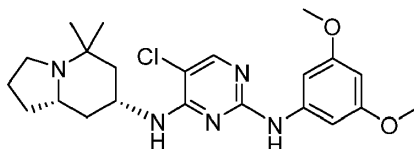
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,23 - 8,98 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 4H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,02 (dd, *J* = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,82 (m, 4H), 1,73 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,67 - 1,47 (m, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,09 (s, 2H); MS (ES) 520 (M+H).

Síntesis de N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA (Compuesto 161)



MS (ES) 416 (M+H).

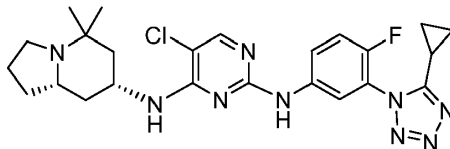
Síntesis de 5-cloro-N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA (Compuesto 162)



MS (ES) 432 (M+H).

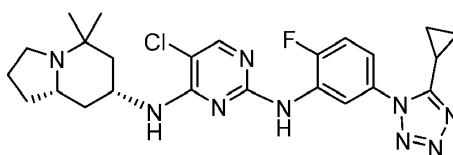
Síntesis de 5-cloro-N2-(3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-4-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA (Compuesto 163)

5



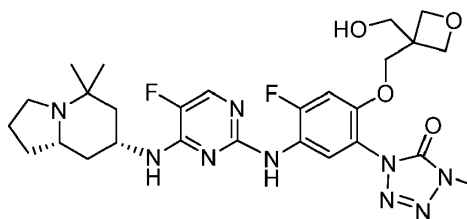
MS (ES) 498 (M+H).

10 Síntesis de 5-cloro-N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato (Compuesto 164)



15 MS (ES) 498 (M+H).

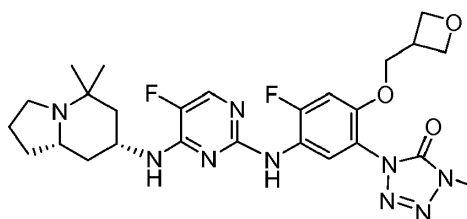
Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato (Compuesto 165)



20

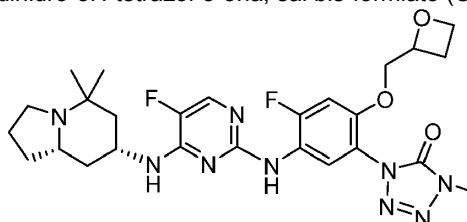
MS (ES) 588 (M+H).

25 Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato (Compuesto 166)



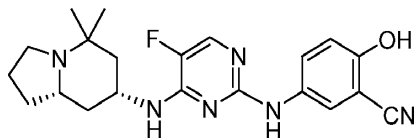
30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 1H), 7,79 (td, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 4,57 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,85 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,95 - 2,77 (m, 1H), 2,37 - 2,15 (m, 3H), 1,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,79 - 1,49 (m, 4H), 1,49 - 1,34 (m, 1H), 1,31 - 1,13 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,79 (s, 3H); MS (ES) 558 (M+H).

35 Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(oxetan-2-ilmetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato (Compuesto 167)



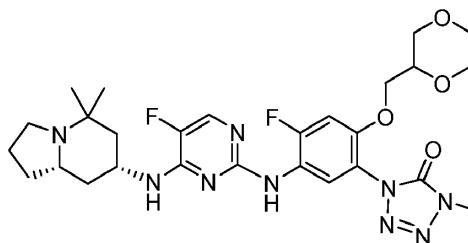
MS (ES) 558 (M+H).

Síntesis de 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-hidroxibenzonitrilo (Compuesto 168)



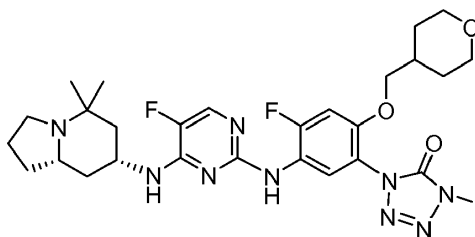
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 - 10,10 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,45 - 2,19 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 3H), 1,46 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,35 - 1,14 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H); MS (ES) 397 (M+H).

Síntesis de 1-(2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA (Compuesto 169)



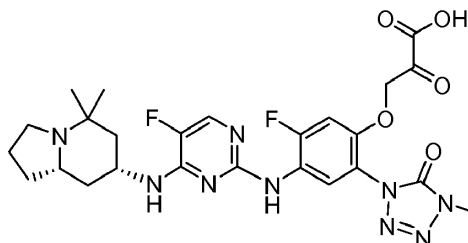
MS (ES) 588 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA (Compuesto 170)



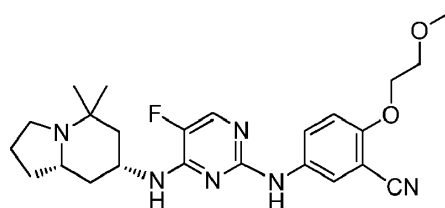
MS (ES) 586 (M+H).

Síntesis de ácido 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-2-oxopropanoico, sal bis-TFA (Compuesto 171)



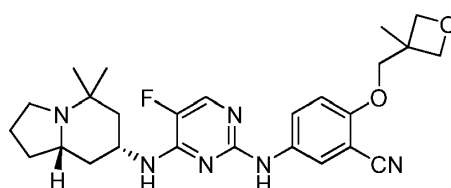
MS (ES) 574 (M+H).

Síntesis de 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (Compuesto 172)



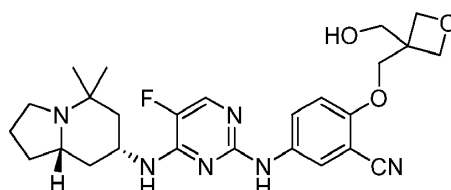
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,88 - 7,70 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,31 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,83 (td, *J* = 8,4, 3,3 Hz, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,51 - 1,30 (m, 2H), 1,27 - 1,03 (m, 3H), 0,97 (s, 3H); MS (ES) 455 (M+H).

Síntesis de 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)benzonitrilo (Compuesto 173)



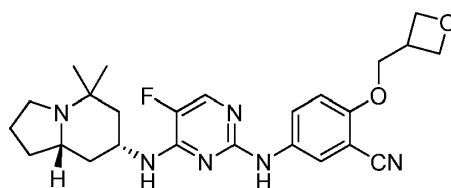
MS (ES) 481 (M+H).

Síntesis de 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)benzonitrilo (Compuesto 174)



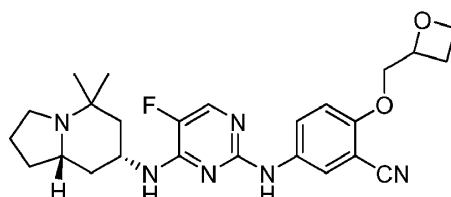
MS (ES) 497 (M+H).

Síntesis de 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Compuesto 175)



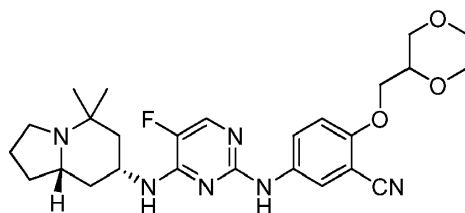
MS (ES) 467 (M+H).

Síntesis de 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-2-ilmetoxi)benzonitrilo (Compuesto 176)



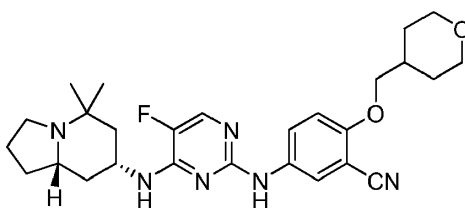
MS (ES) 467 (M+H).

Síntesis de 2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (Compuesto 177)



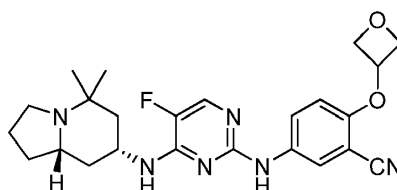
5 MS (ES) 497 (M+H).

Síntesis de 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzonitrilo (Compuesto 178)



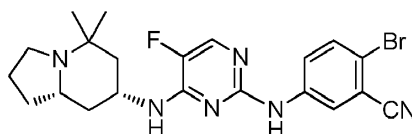
MS (ES) 495 (M+H).

15 Síntesis de 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 179)



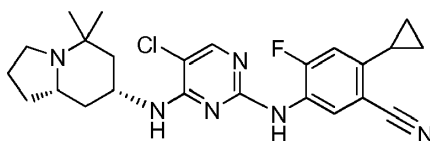
20 MS (ES) 453 (M+H).

Síntesis de 2-bromo-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 180)



25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,15 (tdt, *J* = 12,2, 8,3, 4,3 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 8,3, 3,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,47 (m, 1H), 2,28 (c, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,77 (td, *J* = 10,8, 10,3, 4,9 Hz, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 3H), 1,45 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,09 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); MS (ES) 459 (M+H).

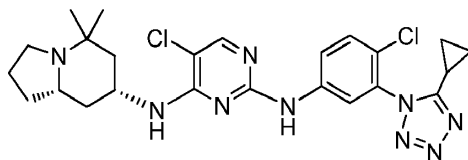
30 Síntesis de 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropil-4-fluorobenzonitrilo (Compuesto 181)



35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H),

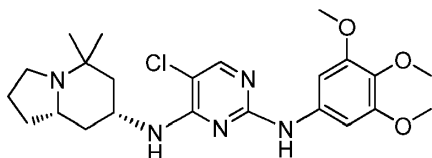
1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,59 (ddt, $J = 14,0, 10,0, 7,2$ Hz, 2H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,29 - 1,06 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,81 - 0,77 (m, 2H); MS (ES) 455 (M+H).

5 Síntesis de 5-cloro-N2-(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 182)



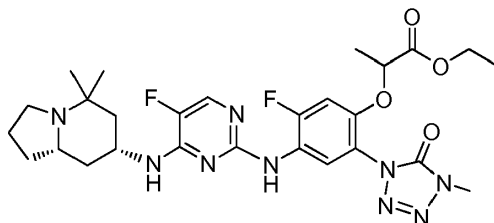
10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,81 (tt, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 1,75 - 1,43 (m, 5H), 1,25 - 1,10 (m, 3H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,79 - 0,70 (m, 3H); MS (ES) 514 (M+H).

15 Síntesis de 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 183)



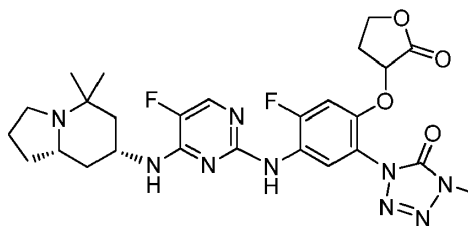
20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,36 - 4,14 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,59 (s, 3H), 2,93 - 2,77 (m, 1H), 2,46 - 2,20 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 1H), 1,71 - 1,42 (m, 3H), 1,36 - 1,13 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); MS (ES) 462 (M+H).

25 Síntesis de 2-(4-(((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propanoato de etilo (Compuesto 184)



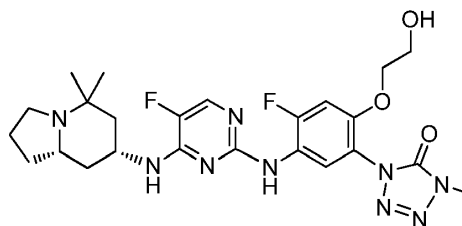
30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,92 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 12,4, 2,7$ Hz, 1H), 5,08 - 4,93 (m, 1H), 4,10 (c, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,06 - 3,93 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,99 - 2,75 (m, 1H), 2,54 - 2,51 (m, 1H), 2,44 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,50 (m, 8H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,15 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); MS (ES) 588 (M+H).

35 Síntesis de 1-(5-(((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((2-oxotetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 185)



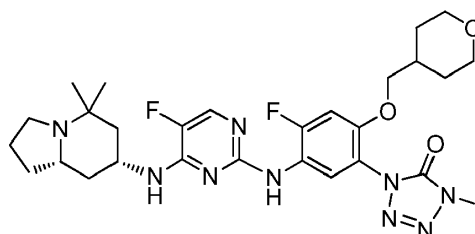
40 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,6, 3,9$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 12,6, 3,5$ Hz, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42 (dt, $J = 7,7, 5,1$ Hz, 2H), 3,20 - 3,02 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 1H), 2,78 - 2,61 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,91 (ddt, $J = 11,0, 7,2, 3,9$ Hz, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,50 - 1,21 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 3H); MS (ES) 572 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 186)



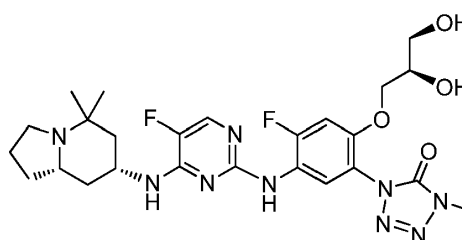
5 El Compuesto 186 es la sal formiato del Compuesto 77: ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 5H), 3,34 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,92 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,68 (dd, J = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 1,62 - 1,45 (m, 3H), 1,37 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,27 - 1,05 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); ^{19}F RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ -116,5, -166,8; MS (ES) 532 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA (Compuesto 187)



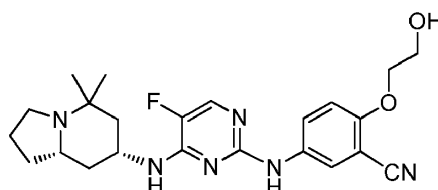
El Compuesto 187 es la sal mono-TFA del Compuesto 170; MS (ES) 586 (M+H).

20 Síntesis de 1-(2-((R)-2,3-dihidroxipropoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA (Compuesto 188)



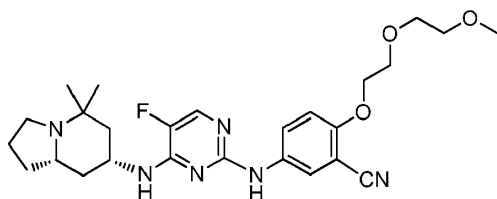
25 MS (ES) 562 (M+H).

Síntesis de 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 189)



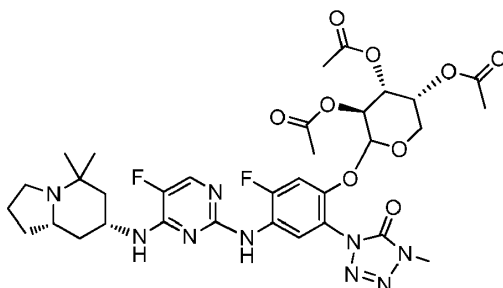
30 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,19 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,24 (qd, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 8,5, 3,4 Hz, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,38 (c, J = 8,5 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,79 (m, 1H), 1,79 - 1,59 (m, 3H), 1,52 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,44 - 1,18 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 3H); MS (ES) 441 (M+H).

Síntesis de 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 190)



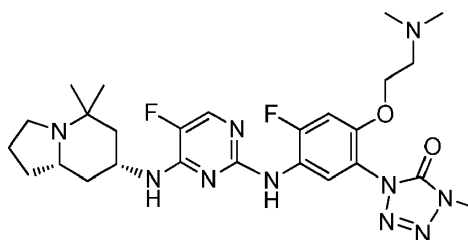
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,85 (dd, *J* = 3,8, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 5,5, 3,8 Hz, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,92 (td, *J* = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,83 (td, *J* = 11,2, 10,5, 4,3 Hz, 1H), 1,65 (dd, *J* = 12,2, 5,4 Hz, 4H), 1,50 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,38 - 1,14 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 3H); MS (ES) 499 (M+H).

Síntesis de triacetato de (3S,4R,5R)-2-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (Compuesto 191)



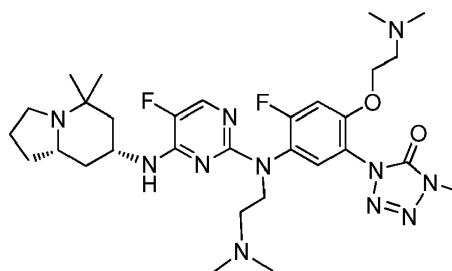
MS (ES) 746 (M+H).

Síntesis de 1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 192)



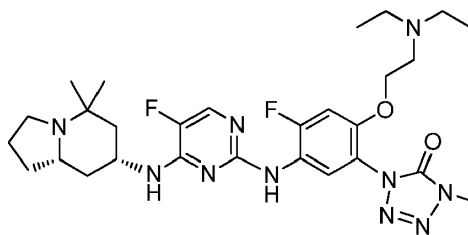
MS (ES) 559 (M+H).

Síntesis de 1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-((2-(dimetilamino)etil)(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 193)



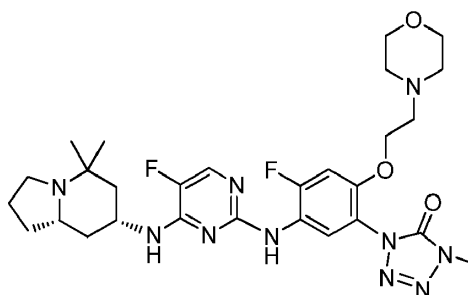
MS (ES) 630 (M+H).

Síntesis de 1-(2-(2-(diethylamino)etoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA (Compuesto 194)



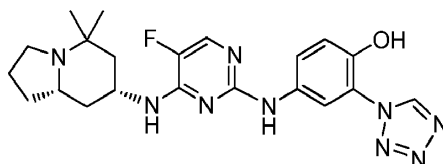
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,43 - 3,24 (m, 2H), 3,13 (dt, *J* = 11,3, 5,8 Hz, 2H), 3,07 - 2,93 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 2,05 - 1,81 (m, 3H), 1,80 - 1,49 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,24 - 1,06 (m, 9H); MS (ES) 587 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 195)



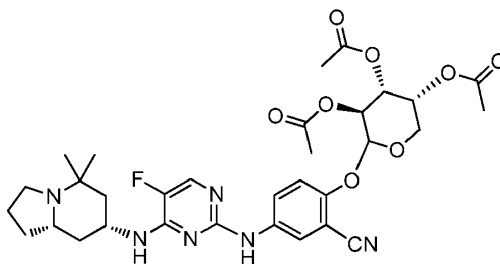
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 4H), 3,42 - 3,22 (m, 3H), 2,93 - 2,76 (m, 1H), 2,56 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 4H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 1,93 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,79 - 1,47 (m, 4H), 1,38 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,31 - 1,11 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,77 (s, 3H); MS (ES) 601 (M+H).

Síntesis de 4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenol (Compuesto 196)



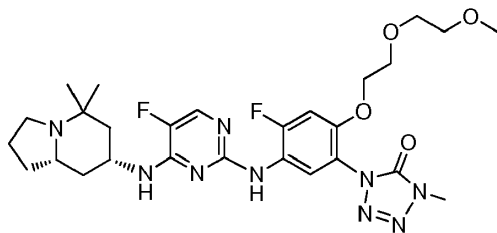
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,07 (dp, *J* = 12,1, 4,0 Hz, 1H), 2,79 (td, *J* = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 2,22 (c, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 3H), 1,39 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,25 - 1,05 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); MS (ES) 440 (M+H).

Síntesis de triacetato de (3S,4R,SR)-2-(2-ciano-4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (Compuesto 197)



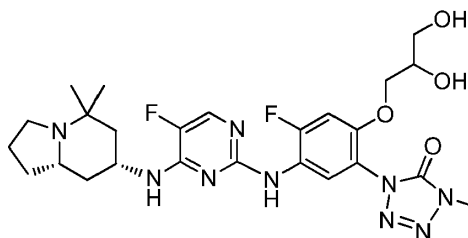
MS (ES) 655 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA (Compuesto 198)



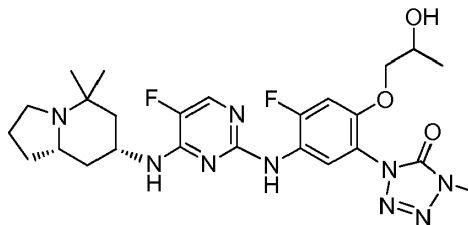
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,63 (dd, *J* = 5,7, 3,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,09 - 2,90 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,77 (m, 4H), 1,76 - 1,48 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,11 (s, 3H); MS (ES) 590 (M+H).

Síntesis de 1-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA (Compuesto 199)



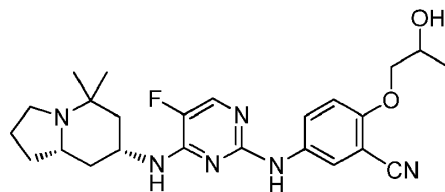
MS (ES) 562 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA (Compuesto 200)



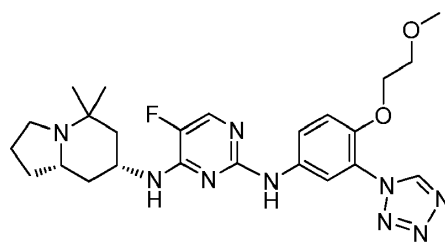
MS (ES) 546 (M+H).

Síntesis de 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxiopropoxi)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 201)



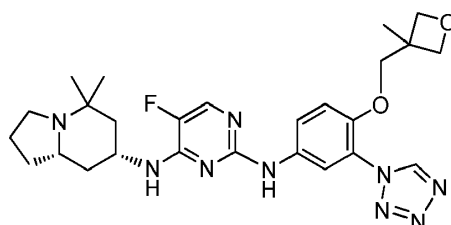
MS (ES) 455 (M+H).

Síntesis de N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 202)



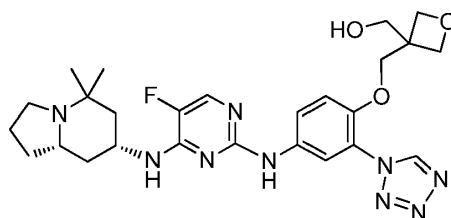
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 0H), 7,70 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,6, 3,7 Hz, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,61- 3,53 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,82 (td, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 2,23 (dc, *J* = 20,1, 9,7, 9,1 Hz, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 3H), 1,41 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,30 - 1,06 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,78 (s, 3H); MS (ES) 498 (M+H).

Síntesis de N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 203)



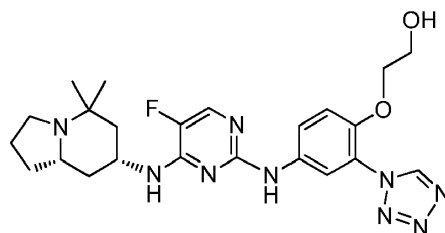
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,06 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 2,79 (td, *J* = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 2,22 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 4H), 1,47 - 1,30 (m, 1H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); MS (ES) 524 (M+H).

Síntesis de (3-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)metil)oxetan-3-il)metanol, sal formiato (Compuesto 204)



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,89 (td, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 2,45 - 2,21 (m, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,84 - 1,55 (m, 5H), 1,47 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,35 - 1,10 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); MS (ES) 540 (M+H).

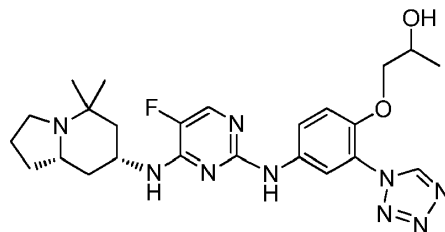
Síntesis de 2-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 205)



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,41

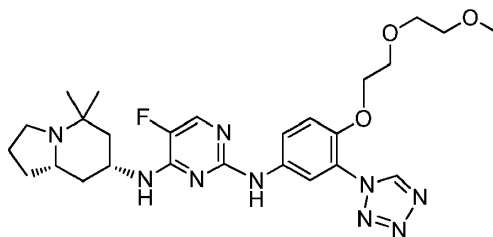
(c, $J = 1,9$ Hz, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,79 - 1,48 (m, 4H), 1,38 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,27 - 1,05 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); MS (ES) 484 (M+H).

Síntesis de 1-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-2-ol, sal formiato (Compuesto 206)



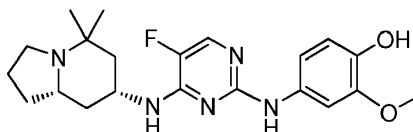
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,63 (p, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,52 - 2,48 (m, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 1H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,54 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,15 (m, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 6H), 0,83 (s, 2H); MS (ES) 498 (M+H).

Síntesis de N4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 207)



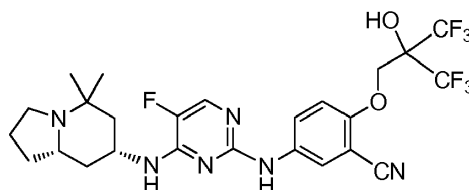
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,70 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 4,07 (dp, $J = 12,0, 3,9$ Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 0,4$ Hz, 3H), 2,79 (td, $J = 8,2, 3,5$ Hz, 1H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,29 (m, 1H), 1,26 - 1,04 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); MS (ES) 542 (M+H).

Síntesis de 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenol (Compuesto 208)



MS (ES) 402 (M+H).

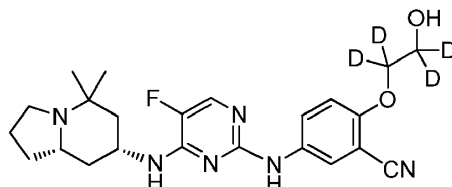
Síntesis de 5-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 209)



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,32 - 4,11 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,03 (td, $J = 9,2, 8,7, 4,6$ Hz, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 2H), 2,70 - 2,51 (m, 2H), 2,23 - 2,05 (m, 1H), 1,91 (t, J

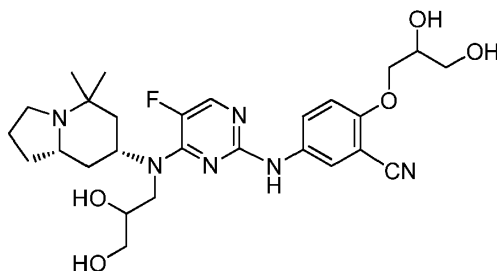
= 7,2 Hz, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,66 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,24 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); MS (ES) 577 (M+H).

5 Síntesis de 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 210)



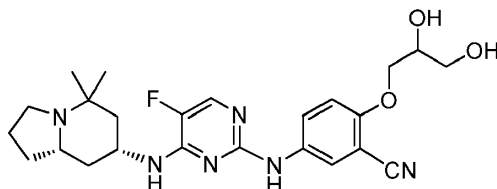
10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 1H), 2,84 (td, J = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 2,55 (dt, J = 3,8, 2,1 Hz, 0H), 2,39 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,78 (dc, J = 10,7, 5,3, 4,1 Hz, 1H), 1,71 - 1,51 (m, 3H), 1,44 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,32 - 1,11 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); MS (ES) 445 (M+H).

15 Síntesis de 2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, sal TFA (Compuesto 211)



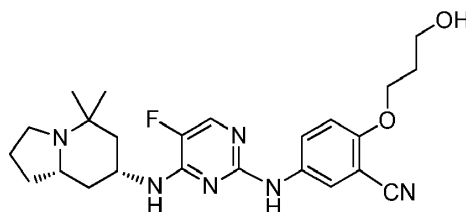
MS (ES) 545 (M+H).

20 Síntesis de 2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, sal TFA (Compuesto 212)



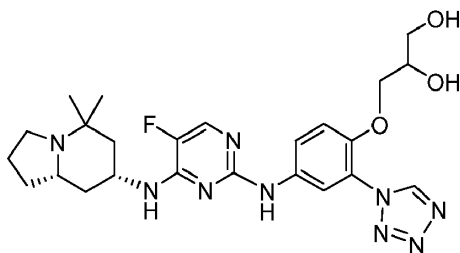
25 MS (ES) 471 (M+H).

30 Síntesis de 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxipropoxi)benzonitrilo, sal TFA (Compuesto 213)



35 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1H), 9,44 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,28 (ddd, J = 12,3, 8,1, 4,4 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,50 - 3,28 (m, 2H), 3,05 (tt, J = 17,2, 7,9 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 12,8, 3,5 Hz, 1H), 2,15 (dt, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 2,10 - 1,78 (m, 7H), 1,78 - 1,55 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); MS (ES) 455 (M+H).

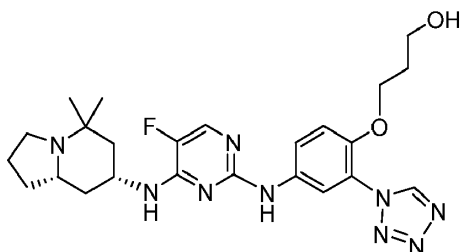
Síntesis de 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propano-1,2-diol, sal TFA (Compuesto 214)



5 MS (ES) 514 (M+H).

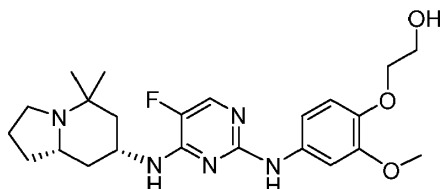
Síntesis de 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol, sal TFA (Compuesto 215)

10



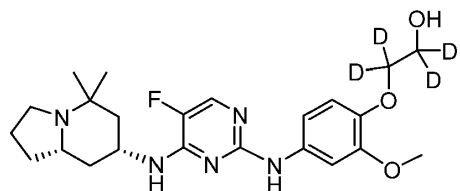
MS (ES) 498 (M+H).

15 Síntesis de 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenoxi)etan-1-ol (Compuesto 216)



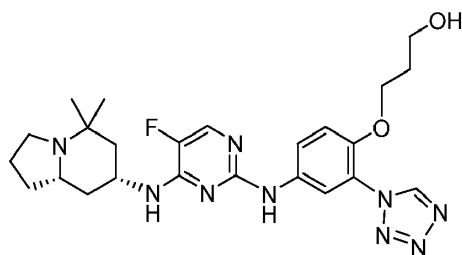
20 MS (ES) 446 (M+H).

Síntesis de 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenoxi)etan-1,1,2,2-d4-1-ol (Compuesto 217)



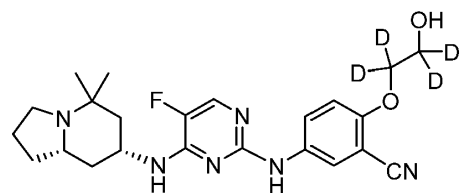
25 MS (ES) 450 (M+H).

30 Síntesis de 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol (Compuesto 218)



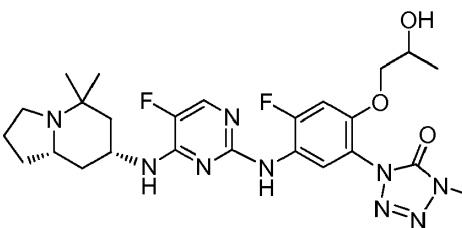
El Compuesto 218 es la base libre del Compuesto 215.

- 5 Síntesis de 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)benzonitrilo (Compuesto 219)



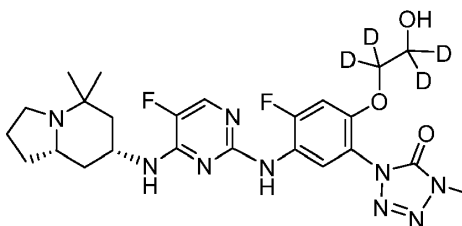
- 10 El Compuesto 219 es la base libre del Compuesto 210; MS (ES) 445 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 220)



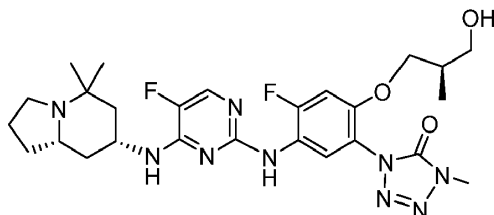
- 15 Compuesto 220 es la base libre del Compuesto 200; MS (ES) 546 (M+H).

- 20 Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 221)



- 25 MS (ES) 536 (M+H).

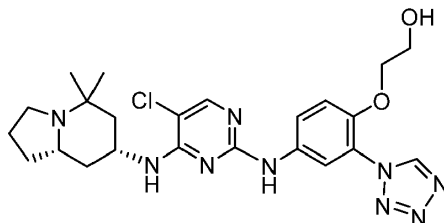
Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((R)-3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 222)



- 30

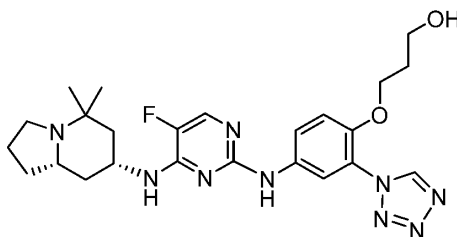
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 3H), 4,07 - 3,78 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,34 - 3,16 (m, 2H), 2,82 (dt, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 2H), 2,21 (dt, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 2H), 2,02 - 1,75 (m, 1H), 1,76 - 1,46 (m, 4H), 1,45 - 1,29 (m, 1H), 1,28 - 1,08 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,92 - 0,83 (m, 1H), 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,76 (s, 3H); MS (ES) 560 (M+H).

5 Síntesis de 2-(4-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etan-1-ol (Compuesto 223)



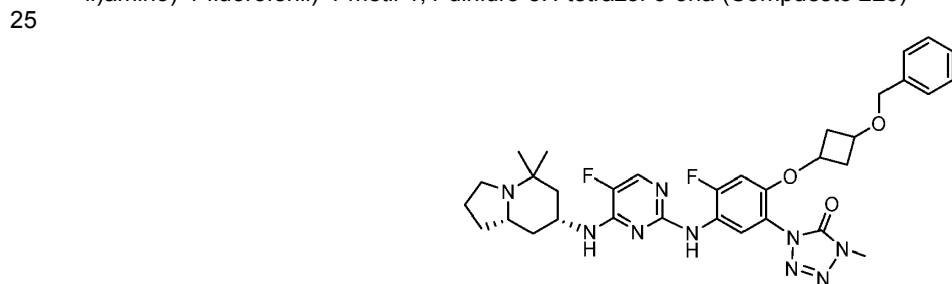
10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 9,2, 0,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (ddd, *J* = 5,1, 4,1, 2,0 Hz, 2H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,19 - 1,87 (m, 4H), 1,82 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,77 - 1,51 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); MS (ES) 500 (M+H).

15 Síntesis de 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol, sal formiato (Compuesto 224)



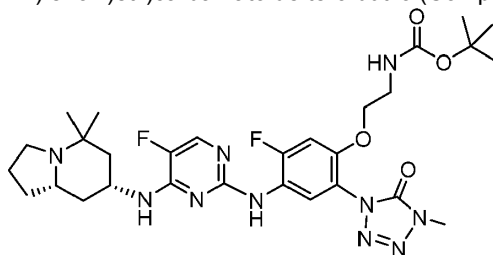
20 MS (ES) 498 (M+H).

Síntesis de 1-(2-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 225)



MS (ES) 648 (M+H).

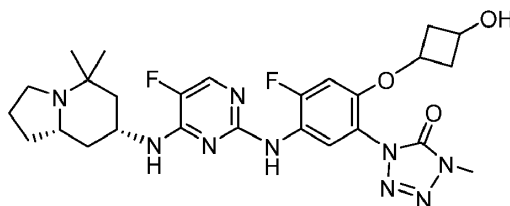
30 Síntesis de (2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (Compuesto 226)



MS (ES) 631 (M+H).

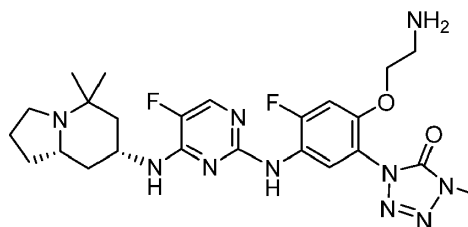
35

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(3-hidroxiciclobutoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 227)



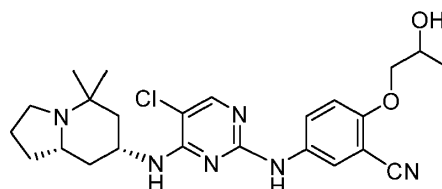
¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,77 (tc, *J* = 9,4, 3,4, 2,8 Hz, 1H), 4,51 (tt, *J* = 6,9, 4,8 Hz, 1H), 4,11 (dtd, *J* = 12,1, 7,9, 4,2 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 2,7 Hz, 5H), 2,99 (td, *J* = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,17 (m, 4H), 1,92 - 1,57 (m, 5H), 1,54 - 1,34 (m, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14 - 1,04 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,88 - 0,71 (m, 1H); MS (ES) 558 (M+H).

Síntesis de 1-(2-(2-aminoetoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 228)



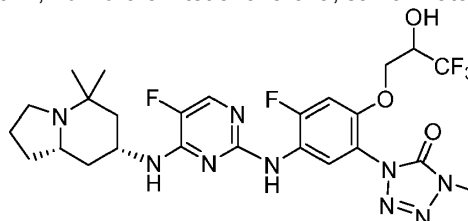
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 4,09 - 3,88 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 5,4 Hz, 3H), 2,20 (p, *J* = 7,2, 6,2 Hz, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,47 (m, 4H), 1,45-1,31 (m, 1H), 1,28 - 1,08 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); MS (ES) 531 (M+H).

Síntesis de 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 229)



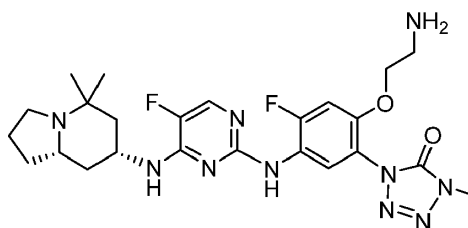
MS (ES) 471 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 230)



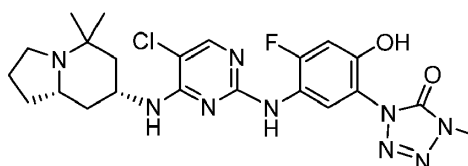
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 4,08 - 3,89 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,86 (td, *J* = 8,4, 3,3 Hz, 1H), 2,29 (c, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,93 (dd, *J* = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 1,81 - 1,50 (m, 4H), 1,41 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,22 (qd, *J* = 12,2, 11,6, 8,0 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,80 (s, 3H); MS (ES) 600 (M+H).

Síntesis de 1-(2-(2-aminoetoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 231)



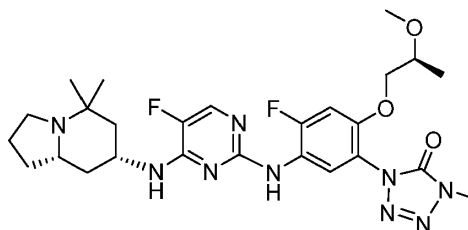
El Compuesto 231 es la sal formiato del Compuesto 228.

- 5 Síntesis de 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 232)



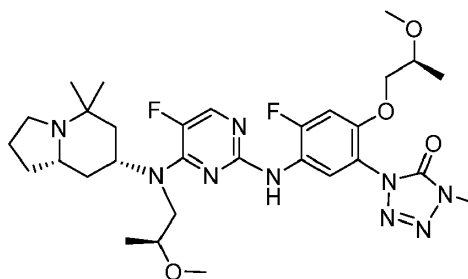
- 10 MS (ES) 504 (M+H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 233)



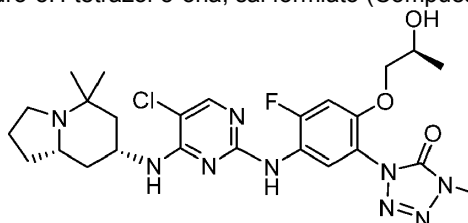
- 15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 4,07 - 3,85 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,55 - 3,39 (m, 3H), 2,80 (td, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 1,91 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,76 - 1,45 (m, 4H), 1,38 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,28 - 1,07 (m, 1H),
20 1,03 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Síntesis de 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)((S)-2-metoxipropil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 234)



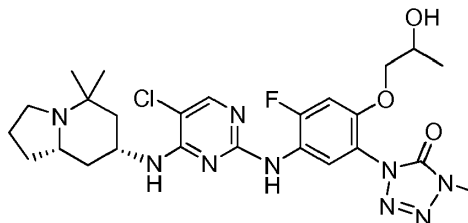
- 25 MS (ES) 632 (M+H).

- 30 Síntesis de 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 235)



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,95 - 3,74 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (td, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,56 (c, *J* = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,90 - 1,63 (m, 4H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,45 - 1,23 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 0,90 (s, 3H); MS (ES) 562 (M+H).

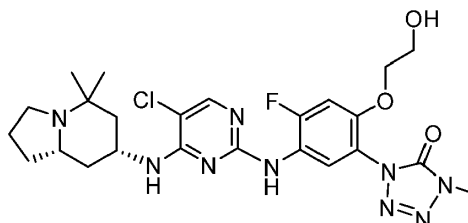
5 Síntesis de 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato, mezcla de diastereómeros (Compuesto 236)



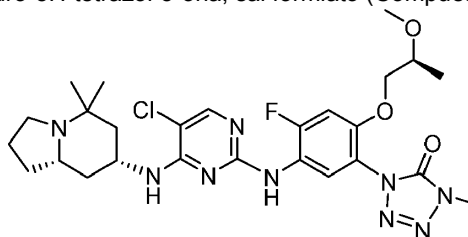
10 El Compuesto 236 es una mezcla racémica de diastereómeros del Compuesto 235.

Síntesis de 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 237)

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,52 - 3,89 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,81 (td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 2,05 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,40 (m, 4H), 1,40 - 1,07 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); MS (ES) 548 (M+H).



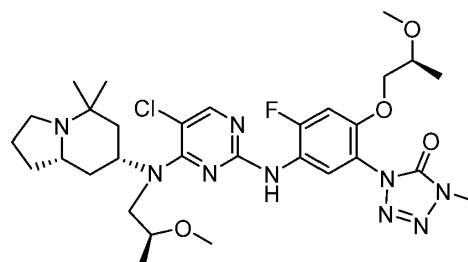
20 Síntesis de 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 238)



25 MS (ES) 576 (M+H).

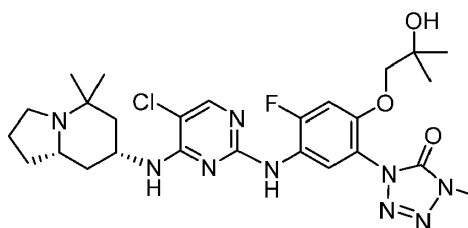
Síntesis de 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)((S)-2-metoxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 239)

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,52 - 3,89 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,81 (td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 2,05 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,40 (m, 4H), 1,40 - 1,07 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); MS (ES) 648 (M+H).



MS (ES) 648 (M+H).

35 Síntesis de 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (Compuesto 240)

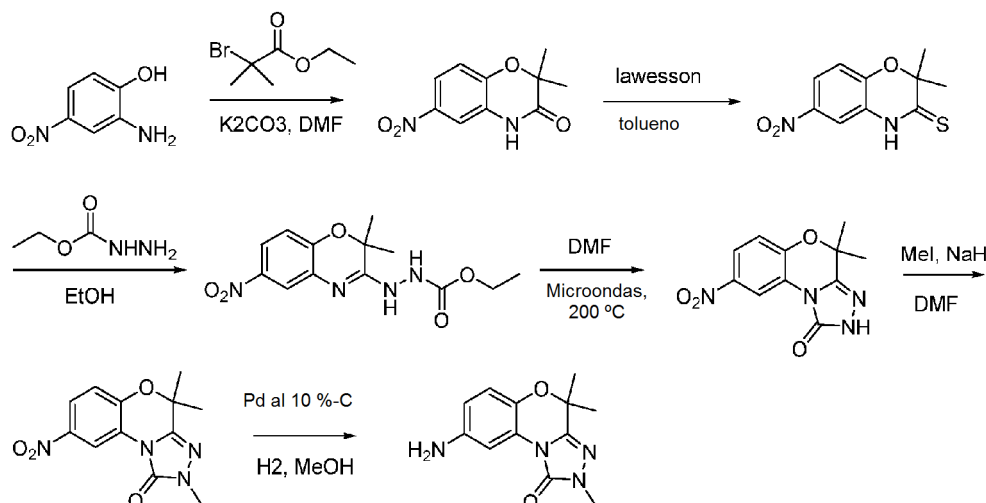


¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,75 (td, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 2,22 - 2,03 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,73 - 1,35 (m, 5H), 1,05 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 0,99 (s, 6H), 0,97 (s, 3H), 0,68 (s, 3H); MS (ES) 576 (M+H).

Ejemplo 108: Preparación de los Compuestos 241-314

La síntesis de componentes básicos representativos para la preparación de los Compuestos 241-314 se describe a continuación.

Síntesis de 8-amino-2,4,4-trimetil-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona



Se suspendieron 2-amino-4-nitrofenol (5 g), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (5,77 ml, 1,2 equiv.), y K₂CO₃ (6,7 g, 1,5 equiv.) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y EtOAc (150 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (2 x 150 ml) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (EtOAc en hexanos = 10 - 100 %) para dar 2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (3,45 g).

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,45 (s, 6H).

Se suspendieron 2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (3,4 g) y reactivo de Lawesson (6,19 g, 1,0 equiv.) en tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora. Después, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (EtOAc en hexanos = 0 - 100 %) para dar 2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-tione (3 g, rendimiento del 82 %).

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,59 (s, 6H).

Se suspendieron 2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-tione (3 g) e hidrazinacarboxilato de etilo (3,94 g, 3,0 equiv.) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La precipitación de color amarillo se filtró y se lavó con éter para dar 2-(2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)hidrazin-1-carboxilato de etilo (3,37 g, rendimiento del 87 %).

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,08 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Se disolvió 2-(2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)hidrazin-1-carboxilato de etilo (300 mg) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 200 °C durante 10 min. La solución de reacción se evaporó para dar 4,4-dimetil-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4] triazolo [4,3-d][1,4]oxazin-1-ona.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H).

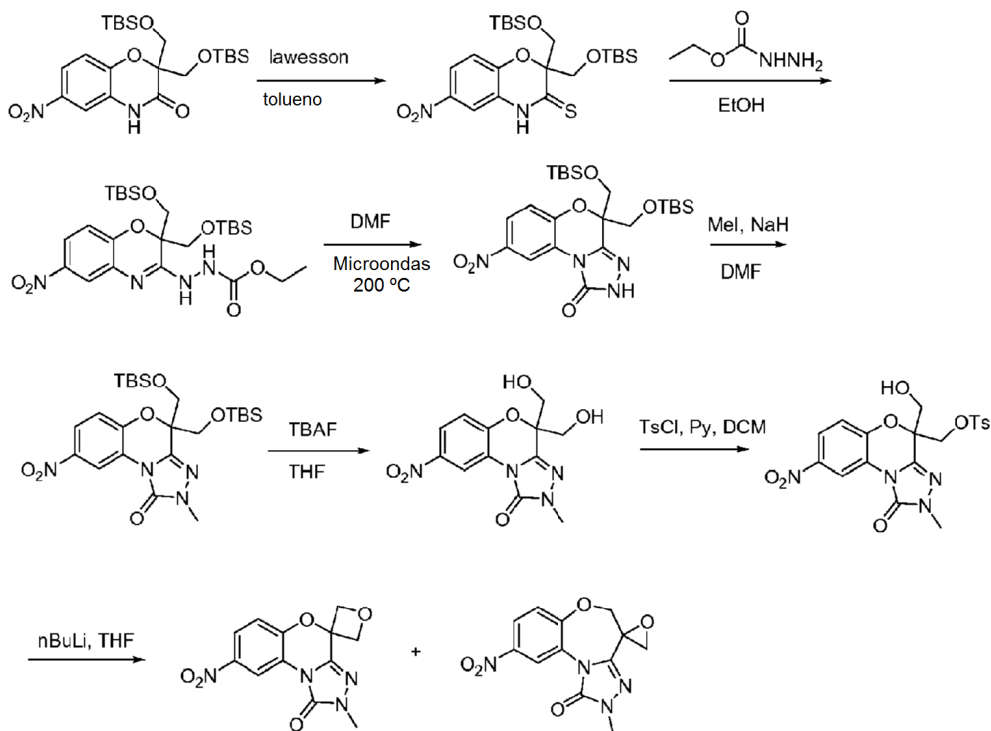
Se disolvieron 4,4-dimetil-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona, yodometano (73 μl , 1,2 equiv.) en DMF (4 ml). Se añadió hidruro sódico (58 mg, suspensión al 60 % en aceite, 1,5 equiv.) a la solución en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua (15 ml) a la reacción. La precipitación de color blanco se filtró y se lavó con agua para dar 2,4,4-trimetil-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona (249 mg, rendimiento del 92 % en dos etapas).

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

Se suspendieron 2,4,4-trimetil-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona (249 mg) y Pd al 10 %-C en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración sobre celite y se lavó con metanol (5 x 20 ml). El filtrado se evaporó para dar 8-amino-2,4,4-trimetil-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona (245 mg, cuant.).

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 9,9 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).

Síntesis de 8-amino-2-metilespiro[benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-4,3'-oxetan]-1(2H)-ona y 9-amino-4-hidroxi-2,4-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-1(2H)-ona



Se suspendieron 2,2-Bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (7,8 g) y reactivo de Lawesson (7,8 g, 1,2 equiv.) en tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas. Después, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (EtOAc en hexanos = 0 - 80 %) para dar 2,2-bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-tione (4,6 g).

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 13,07 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 0,78 (s, 18H), 0,08 (s, 6H), 0,00 (s, 6H).

Se suspendieron 2,2-Bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-tione (4,6 g) e hidrazinacarboxilato de etilo (2,88 g, 3,0 equiv.) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres días. Después, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (EtOAc en hexanos = 0 - 80 %) para dar 2-(2,2-bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)hidrazin-1-carboxilato de etilo (4 g).

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,18 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 4H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,80 (s, 18H), 0,04 (s, 6H), 0,00 (s, 6H).

Se disolvió 2-(2,2-bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)hidrazin-1-carboxilato de etilo (4 g) en DMF (34 ml). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 200 °C durante 10 min. La solución de reacción se evaporó para dar 4,4-bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona.

Se disolvieron 4,4-Bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona y yodometano (0,626 ml) en DMF. Se añadió carbonato de cesio (4,13 g) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (250 ml) a la reacción. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se evaporaron para dar 4,4-bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metil-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,52 (s, 3H), 0,76 (s, 18H), 0,04 (s, 6H), 0,00 (s, 6H).

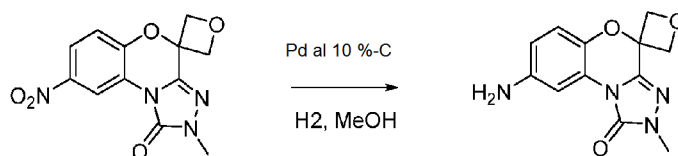
Se disolvió 4,4-bis(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metil-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona (3 g) en THF (15 ml). Se añadió TBAF 1,0 M en solución de THF (14 ml, 2,5 equiv.). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (metanol en diclorometano = 0 - 20 %) para dar 4,4-bis(hidroximetil)-2-metil-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona (1,6 g).

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,01 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,42 (s, 3H).

Se disolvieron 4,4-bis(hidroximetil)-2-metil-8-nitro-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona (1,6 g) y piridina (0,84 ml, 2 equiv.) en diclorometano anhidro (100 ml). En un baño de hielo, se añadió en porciones cloruro de tosilo (1,2 g, 1,2 equiv.) a la solución de reacción. La reacción se agitó en un baño de hielo a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron trietilamina (1,5 ml, 2 equiv.) y más cantidad de cloruro de tosilo (500 mg, 0,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró mezclas de material de partida, producto mono-tosilado y producto bis-tosilado. La solución de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (EtOAc en hexanos = 20 - 100 %) para dar 4-metilbencenosulfonato de (4-(hidroximetil)-2-metil-8-nitro-1-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-4-il)metilo. *m/z* = 462,83 (M+H)⁺.

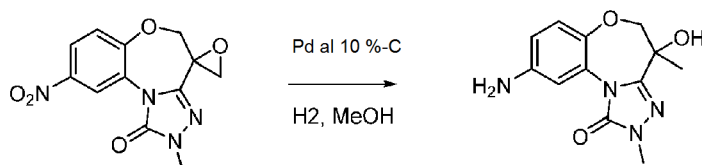
Se disolvió 4-metilbencenosulfonato de (4-(Hidroximetil)-2-metil-8-nitro-1-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-4-il)metilo (1,1 g) en THF anhidro (100 ml). En un baño de hielo, se añadió *n*-butil litio 2,5 M en hexanos (1,05 ml, 1,1 equiv.) a la reacción. La solución se hizo reaccionar a 0 °C a temperatura ambiente, y después se calentó a reflujo durante tres horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso al 5 % (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y se purificaron por cromatografía Combiflash (EtOAc en hexanos = 20 - 100 %) para dar 2-metil-8-nitroespiro[benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-4,3'-oxetan]-1(2H)-ona (150 mg, isómero a, *m/z* = 290,92 (M+H)⁺) y 2-metil-9-nitro-5H-espiro[benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-4,2'-oxiran]-1(2H)-ona (250 mg, isómero b, *m/z* = 290,92 (M+H)⁺).

Síntesis de 8-amino-2-metilespiro[benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-4,3'-oxetan]-1(2H)-ona



Se suspendieron 2-Metil-8-nitroespiro[benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-4,3'-oxetan]-1(2H)-ona (150 mg) y Pd al 10 %-C en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante una hora. El catalizador se retiró por filtración sobre celite y se lavó con metanol (5 x 50 ml). El filtrado se evaporó para dar 8-amino-2-metilespiro[benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-4,3'-oxetan]-1(2H)-ona (120 mg). *m/z* = 261,16 (M+H)⁺.

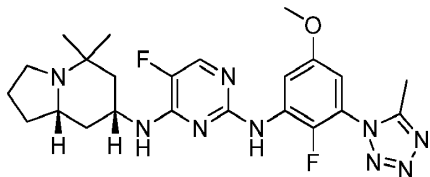
Síntesis de 9-amino-4-hidroxi-2,4-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-1(2H)-ona



Se suspendieron 2-metil-9-nitro-5H-espiro[benzo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-4,2'-oxiran]-1(2H)-ona (250 mg) y Pd al 10 %-C en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante una hora. El catalizador se retiró por filtración sobre celite y se lavó con metanol (5 x 50 ml). El filtrado se evaporó para dar 9-amino-4-hidroxi-2,4-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-1(2H)-ona (200 mg). $m/z = 263,12$ (M+H)⁺.

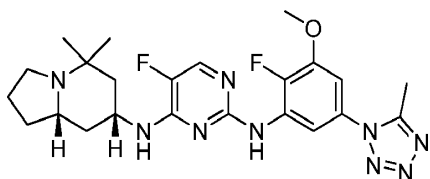
Se describen componentes básicos y reacciones de acoplamiento adicionales que pueden usarse para preparar los Compuestos 241-314 en los Ejemplos en el presente documento.

- 10 Síntesis de 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 241)



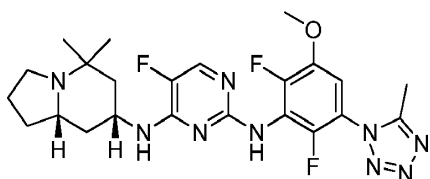
- 15 ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,12 (a, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 4H), 1,71-1,55 (m, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); $m/z = 486,41$ (M+H)⁺.

- 20 Síntesis de 5-fluoro-N2-(2-fluoro-3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 242)



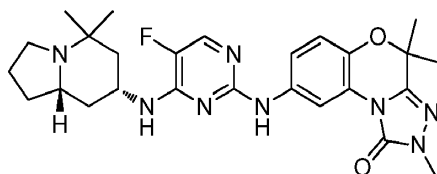
- 25 ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,14 (a, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 2,7, 6,6 Hz, 1H), 4,20 (a, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,59 (m, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); $m/z = 486,41$ (M+H)⁺.

- 30 Síntesis de 5-fluoro-N2-(2,6-difluoro-3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 243)



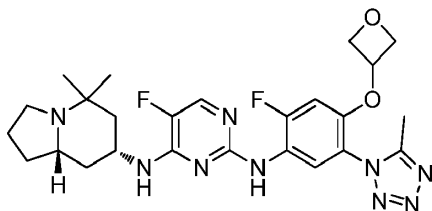
- 35 ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,13 (a, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 4,14 (a, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 4H), 1,60-1,55 (m, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); $m/z = 504,43$ (M+H)⁺.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2,4,4-trimetil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 248)



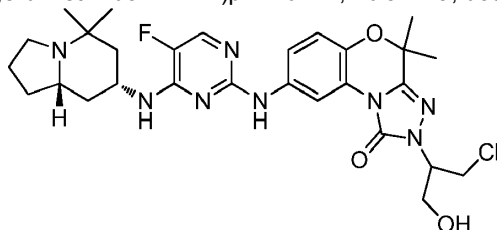
- 40 ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,79 (t, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,18 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,56 (s, 5H), 1,48 (s, 3H), 1,35-1,08 (m, 4H), 1,00 (s, 3H), 0,78 (s, 3H); $m/z = 509,04$ (M+H)⁺.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 249)



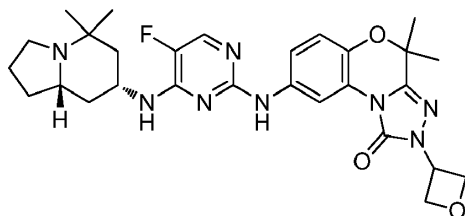
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 5,1 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,21 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,87 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,68 - 1,47 (m, 4H), 1,34 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,22 - 1,04 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,70 (s, 3H); m/z = 528,38 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-dimetil-2-(3-cloropropanol-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, dos diastereómeros (Compuesto 250)



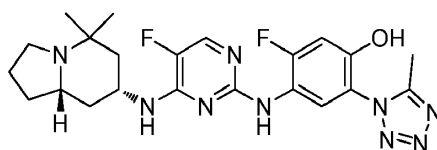
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,11 (s, 2H), 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,08 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (a, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (s, 7H), 1,57 (s, 7H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,29 - 1,15 (m, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); m/z = 586,95 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-dimetil-2-(oxetan-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 251)



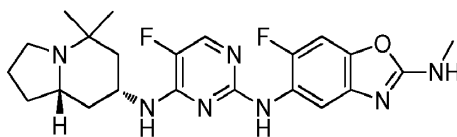
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,39 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 4,20 (a, 1H), 2,78 (t, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,13 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,33 - 1,09 (m, 3H), 0,97 - 0,99 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); m/z = 551,50 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenol, sal besilato (Compuesto 252)



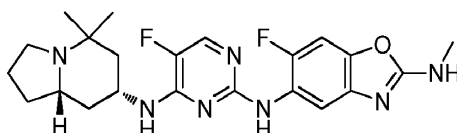
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 9,03 (a, 1H), 8,77 (a, 1H), 7,93 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,15 (a, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,83 - 1,48 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); m/z = 472,49 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de N5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-N2-metilbenzo[d]oxazol-2,5-diamina, sal formiato (Compuesto 253)



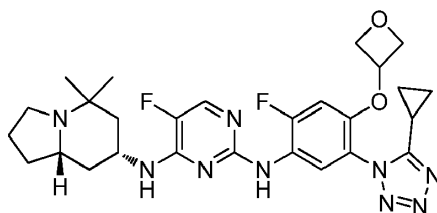
- 5 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,06 (a, 1H), 2,96 (a, 1H), 2,85 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,45 - 1,21 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); $m/z = 444,43$ (M+H) $^+$.

Síntesis de N5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-N2-metilbenzo[d]oxazol-2,5-diamina, sal besilato (Compuesto 254)



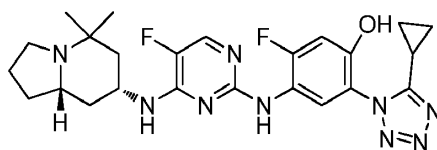
- 10 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,92 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 4,12 (a, 1H), 3,02 (a, 1H), 2,86 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,10 (s, 3H); $m/z = 444,42$ (M+H) $^+$.

- 15 Síntesis de N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 255)



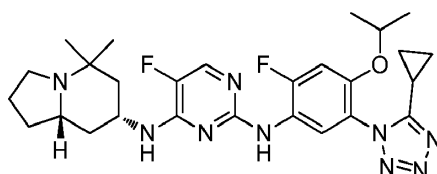
- 20 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,33 (p, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,19 (c, $J = 8,1$ Hz, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,67 - 1,32 (m, 5H), 1,16 - 1,07 (m, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,68 (s, 3H); $m/z = 554,52$ (M+H) $^+$.

- 25 Síntesis de 4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-5-fluorofenol, sal TFA (Compuesto 256)



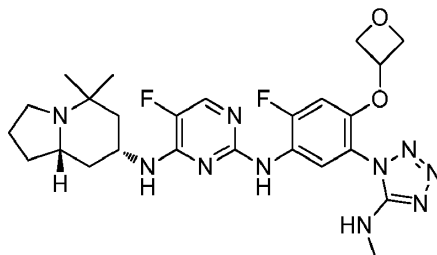
- 30 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,88 (s, 1H), 9,30 (a, 1H), 8,60 (a, 1H), 7,89 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,97 - 1,46 (m, 8H), 1,32 (m, 5H), 1,13 - 1,02 (m, 7H); $m/z = 498,42$ (M+H) $^+$.

- 35 Síntesis de N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluoro-4-isopropoxifenil)-5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 257)



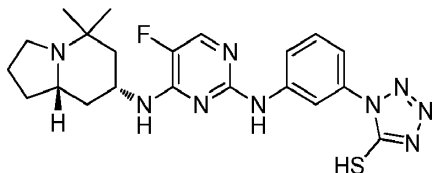
- 40 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 10,54 (a, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,35 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,25 - 1,86 (m, 9H), 1,66 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,38 - 1,02 (m, 12H); $m/z = 540,65$ (M+H) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-(5-(metilamino)-1H-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 258)



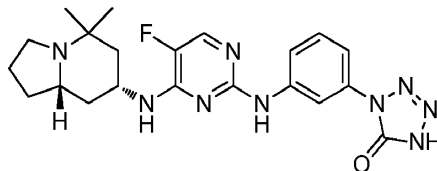
5 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,83 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,84 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,25 - 1,88 (m, 4H), 1,57 - 1,22 (m, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,73 (s, 3H); m/z = 543,65 ($M+H$) $^+$.

10 Síntesis de 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-tiol, sal formiato (Compuesto 259)



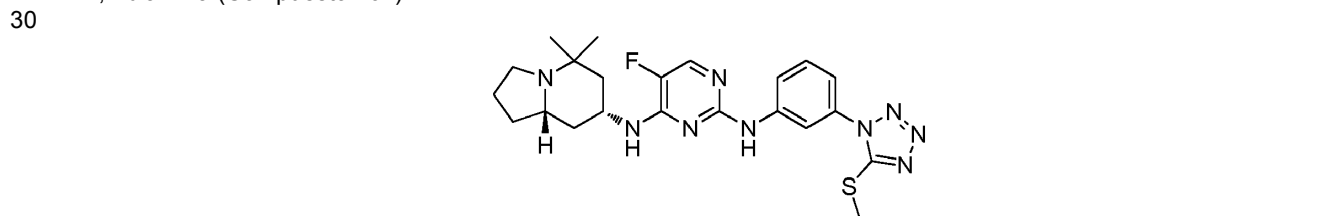
15 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,85 (a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,30 - 1,35 (m, 8H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,00 (s, 3H); m/z = 455,95 ($M+H$) $^+$.

20 Síntesis de 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 260)



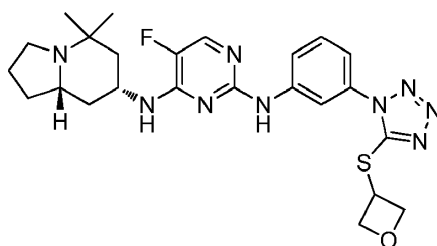
25 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 4,36 (m, 1H), 2,99 (a, 1H), 2,25 - 1,60 (m, 10H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); m/z = 439,96 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 261)



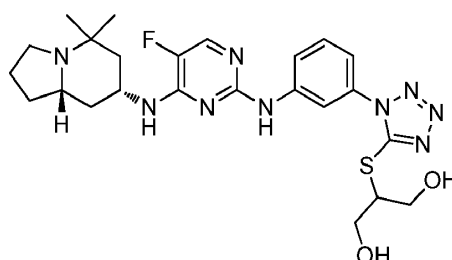
35 ^1H RMN (300 MHz, $cdcl_3$) δ 8,41 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,19 (a, 1H), 4,40 (a, 1H), 3,41 (a, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,40 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,61 (a, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); m/z = 469,95 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(oxetan-3-iltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 262)



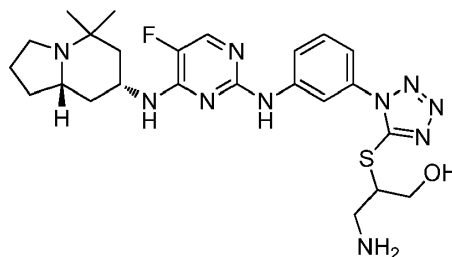
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,90 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,57 (c, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,06 (a, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 3H), 1,56 (m, 4H), 1,40 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,18 - 1,07 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,72 (s, 3H); *m/z* = 511,96 (M+H)⁺.

Síntesis de 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)propano-1,3-diol (Compuesto 263)



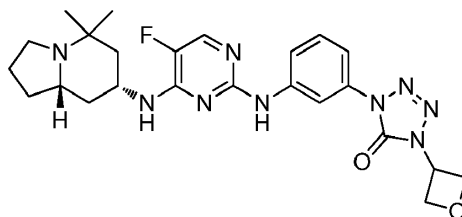
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,28 (dd, *J* = 5,7, 15,3 Hz, 1H), 4,19 (a, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,38 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,19 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); *m/z* = 530,27 (M+H)⁺.

Síntesis de 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)-3-aminopropan-1-ol, sal besilato (Compuesto 264)



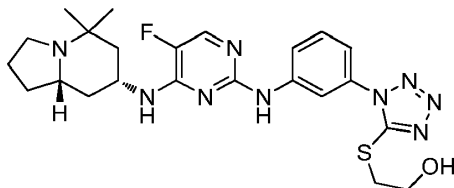
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 9,13 (a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,24 (a, 1H), 4,33 (a, 5H), 3,68 (a, 2H), 2,04 (m, 5H), 1,62 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); *m/z* = 529,44 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato (Compuesto 265)



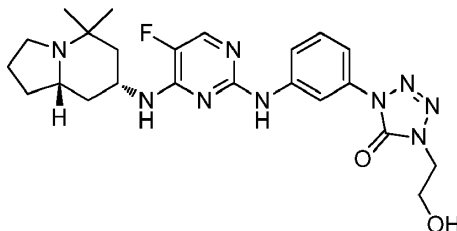
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,24 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 3H), 5,47 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H), 4,17 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,24 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,99 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,39 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,19 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); *m/z* = 495,98 (M+H)⁺.

Síntesis de 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol, sal besilato (Compuesto 266)



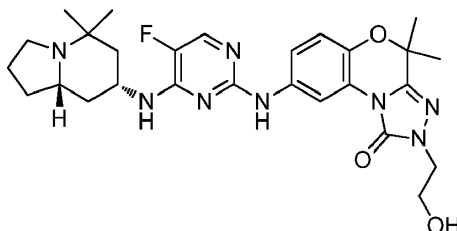
5 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 9,07 (a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,10 (t, 1H), 4,28 (a, 1H), 3,71 (c, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,07 (a, 1H), 2,03 (m, 6H), 1,60 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); $m/z = 500,31$ ($M+H$) $^+$.

10 Síntesis de 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato (Compuesto 267)



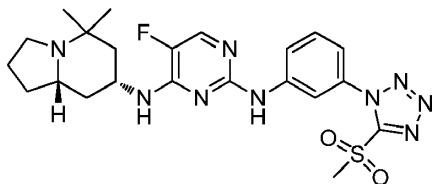
15 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 5,00 (a, 1H), 4,19 (a, 1H), 4,01 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,74 (t, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,79 (, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,41 (t, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); $m/z = 484,34$ ($M+H$) $^+$.

20 Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2-(2-hidroxietil)-4,4-dimetil-1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 268)



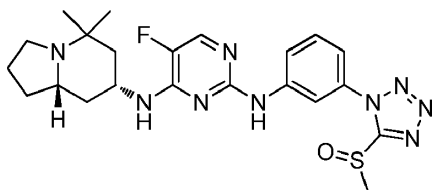
25 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,7$, 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,22 (a, 1H), 3,75 (c, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,64 (c, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,79 (t, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (c, $J = 8,7$ Hz, 1H), 1,95 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,35 - 1,13 (m, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); $m/z = 539,37$ ($M+H$) $^+$.

30 Síntesis de 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metilsulfonil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 269)



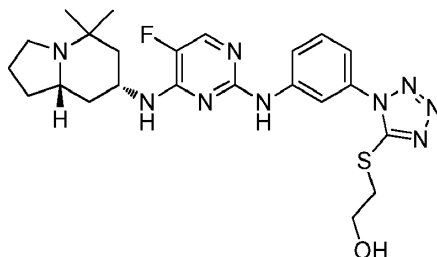
35 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,47 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 4,34 (a, 1H), 3,72 (a, 2H), 3,28 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H), 2,13 (m, 5H), 1,88 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); $m/z = 501,93$ ($M+H$) $^+$.

40 Síntesis de 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metilsulfonil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 270)



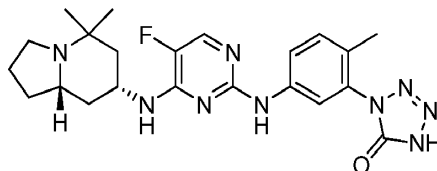
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,74 (a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,34 (a, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,07 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); $m/z = 486,31$ ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol (Compuesto 271)



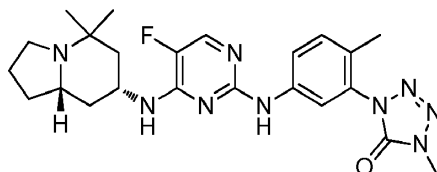
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,10 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,08 (a, 1H), 3,70 (c, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,39 (c, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,40 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,17 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,70 (s, 3H); $m/z = 500,27$ ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal besilato (Compuesto 272)



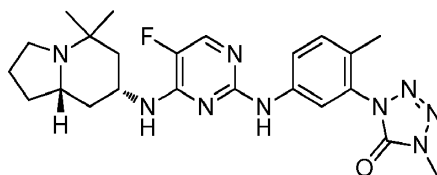
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,18 (a, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92 (m, 5H), 1,46 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); $m/z = 454,31$ ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal HCl (Compuesto 273)



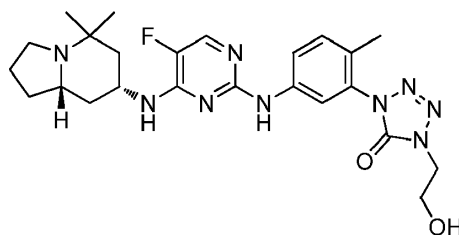
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 9,06 (a, 1H), 7,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 3,08 (p, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (m, 5H), 1,61 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (m, 3H); $m/z = 468,01$ ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 274)



5 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,83 (t, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,43 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); m/z = 468,01 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

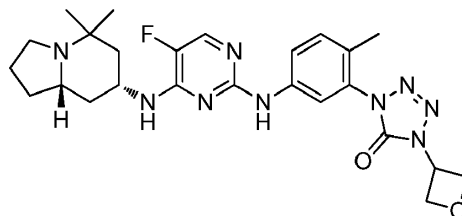
Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 275)



10 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,03 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,01 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,75 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 3,3, 8,7 Hz, 1H), 2,25 (c, J = 8,1 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (d, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,42 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,19 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z = 497,99 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

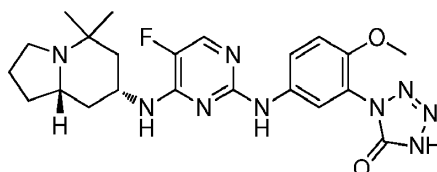
Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato (Compuesto 276)



20 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,48 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 4,09 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); m/z = 509,97 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

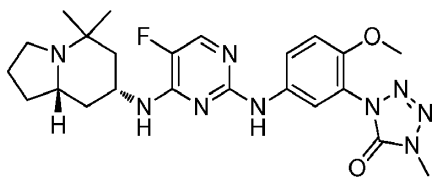
Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 277)



30 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,22 (d, 1H), 1,87 (m, 5H), 1,48 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,15 (s, 3H); m/z = 470,30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

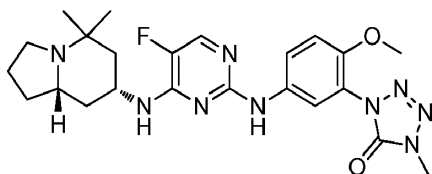
35

Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal HCl (Compuesto 278)



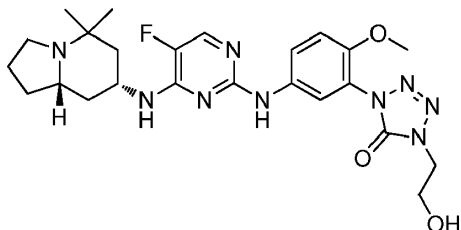
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 9,06 (a, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,06 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 5H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); *m/z* = 483,95 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 279)



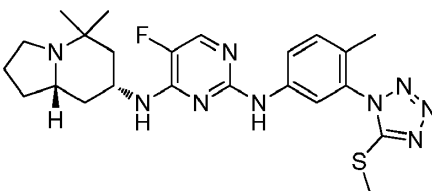
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,82 (t, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,96 (d, 1H), 1,57 (m, 5H), 1,18 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); *m/z* = 483,97 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 280)



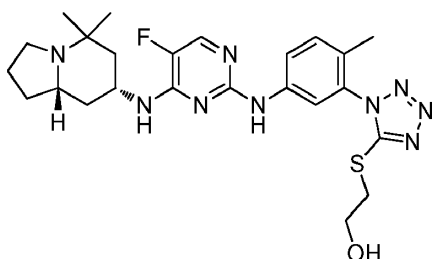
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d a, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,75 (c, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,99 (d, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,42 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,20 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); *m/z* = 514,33 (M+H)⁺.

Síntesis de 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metil-3-(5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 281)



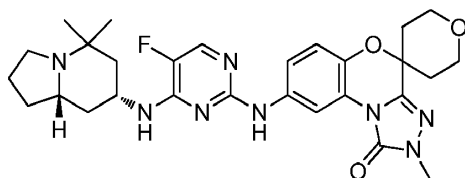
¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,43 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,61 (m 1H), 7,35 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,86 (m, 6H), 1,56 (m, 5H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (s, 3H); *m/z* = 484,36 (M+H)⁺.

Síntesis de 2-(1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol (Compuesto 282)



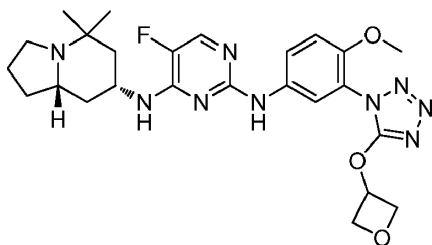
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 5,10 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,68 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,60 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,74 (s, 3H); m/z = 514,35 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-espiro(2H-1,4-benzoxazin-4,4'-[4H]piran)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 283)



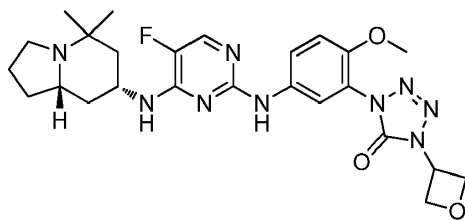
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 9,10 (a, 1H), 8,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,85 (a, 1H), 7,38 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,06 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 2,29 (d, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,55 (m, 12H), 1,29 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); m/z = 551,38 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metoxi-3-(5-(oxetan-3-iloxy)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 284)



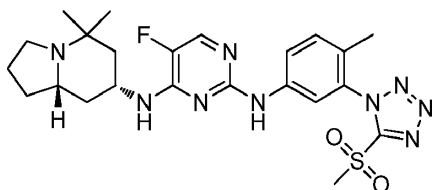
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 5,69 (p, J = 10,8 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,55 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,80 (t, 1H), 2,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,63 - 1,38 (m, 5H), 1,15 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,78 (s, 3H); m/z = 525,98 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato (Compuesto 285)



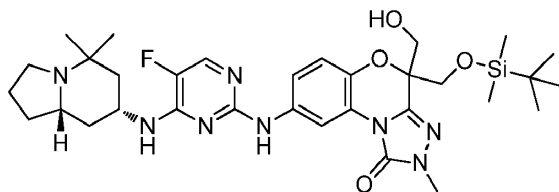
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,4, 9,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,47 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 4,11 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 3H), 1,40 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,17 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,84 (s, 3H); m/z = 525,98 ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metil-3-(5-(metilsulfonil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (Compuesto 286)



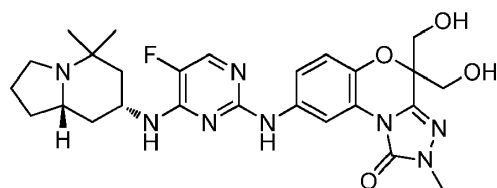
5 $m/z = 516,63 (M+H)^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4-(hidroximetil)-4-(((1,1-dimetiletil)dimetilsilil)oximetil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal besilato (Compuesto 287)



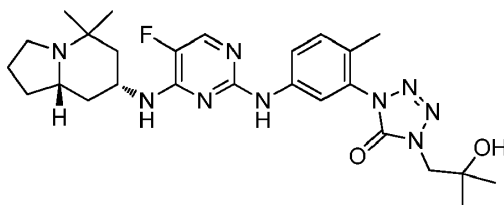
15 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,06 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,36 (t, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,39 - 1,77 (m, 10H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,83 (d, $J = 5,4$ Hz, 9H), 0,06 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 0,00 (s, 3H); $m/z = 655,09 (M+H)^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-di(hidroximetil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal besilato (Compuesto 288)



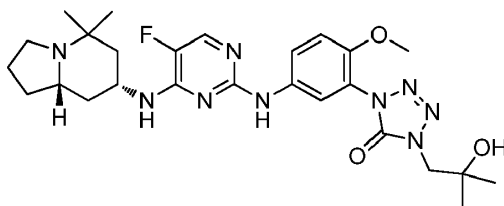
20 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,51 (a, 1H), 7,85 (a, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,12 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,44 (a, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 1,93 (a, 3H), 1,62 (a, 3H), 1,22 (m, 5H) 1,03 (a, 3H), 0,86 (a, 3H); $m/z = 541,00 (M+H)^+$.

25 Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato (Compuesto 289)



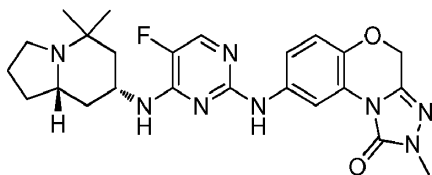
30 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,55 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,60 (a, 6H), 1,55 (s, 6H), 1,20 (a, 4H), 1,06 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); $m/z = 526,22 (M+H)^+$.

35 Síntesis de 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (Compuesto 290)



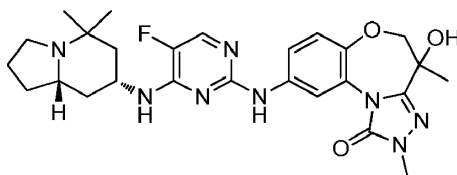
5 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,11 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,70 (s, 5H), 2,82 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,60 (m, 5H), 1,53 (s, 6H), 1,21 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); $m/z = 542,22$ ($M+H$) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 291)



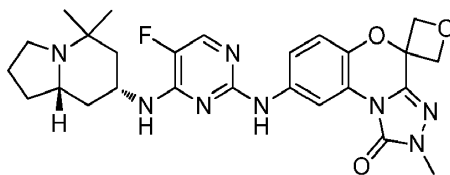
10 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 2,7, 8,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,04 (ABq, $J = 14,1, 19,2$ Hz, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,82 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,5m (m, 3H), 1,34 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,24 - 1,06 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); $m/z = 481,09$ ($M+H$) $^+$.

15 Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, dos diastereómeros (Compuesto 292)



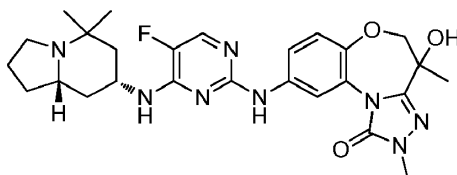
20 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,54 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,21 (ABq, $J = 12,0, 49,2$ Hz, 4H), 4,20 (a, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,82 (t, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 8H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,20 (m, 6H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); $m/z = 525,13$ ($M+H$) $^+$.

25 Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-espiro(2H-1,4-benzoxazin-4,3'-[3H]oxetan)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 293)



30 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,82 (t, 1H), 2,24 (c, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,23 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,84 (s, 3H); $m/z = 523,06$ ($M+H$) $^+$.

35 Preparación de 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, un isómero del Compuesto 292, pico 1, un diastereómero (Compuesto 294) y 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, un isómero del Compuesto 292, pico 2, un diastereómero (Compuesto 295)

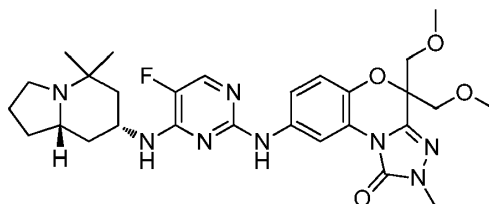


El Compuesto 292 se sometió a separación por HPLC quiral para dar el Compuesto 294 (pico 1, Tr = 3,75) y el Compuesto 295 (pico 2, Tr = 6,32).

Compuesto 294: ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,22 (ABq, $J = 12,6, 50,4$ Hz, 2H), 4,20 (a, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,82 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,25 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); $m/z = 525,06$ (M+H) $^+$.

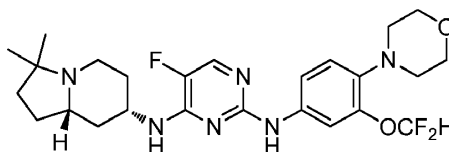
Compuesto 295: ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,22 (ABq, $J = 12,3, 46,5$ Hz, 2H), 4,16 (a, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,82 (t, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); $m/z = 525,06$ (M+H) $^+$.

Síntesis de 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidro-2-metil-4,4-di(metoximetil)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 296)



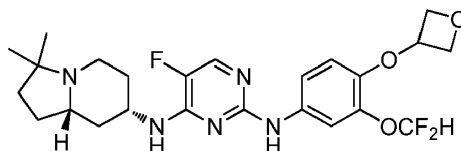
^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,7, 9,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,68 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,79 (t, 1H), 2,21 (c, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,36 - 1,07 (m, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,82 (s, 3H); $m/z = 569,11$ (M+H) $^+$.

Síntesis de N2-(3-(Difluorometoxi)-4-morfolinofenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 297)



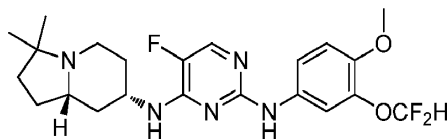
^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 75,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,2 (s, 1H), 3,68 (s, 4H), 2,85 (s, 4H), 2,30 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); $m/z = 506,99$ (M+H) $^+$; $m/z = 505,02$ (M-H) $^+$.

Síntesis de N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 298)



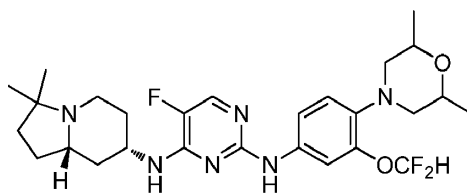
^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,99 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 74,7$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,85 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,54 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,16 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); $m/z = 493,91$ (M+H) $^+$; $m/z = 492,02$ (M-H) $^+$.

Síntesis de N2-(3-(Difluorometoxi)-4-metoxifenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 299)



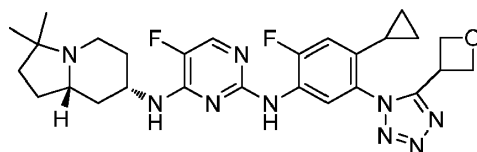
5 ^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,19-6,69 (m, 3H), 4,18 (s a, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,78-1,6 (m, 3H), 1,47-1,44 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H); $m/z = 451,96$ ($M+H$) $^+$; $m/z = 450,06$ ($M-H$) $^+$.

10 Síntesis de N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 300)



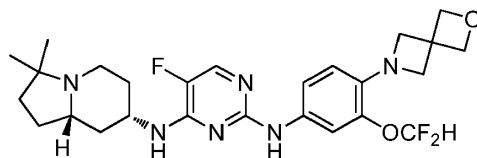
15 ^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,25-6,76 (m, 2H), 4,1-4,04 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,15 (d, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 3,02 (d, $J=11,7\text{Hz}$, 2H), 2,29-2,24 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (m, 2H); $m/z = 535,00$ ($M+H$) $^+$; $m/z = 533,10$ ($M-H$) $^+$.

20 Síntesis de N2-(4-Ciclopropil-2-fluoro-5-(5-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 301)



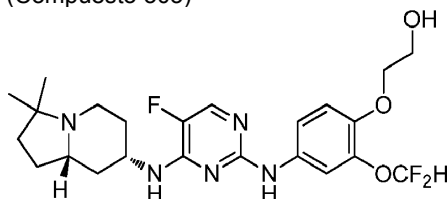
25 ^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 7,81 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 7,25 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J=12,6\text{Hz}$, 1H), 6,57 (s a, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,81 (s a, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,25-2,23 (m, 2H), 2,04 (s a, 1H), 1,85 (s a, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,04 (s, 4H), 0,74 (s, 3H), 0,64 (s, 2H); $m/z = 538,29$ ($M+H$) $^+$.

30 Síntesis de N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 302)



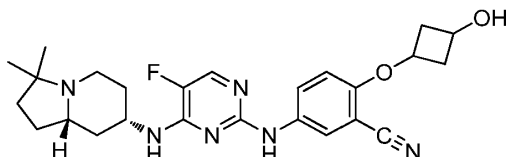
35 ^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (d, $J=3,9\text{Hz}$, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,87 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 6,4 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 4,67 (s, 4H), 4,13 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,96 (d, $J=12,3\text{Hz}$, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,39 (t, $J=12,6\text{Hz}$, 1H), 1,25-1,13 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); ^{19}F RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ -79,4, -167,4; $m/z = 519,27$ ($M+H$) $^+$.

40 Síntesis de 2-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol, sal formiato (Compuesto 303)



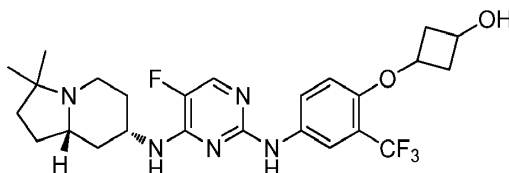
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=3,9Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=2,7Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 7,04 (t, *J*=75,9Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,98 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,67 (t, *J*=5,1Hz, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,44 (t, *J*=12Hz, 2H), 1,25-1,12 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H); *m/z* = 481,00 (M+H)⁺.

Síntesis de 5-((4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxiciclobutoxi)benzonitrilo, sal formiato (Compuesto 304)



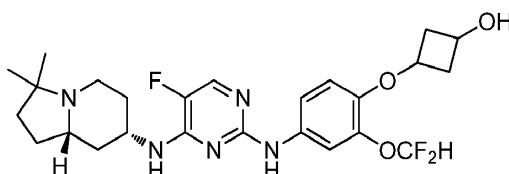
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=3,9Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,22-1,11 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); *m/z* = 467,26 (M+H)⁺.

Síntesis de 3-(4-((4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato (Compuesto 305)



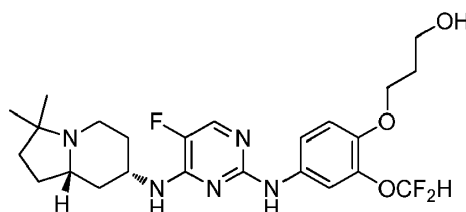
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,7Hz, 1H), 4,28 (t, *J*=6,3Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,8 (t, *J*=6,6Hz, 1H), 2,8-2,75 (m, 2H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,0-1,99 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); *m/z* = 510,25 (M+H)⁺.

Síntesis de 3-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato (Compuesto 306)



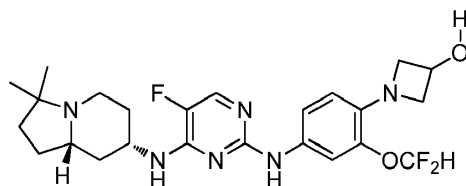
m/z = 507,97 (M+H)⁺; *m/z* = 506,04 (M-H)⁺.

Síntesis de 3-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)propan-1-ol, sal formiato (Compuesto 307)



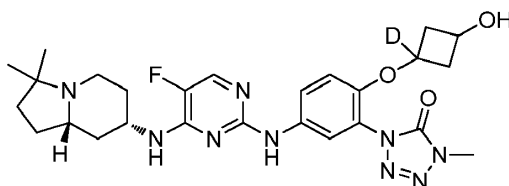
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,96 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=3,9Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=2,7Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=9,0Hz, 1H), 7,21-6,68 (m, 3H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,00 (t, *J*=6,3Hz, 2H), 3,53 (t, *J*=6,3Hz, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,87-1,8 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,44 (t, *J*=12,6Hz, 1H), 1,26-1,13 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H); *m/z* = 496,25 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenil)azetidin-3-ol, sal formiato (Compuesto 308)



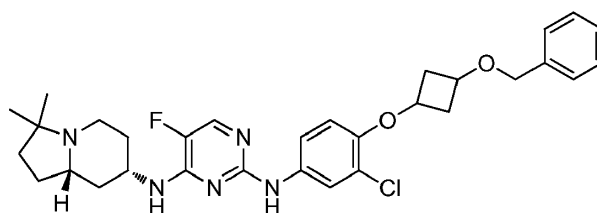
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12-6,39 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,38-1,1 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); *m/z* = 492,91 (M+H)⁺; *m/z* = 490,98 (M-H)⁺.

Síntesis de 1-(5-((4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxiciclobutoxi-1-*d*)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato (Compuesto 309)



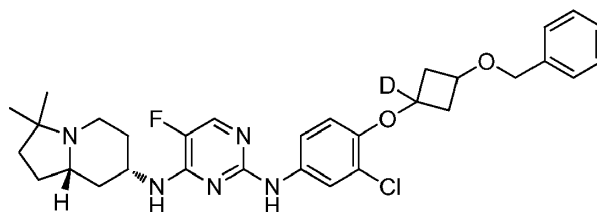
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=7,8Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=12,0Hz, 1H), 4,25 (t, *J*=5,7Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 4H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,66-1,5 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,21-1,09 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); *m/z* = 559,3 (M+H)⁺.

Síntesis de N2-(4-(3-(Benciloxi)ciclobutoxi)-3-clorofenil)-N4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 310)



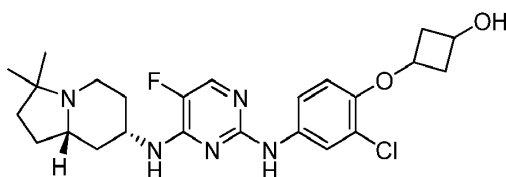
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,1Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,7Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 7,2 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,33 (t, *J*=6,9Hz, 1H), 4,15 9m, 1H), 3,77 (t, *J*=6,9Hz, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,44 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 1,25-1,1 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); *m/z* = 566,00 (M+H)⁺; *m/z* = 564,09 (M-H)⁺.

Síntesis de N2-(4-(3-(benciloxi)ciclobutoxi-1-*d*)-3-clorofenil)-N4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 311)



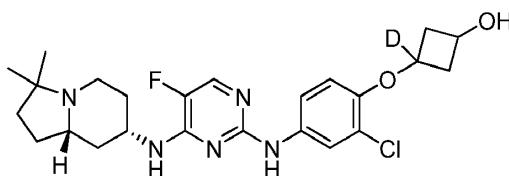
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=3,9Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=9,0Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,2 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,25-1,1 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); *m/z* = 567,03 (M+H)⁺; *m/z* = 565,13 (M-H)⁺.

Síntesis de 3-(2-Cloro-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato (Compuesto 312)



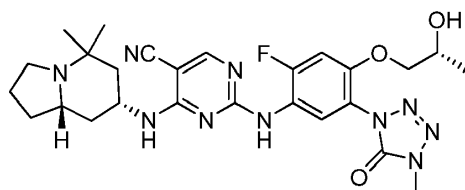
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,96 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,7Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=3,9Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,8 (d, *J*=9,0Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 3H), 2,34-2,28 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,90-1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,25-1,1 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); *m/z* = 476,12 (M+H)⁺; *m/z* = 473,98 (M-H)⁺.

Síntesis de 3-(2-Cloro-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-3-d-1-ol, sal formiato (Compuesto 313)



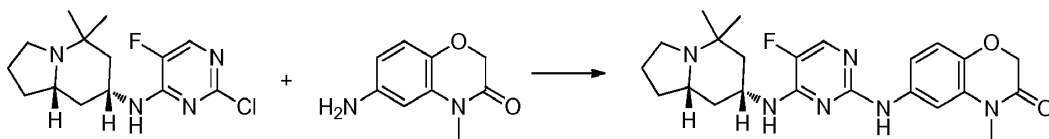
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,7Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,7Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=9,0Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,25-1,1 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); *m/z* = 477,07 (M+H)⁺; *m/z* = 475,02 (M-H)⁺.

Preparación de 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-((R)-2-hidroxipropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo, sal formiato (Compuesto 314)



Véase el Compuesto 90 en el Ejemplo 71 anterior. El Compuesto 314 se preparó como la sal formiato del Compuesto 90.

Ejemplo 109: Síntesis de 4-metil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sal formiato (Compuesto 315)

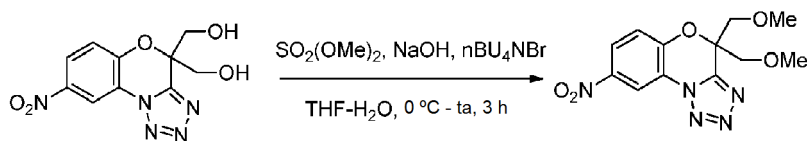


Una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (100 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.), 6-amino-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (89 mg, 0,50 mmol, 1,5 equiv.) y *p*TsOH.H₂O (102 mg, 0,27 mmol, 1,6 equiv.) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,87 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,55-2,32 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H); *m/z* = 441,3 (M+H)⁺; *m/z* = 439,3 (M-H)⁺.

Ejemplo 110: Preparación del Compuesto 316

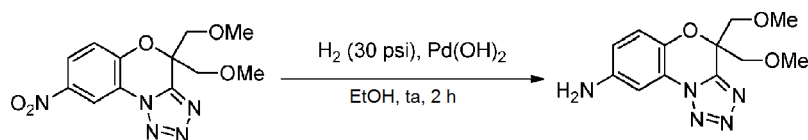
Síntesis de 4,4-bis(metoximetil)-8-nitro-4*h*-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]-benzoxazina



Una solución acuosa de NaOH (25 mg, 0,625 mmol, 5 equiv. en 0,1 ml de agua) se añadió gota a gota a una mezcla de diol (véase la síntesis del Compuesto 125 anterior) (35 mg, 0,125 mmol, 1 equiv.), $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ (4 mg, 0,0125 mmol, 0,1 equiv.) y sulfato de dimetilo (0,12 ml, 1,25 mmol, 10 equiv.) en 1 ml de THF a 0 °C. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de EtOAc y 50 ml de agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/EtOAc (1:1) como eluyente para dar 34 mg (Rendimiento = 88 %) de producto en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,26 (dm, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,98 (de tipo q, $J = 11,4$ Hz, 4H), 3,275 (s, 3H), 3,272 (s, 3H); $m/z = 307,9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $m/z = 306,0$ ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

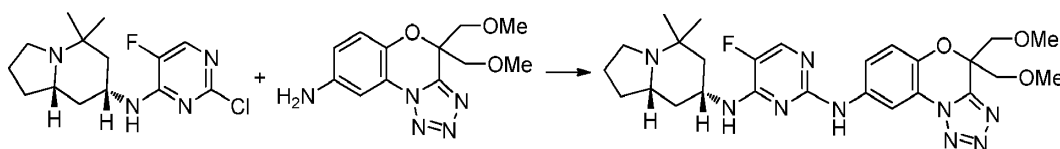
Síntesis de 8-amino-4,4-bis(metoximetil)-4*h*-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]-benzoxazina



Una mezcla de material de partida (60 mg, 0,195 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de EtOH en presencia de 12 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/EtOAc (2:3) como eluyente para dar 40 mg (Rendimiento = 74 %) de producto en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 7,27-7,25 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,34 (s, 3H); $m/z = 278,2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

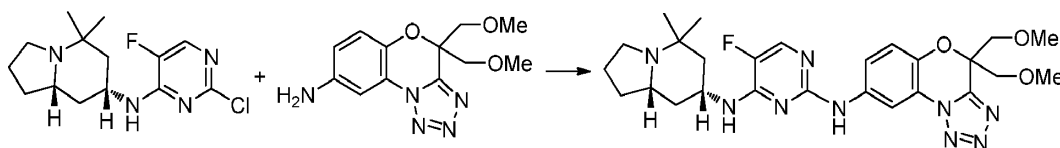
Síntesis de N^2 -(4,5-dihidro-4,4-bis(metoximetil)tetrazolo[5,1-*c*][1,4]benzoxazin-8-il)- N^4 -((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (Compuesto 316)



Una mezcla de (7*R*,8*aS*)- N -(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (36 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.), 8-amino-4,4-bis(metoximetil)-4*H*-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]-benzoxazina (40 mg, 0,14 mmol, 1,2 equiv.) y $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (46 mg, 0,24 mmol, 2,0 equiv.) en isopropanol (1,0 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de DCM/ NH_3 2 N en MeOH (95:5) para dar el producto en forma de un sólido.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,43 (s a, 1H), 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,19 (s, 6H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); $m/z = 540,5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 111: Preparación de N^2 -(4,5-dihidro-4,4-bis(metoximetil)tetrazolo[5,1-*c*][1,4]benzoxazin-8-il)- N^4 -((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato (Compuesto 317)

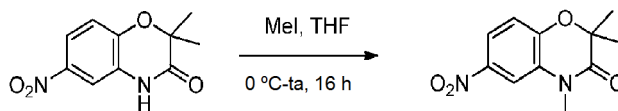


El Compuesto 317 se preparó como la sal del ácido fórmico del Compuesto 316. Véase la preparación del Compuesto 316 anterior. El producto se purificó por HPLC.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,24 (s a, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); *m/z* = 540,3 (M+H)⁺; 538,2 (M-H)⁺.

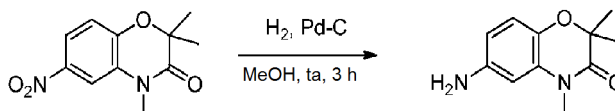
Ejemplo 112: Preparación del Compuesto 318

Síntesis de 2,2,4-trimetil-6-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona



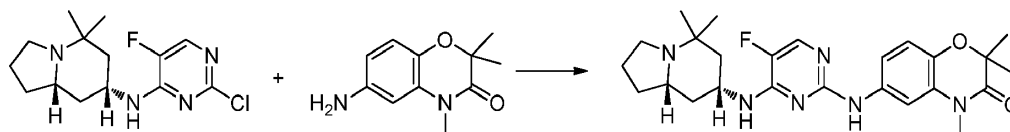
Una solución de 2,2-dimetil-6-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (300 mg, 1,35 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de THF se añadió gota a gota a una mezcla de NaH (81 mg, 2,03 mmol, 1,5 equiv., 60 %) en 3 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min. Después, se añadió MeI (0,25 ml, 4,05 mmol, 3 equiv.) y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de EtOAc/hexano (1:4) como eluyente para dar 290 mg (Rendimiento = 91 %) de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Síntesis de 6-amino-2,2,4-trimetil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona



Una mezcla de 2,2,4-trimetil-6-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (290 mg, 1,23 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de MeOH en presencia de 29 mg de Pd/C se hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para dar 240 mg (Rendimiento = 95 %) de producto en forma de un sólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 2,2,4-trimetil-*N*-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona, sal *p*-toluenosulfónica (Compuesto 318)

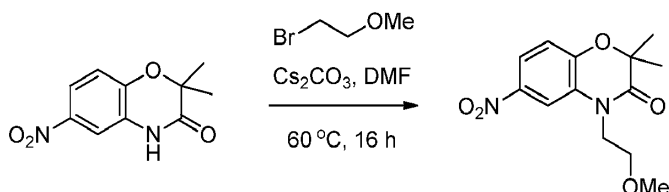


Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (50 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.), 6-amino-2,2,4-trimetil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (52 mg, 0,25 mmol, 1,5 equiv.) y *p*TsOH.H₂O (65 mg, 0,34 mmol, 2,0 equiv.) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,10 (s a, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 4H), 1,74-1,56 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* = 469,3 (M+H)⁺; 466,9 (M-H)⁺.

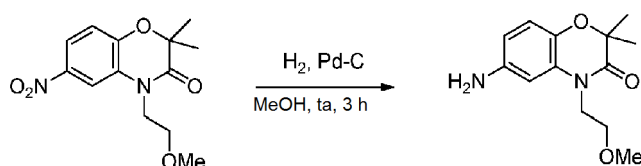
Ejemplo 113: Preparación del Compuesto 319

Síntesis de 4*N*-(1-metoxietil)-2,2-dimetil-6-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona



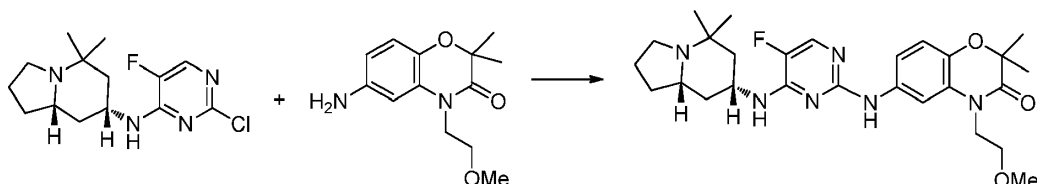
Una mezcla de 2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (300 mg, 1,35 mmol, 1 equiv.), 1-bromo-2-metoxietano (0,32 ml, 3,38 mmol, 2,5 equiv.) y Cs_2CO_3 (880 mg, 2,70 mmol, 2,0 equiv.) en 6 ml de DMF se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de EtOAc/hexano (1:4) como eluyente para dar el producto en forma de un aceite transparente (rendimiento cuantitativo).

10 Síntesis de 6-amino-4N-(1-metoxietil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona



Una mezcla de 4N-(1-metoxietil)-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (378 mg, 1,35 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de MeOH en presencia de 38 mg de Pd/C se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para dar el producto con rendimiento cuantitativo.

20 Síntesis de 4N-(1-metoxietil)-2,2-dimetil-N-(5-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sal *p*-tolueno sulfónica (Compuesto 319)

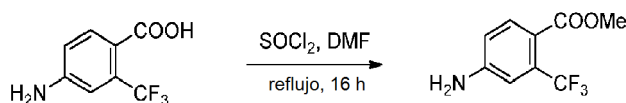


Una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (70 mg, 0,234 mmol, 1 equiv.), 6-amino-4N-(1-metoxietil)-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (88 mg, 0,351 mmol, 1,5 equiv.) y *p*TsOH.H₂O (89 mg, 0,468 mmol, 2,0 equiv.) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,10 (s a, 1H), 7,96 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 4H), 1,74-1,56 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,28 (s, 3H); *m/z* = 513,9 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 114: Preparación del Compuesto 320

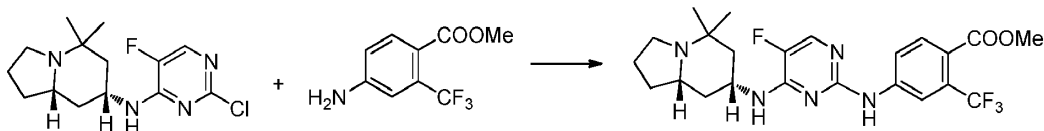
Síntesis de 4-amino-2-trifluorometilbenzoato de metilo



Se añadió SOCl_2 (1,1 ml, 14,62 mmol, 1 equiv.) a una solución de ácido 4-amino-2-trifluorometilbenzoico (3 g, 14,62 mmol, 1 equiv.) en 40 ml de MeOH y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat. (x 2) y salmuera y se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 2,06 g (Rendimiento = 64 %) de producto en forma de un aceite transparente.

^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,17 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H); m/z = 219,97 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 218,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

5 Síntesis de 2-trifluorometil-*N*-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)benzoato de metilo, sal formiato (Compuesto 320)

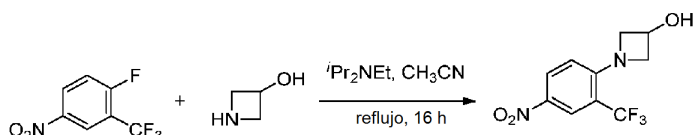


10 Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (150 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.), 4-amino-2-trifluorometilbenzoato de metilo (165 mg, 0,75 mmol, 1,5 equiv.) y *p*TsOH.H₂O (171 mg, 0,9 mmol, 1,8 equiv.) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

15 ^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 9,78 (s a, 1H), 9,15 (m, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); m/z = 482,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 115: Preparación del Compuesto 321

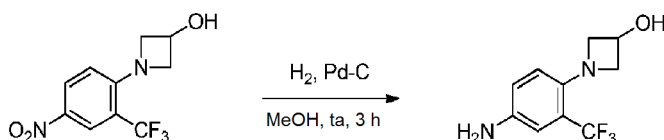
20 Síntesis de 1-(2-trifluorometil-4-nitrofenil)azetidín-3-ol



25 Una mezcla de trifluoruro de 2-fluoro-5-nitrobenzilo (0,2 ml, 1,44 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (157 mg, 1,44 mmol, 1 equiv.) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,625 ml, 3,59 mmol, 2,5 equiv.) en 5 ml de CH_3CN se calentó a reflujo durante 2 días. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/EtOAc (3:2) como eluyente para dar 300 mg (Rendimiento = 80 %) de producto en forma de un sólido de color amarillo.

30 ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,91 (s a, 1H); m/z = 262,93 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 261,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

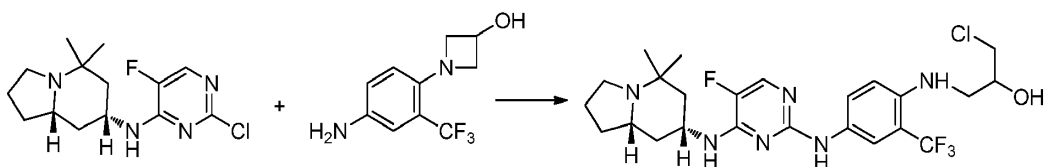
Síntesis de 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)azetidín-3-ol



35 Una mezcla de material de partida (100 mg, 0,38 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de MeOH en presencia de 10 mg de Pd/C se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para dar 86 mg (Rendimiento = 98 %) de producto.

m/z = 232,99 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 231,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

40 Síntesis de 1-(4-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenilamino)-3-cloropropan-2-ol, sal formiato (Compuesto 321)



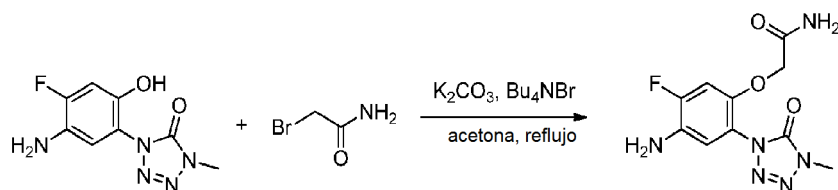
45

Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (70 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.), anilina (82 mg, 0,35 mmol, 1,5 equiv.) y *p*TsOH.H₂O (36 mg, 0,19 mmol, 0,8 equiv.) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,79 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,78-7,60 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,55-5,45 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); *m/z* = 531,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 116: Síntesis del Compuesto 322 y el Compuesto 323

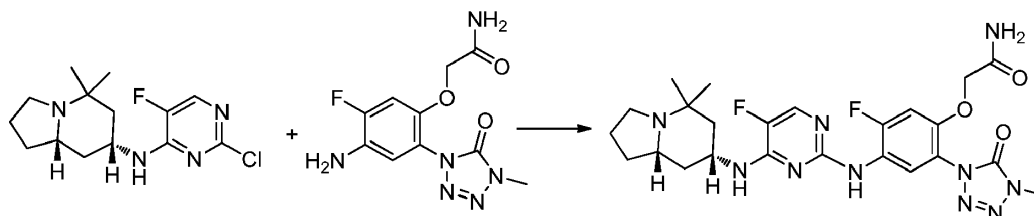
Síntesis de 2-(4-amino-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenoxi)acetamida



Una mezcla de anilino (300 mg, 1,33 mmol, 1 equiv.), 2-bromoacetamida (220 mg, 1,60 mmol, 1,2 equiv.), K₂CO₃ (221 mg, 1,60 mmol, 1,2 equiv.) y Bu₄NBr (43 mg, 0,13, 0,1 equiv.) en 6 ml de acetona se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de DCM/NH₃ 2 N en MeOH (95:5) como eluyente para dar 220 mg (Rendimiento = 59 %) de producto en forma de un sólido de color blanco pálido.

¹H RMN (300 MHz; *d*-DMSO) δ 7,39 (s a, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,04 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,11 (s a, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,91 (s a, 1H); *m/z* = 282,9 (M+H)⁺.

Síntesis de 2-(4-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenoxi)acetamida, sal formiato (Compuesto 322) y 2-(4-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenoxi)acetato de isopropilo, sal *p*-toluenosulfónica (Compuesto 323)



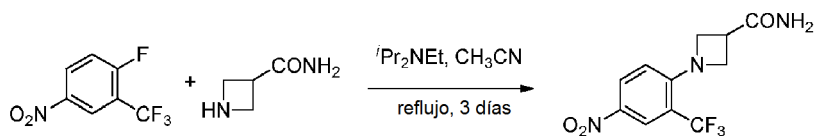
Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (58 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), anilina (76 mg, 0,24 mmol, 1,4 equiv.) y *p*TsOH.H₂O (28 mg, 0,14 mmol, 0,8 equiv.) en isopropanol (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar 14 mg de Compuesto 322 y 22 mg de Compuesto 323.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) de Compuesto 322: δ 8,45 (s a, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,22 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 3H), 1,41-1,33 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); *m/z* = 545,3 (M+H)⁺; 544,2 (M-H)⁺.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) de Compuesto 323: δ 8,78 (s a, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,94 (sept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); *m/z* = 588,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 117: Preparación del Compuesto 324

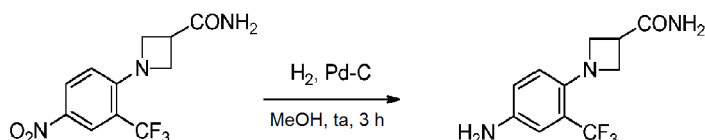
Síntesis de 1-(2-trifluorometil-4-nitrofenil)azetidina-3-carboxamida



Una mezcla de trifluoruro de 2-fluoro-5-nitrobencilo (0,2 ml, 1,44 mmol, 1 equiv.), 3-azetidinocarboxamida (144 mg, 1,44 mmol, 1 equiv.) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,375 ml, 2,15 mmol, 1,5 equiv.) en 5 ml de CH_3CN se calentó a reflujo durante 3 días. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se trituró con hexano/ Et_2O para dar 240 mg (Rendimiento = 58 %) de producto en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ 8,29-8,28 (m, 1H), 8,18 (dm, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,65 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,34 (de tipo t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,24 (de tipo t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,47-3,42 (m, 1H); $m/z = 289,9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 288,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

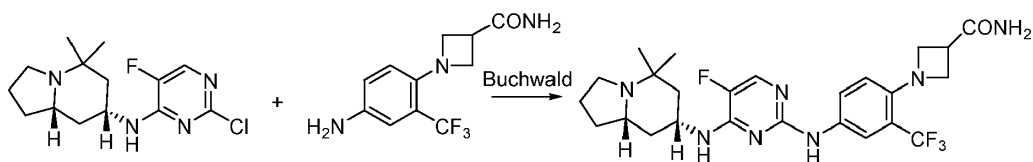
Síntesis de 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)azetidin-3-carboxamida



Una mezcla del material de partida nitro (240 mg, 0,83 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de MeOH en presencia de 24 mg de Pd/C se hidrogenó a ta durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para dar 220 mg (rendimiento cuantitativo) de producto.

$m/z = 259,95$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 258,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

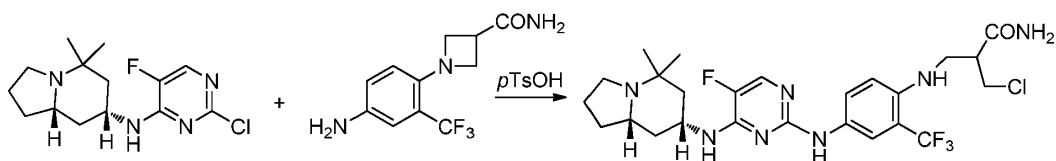
Síntesis de 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-carboxamida, sal formiato (Compuesto 324)



Una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (53 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.), anilina (60 mg, 0,23 mmol, 1,3 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.), BINAP rac. (22 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (176 mg, 0,54 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (1,5 ml) se calentó en microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

^1H RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ 8,88 (s a, 1H), 7,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 9,0$, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,54 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,37 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,30-1,10 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); $m/z = 522,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 520,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

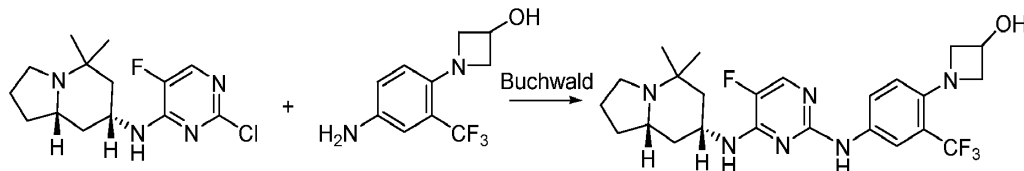
Ejemplo 118: Síntesis de 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((2-trifluorometilfenilamino)metil)-3-cloropropanamida, sal *p*-toluenosulfónica (Compuesto 325)



Una mezcla de (7R,8aS)-N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (66 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.), anilina (60 mg, 0,31 mmol, 1,4 equiv.) y $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (47 mg, 0,25 mmol, 0,8 equiv.) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,12 (s a, 1H), 7,95 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,54 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); *m/z* = 558,1 (M+H)⁺; 556,1 (M-H)⁺.

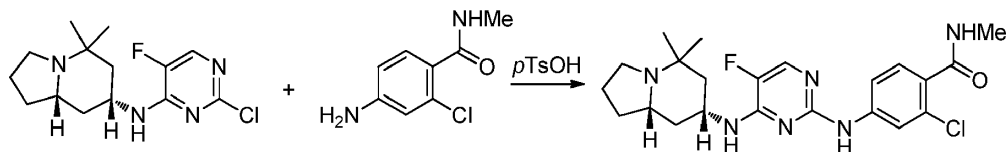
Ejemplo 119: Síntesis de 1-(4-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenil)azetidín-3-ol, sal formiato (Compuesto 326)



Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (79 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.), anilina (86 mg, 0,37 mmol, 1,4 equiv.), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.), BINAP rac. (33 mg, 0,06 mmol, 0,2 equiv.) y Cs₂CO₃ (259 mg, 0,79 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (2,0 ml) se calentó en microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,86 (s a, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,46 (quint, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 3H), 1,41 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,26-1,13 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); *m/z* = 495,1 (M+H)⁺; 493,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 120: Síntesis de 4-(4-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-cloro-*N*-metilbenzamida, sal *p*-tolueno sulfónica (Compuesto 327)

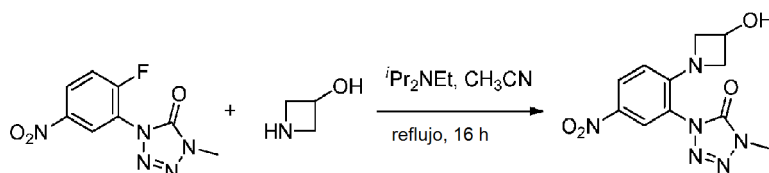


Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amina (60 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.), anilina (52 mg, 0,28 mmol, 1,4 equiv.) y *p*TsOH.H₂O (30 mg, 0,16 mmol, 0,8 equiv.) en isopropanol (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

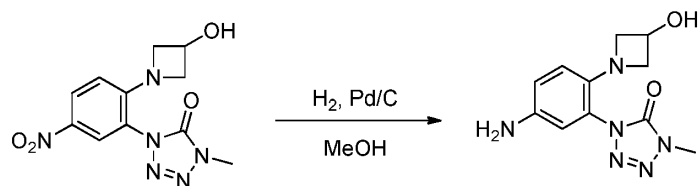
¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 9,47 (s a, 1H), 8,12 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,76-1,54 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); *m/z* = 447,1 (M+H)⁺; 445,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 121: Preparación del Compuesto 328

Síntesis de 1-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-5-nitrofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona

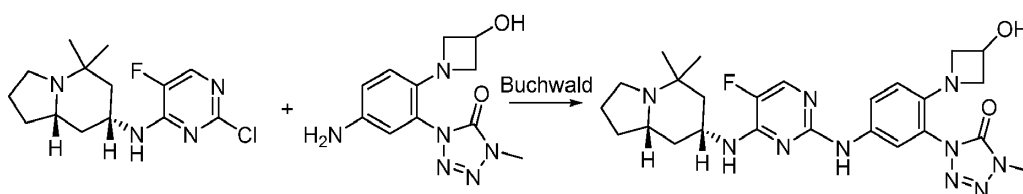


Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (100 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (55 mg, 0,5 mmol, 1,2 equiv.) e *i*Pr₂NEt (0,18 ml, 1,05 mmol, 2,5 equiv.) en 2 ml de CH₃CN se calentó a reflujo durante 3 días. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/EtOAc (1:4) como eluyente para dar 108 mg (Rendimiento = 88 %) de producto en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* = 292,9 (M+H)⁺.

Síntesis de 1-(5-amino-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona

- 5 Una mezcla de material de partida (108 mg, 1 equiv.) en 10 ml de MeOH en presencia de 10 mg de Pd/C se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para dar el producto con rendimiento cuantitativo.

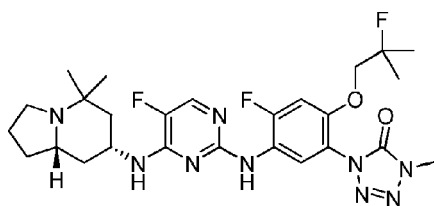
10 Síntesis de 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona (Compuesto 328)



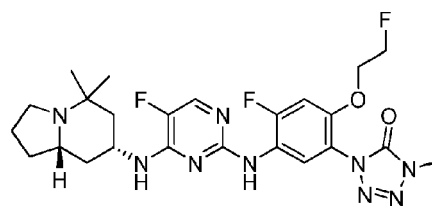
- 15 Una mezcla de (7*R*,8*aS*)-*N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-amino (72 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.), anilina (88 mg, 0,34 mmol, 1,4 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.), BINAP *rac.* (30 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.) y Cs₂CO₃ (235 mg, 0,72 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (2,0 ml) se calentó en microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC para dar el producto en forma de un sólido.

- 20 ¹H RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ 8,96 (s a, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,37 (quint, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,44 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,22-1,10 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,84 (s, 3H); *m/z* = 525,1 (M+H)⁺; 523,0 (M-H)⁺.

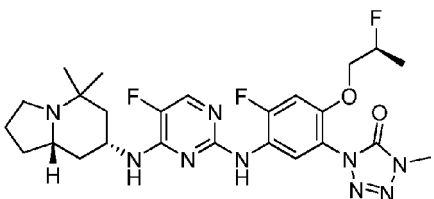
25 Ejemplo 122: Preparación de los Compuestos 329-336



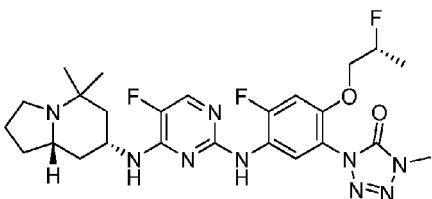
diastereómero individual;
enantiómero individual
Compuesto 329



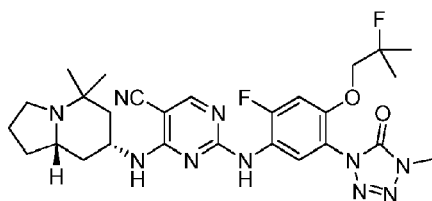
diastereómero individual;
enantiómero individual
Compuesto 330



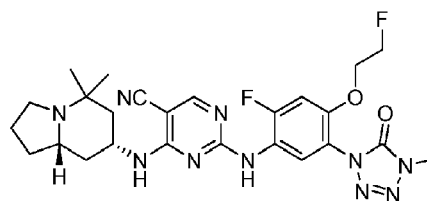
diastereómero individual;
enantiómero individual
Compuesto 331



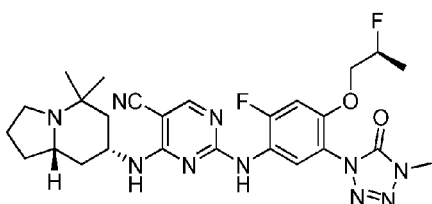
diastereómero individual;
enantiómero individual
Compuesto 332



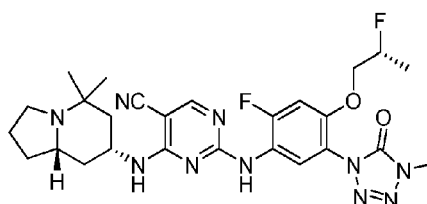
diastereómero individual;
enantiómero individual
Compuesto 333



diastereómero individual;
enantiómero individual
Compuesto 334

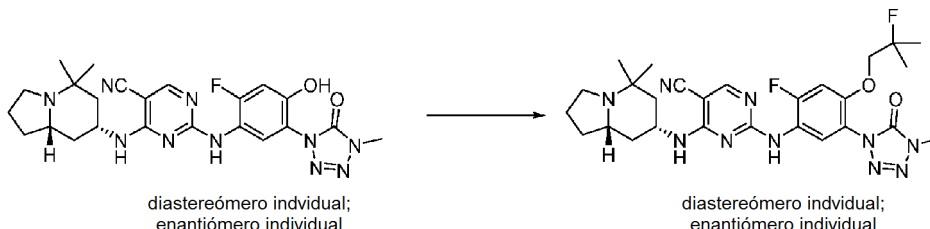


diastereómero individual;
enantiómero individual
Compuesto 335



diastereómero individual;
enantiómero individual
Compuesto 336

- 5 Los Compuestos 329-336 pueden prepararse como se conoce por los expertos en la técnica de forma análoga a los ejemplos expuestos anteriormente, tal como en el esquema general para la alquilación de fase tardía (véase el Ejemplo 107 anterior). Por ejemplo, el Compuesto 333 puede prepararse de acuerdo con el esquema sintético mostrado a continuación.
- 10 Preparación de 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto 333)



- 15 De forma similar, los siguientes compuestos pueden prepararse como se ha descrito anteriormente:

- Compuesto 329: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 20 Compuesto 330: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 331: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-((S)-2-fluoropropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 332: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-((R)-2-fluoropropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 25 Compuesto 334: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-(2-fluoroetoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 335: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-((S)-2-fluoropropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; y
- 30 Compuesto 336: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-((R)-2-fluoropropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 123: ENSAYO PKC

- 35 La inhibición de la actividad de PKC-alfa, PKC-beta, PKC-delta, PKC epsilon y PKC-theta se determina mediante ELISA de la siguiente manera: Se recubren las placas NUNC MAXISORP (#436110) o Costar High Binding (#3922)

- con 0,01 mg/ml de Neutravidina (Pierce #PI-31000) en 1 x PBS (100 µl/pocillo) durante 18-24 horas a 4 °C. Cuando están listas para utilizarse, las placas se lavan con 1x PBST y después se bloquean con BSA al 2 % en 1x PBST (100 µl/pocillo) durante un mínimo de 1 hora a temperatura ambiente. Las reacciones se realizan en un volumen de 60 µl/pocillo. Cuando están listas para comenzar, las placas se lavan con 1x PBST para eliminar la solución de bloqueo de BSA al 2 %. A continuación, se añade a cada pocillo una solución de reacción que contenía los componentes de tampón necesarios, así como las concentraciones apropiadas de ATP y sustrato de péptido (véase la Tabla 3). A continuación, se añaden las concentraciones apropiadas de compuesto de ensayo - con el volumen añadido teniendo en cuenta que la tolerancia de DMSO de las cinasas es de aproximadamente el 0,2 %. La reacción se inicia a continuación mediante la adición de cinasa - cuya concentración final aproximada se enumera en la Tabla 3 *(cabe apreciarse que esto variará dependiendo de la variabilidad de lote a lote en la actividad de las enzimas)*. Después de dejar la reacción en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos, las placas se lavan entonces con 1x PBST.

Tabla 3

Cinasa	Componentes de tampón	[ATP] (μ M)	[péptido] (μ M)	Tiempo (min)	1° y 2° anticuerpos	Notas
PKC α : ~ 8 ng/ml β : ~ 16 ng/ml δ : ~ 13 ng/ml ϵ : ~ 13 ng/ml θ : ~ 8 ng/ml	Hepes 20 mM pH 7.4 MgCl ₂ 5 mM CaCl ₂ 0,2 mM DTT 1 mM Chaps al 0,05 %	1 μ M	Péptido PKC 1 μ M (biotina- RFARKGSLRQKNV) (Invitrogen #P2760)	20 min	Ab de sustrato pSer PKC de conejo (Cell Signaling #2261); HRP-cabra a-conejo (Jackson Immunoresearch #111-035-003)	0,15 mg/ml de DAG (Sigma #D0138) 0,75 mg/ml de fosfoerina (Sigma #P6641) DMSO tolerancia ~0,2 %

Después de la eliminación de la mezcla de reacción de la placa y el lavado con 1x PBST, se añade a continuación una solución de revelado de anticuerpo que contiene una dilución 1:10.000 de los anticuerpos primarios y secundarios apropiados (Tabla 3) en una solución al 0,1 % de BSA en 1x PBST a cada pocillo (100 µl/pocillo). Después se deja reposar a temperatura ambiente durante un mínimo de 1 hora. Después de este tiempo, las placas se lavan una vez más con 1x PBST. A continuación se añade el sustrato SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent (Pierce # PI-37069) (100 µl/pocillo) y la placa se lee en un lector de placas de luminiscencia.

Ejemplo 124: ENSAYO PKC

Como alternativa, la inhibición de la actividad de PKC se mide mediante el control de la producción de péptido fosforilado por polarización de fluorescencia a diferentes concentraciones del inhibidor. Las reacciones se realizan en un formato de placa de 96 pocillos con un volumen total de 20 µl que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 0,2 mM, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,02 %, 0,1 mg/ml de fosfatidilserina, 0,02 mg/ml de dioleoil-sn-glicerol y 5 µM cada uno de ATP y el sustrato peptídico. Los compuestos se diluyen primero en serie en DMSO y después se transfieren a una solución que contiene las concentraciones anteriores de HEPES, MgCl₂, CaCl₂, DTT y Brij-35 para producir 5x soluciones de compuesto en DMSO al 2 %, que se añade después a la solución de reacción. Las reacciones se inician mediante la adición de PKC a una concentración típica como se describe en la Tabla 4, y luego se dejan a temperatura ambiente durante 20 min. Al final de este tiempo, se añade una combinación de reactivos de enfriamiento (EDTA) y de detección (marcador peptídico y anticuerpo) usando el protocolo de Invitrogen P2748. Después de un período de incubación de 30 minutos, la cantidad de péptido fosforilado generado se mide por polarización de fluorescencia (Ex = 485 nm, Em = 535 nm) usando un instrumento Tecan Polarion.

Tabla 4

	Sustrato peptídico	SEQ ID	Fuente enzimática	Concentración enzimática típica
PKC theta	RFARKGSLRQKNV	Seq ID No. 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. #14-444	40 ng/ml
PKC epsilon	RFARKGSLRQKNV	Seq ID No. 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. #14-518	50 ng/ml

Ejemplo 125: INFLUJO DE CALCIO

Las células HEK-FLPTREX se transfectan de forma estable con pcDNA5/FRT/TO+hTRPV4a, TRPV1-HA de rata o rTRPA1-HA se cultivan en Medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene suero fetal bovino libre de tetraciclina al 10 %, higromicina (50 µg/ml) y blasticidina (10 µg/ml). Las células se tratan con tetraciclina (0,1 µg/ml, 20 h) para inducir la expresión de TRP. DRG de la médula espinal torácica y lumbar de ratas o ratones se pican en solución salina equilibrada de Hank fría (HBSS) y se incuban durante 60 a 37 °C en DMEM que contiene 1 mg/ml de colagenasa tipo IA y 0,1 mg/ml de DNase tipo IV, se sedimentan y se incuban con tripsina al 0,25 % durante 30 min. Las neuronas se sedimentan, se suspenden en DMEM que contiene suero fetal bovino al 10 %, suero de caballo al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomycin, glutamina 2 mM, en disociación por trituración suave hasta que la solución aparece turbia y homogénea y se deposita sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos con PolyOnitine/laminina. Las neuronas se cultivan durante 3-4 días antes del experimento.

Las células cultivadas en cubreobjetos o en una placa de 96 pocillos múltiples se incuban en HBSS (pH 7,4) que contiene Ca²⁺ y Mg²⁺, tampón HEPES 20 mM, BSA al 0,1 %, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, con 2,5-5 µM de Fura - 2AM (Invitrogen) durante 20-45 minutos a 37 °C. Las células se lavan y la fluorescencia se mide a 340 nm y 380 nm de excitación y 510 nm de emisión en un espectrofotómetro F-2500, o en un lector de microplacas Flexstation 3 Microplate Reader III (para la medición del calcio en la población celular) o utilizando un microscopio Zeiss Axiovert, una cámara de vídeo ICCD y un programa de adquisición de microscopía de vídeo (para la medición de la afluencia de calcio en las neuronas individuales). Las sustancias se inyectan directamente en la cámara (20 ml en 2 ml, para el espectrofotómetro; 20 ml en 200 ml para Flexstation, 50 ml en 350 ml en la cámara para las células individuales).

Ejemplo 126: HIPERPLASIA *IN VIVO*

El dolor mecánico se cuantifica como el número de veces que se retira la pata trasera en respuesta a 5 aplicaciones de un cabello de von Frey de 0,173 mN. Las respuestas se expresan como un porcentaje (por ejemplo, 3 retiradas de 5 se registran como el 60 %) y la hiperalgesia mecánica se define como aumento en el porcentaje de retirada en comparación con la medida inicial. 2) El dolor mecánico se cuantifica utilizando el "paradigma ascendente/descendente", determinando el umbral de respuesta del 50 % con respecto a los filamentos de von Frey aplicados a la superficie plantar media durante 5 s o hasta que se produce una respuesta de retirada. Los filamentos de Von Frey están en este intervalo de intensidades: 1,65, 2,44, 2,83, 3,22, 3,61, 3,84, 4,08.

La hiperalgesia térmica se evalúa en ratones usando un aparato de ensayo plantar y se cuantifica como la latencia de retirada de la pata a un calor radiante. La hiperalgesia térmica se define como una disminución de la latencia de

retirada en comparación con la medida inicial. Después de la medición, a los ratones del nivel inicial, bajo anestesia ligera de halotano (5 %), se les inyecta el compuesto de ensayo en las patas izquierda o derecha (5-10 µl de inyección intraplantar) y se repiten mediciones de retirada de pata en diferentes momentos. Para evaluar la hiperalgesia de PAR2 mediada por TRPV1, TRPV4 y TRPA1 y la potenciación de las respuestas mediadas por TRPV, los ratones se tratan con PAR2-AP durante 15 minutos seguido de capsaicina, 4αPDD o HNE. Para evaluar el papel de las proteínas cinasas, los antagonistas o los vehículos correspondientes se inyectan 20-30 minutos antes de la exposición con agonistas. Los efectos inducidos por los diferentes tratamientos se evalúan en la misma rata comparando las respuestas registradas en la pata derecha (que recibe, por ejemplo, una solución salina, o vehículo) con las respuestas obtenidas en la pata izquierda (que recibe, por ejemplo, PAR2-AP o 4αPDD).

La hiperalgesia inducida por formalina se evalúa usando una solución al 5 % de formalina administrada por inyección intradérmica en la superficie dorsal de la pata de ratón o de rata para inducir un comportamiento doloroso. Se accede al dolor en una escala de cuatro niveles relacionada con la postura: 0, postura normal; 1, con la pata inyectada permaneciendo en el suelo pero sin soportar al animal; 2, con la pata inyectada claramente elevada; y 3, lamiéndose, mordisqueando o sacudiendo la pata inyectada. Los animales son observados y se puntúa el comportamiento a los 3 minutos después de la inyección (definida como la fase inicial resultante de la estimulación directa de los nociceptores), y después a los 30-60 minutos después de la inyección (definida como segunda fase que implica un período de sensibilización durante el cual se producen fenómenos inflamatorios). La puntuación conductual nociceptiva para cada intervalo de 3 minutos se calcula como el promedio ponderado del número de segundos que pasan en cada comportamiento. La solución al 2,5 % de formalina se administra mediante inyección intraplantar y el dolor térmico y mecánico se mide como se ha descrito anteriormente después de 30-60 min. Para evaluar el papel de las proteínas cinasas, los antagonistas o sus vehículos (control) se inyectan en las patas de la derecha 20-30 minutos antes de la formalina. El comportamiento nociceptivo se puntuará para cada rata y se comparará con el control.

Los compuestos ejemplares mostraron actividad in vivo en uno o más modelos de enfermedad. Por ejemplo, el Compuesto 17 tenía una DE50 de 30 mg/kg tanto en la dosificación de pretratamiento como en la del tratamiento en un modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) inducida por PLP en ratones SJL. Como se conoce por los expertos en la técnica, se considera que EAE es un modelo de esclerosis múltiple en seres humanos. Otros compuestos ejemplares demostraron la eficacia in vivo en roedores en dermatitis de contacto y/o modelos de artritis inducida por adyuvante.

Ejemplo 127: ELISA de IL-2, LINFOCITOS T PRIMARIOS HUMANOS, ANTI CD3+CD28+

Los Compuestos 1-328 se ensayaron en un ensayo funcional de células completas para determinar la producción de IL-2 mediada por PKC como se indica a continuación. Aislamiento y cultivo de linfocitos T primarios humanos: Los linfocitos T primarios humanos se prepararon como se indica a continuación. Se obtuvo sangre entera de un voluntario sano, se mezcló 1:1 con PBS, se estratificó sobre Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catálogo #17-1440-03) en una relación 2:1 de sangre/PBS:ficoll y se centrifugó durante 30 minutos a 4 °C a 1750 rpm. Las células en la interfaz suero:ficoll se recuperaron y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Estas células mononucleares de sangre periférica humana recién aisladas se cultivaron en medio de Yssel que contenía 40 U/ml de IL2 en un matraz pre-recubierto con 1 µg/ml de αCD3 y 5 µg/ml de αCD28 (CD3 anti-humano, BD Pharmingen Catálogo #555336, CD28 anti-humano, Beckman Coulter Catálogo #IM1376). Las células se estimularon durante 3-4 días, luego se transfirieron a un matraz nuevo y se mantuvieron en RPMI (RPMI-1640 con L-Glutamina; Mediatech, Inc., Herndon VA, cat. #10-040-CM) con FBS al 10 % y 40 U/ml de IL-2. Los linfocitos T primarios se lavaron dos veces con PBS para eliminar IL-2.

Estimulación de linfocitos T primarios e IL2 ELISA: Los linfocitos T primarios humanos (100.000 células por pocillo) se preincubaron con o sin compuesto de ensayo en medio de Yssel durante 1 hora a 37 °C. Después, las células se estimularon transfiriéndolas a placas de 96 pocillos de fondo redondo previamente recubiertas con 1 µg/ml de αCD3 y 5 µg/ml de αCD28. Para el ensayo de recuento, las células se estimuladas adicionalmente añadiendo 8x soluciones madre de PMA e ionomicina en Yssels (para concentraciones finales de 0,5 ng/ml de PMA y 0,1 uM de ionomicina, ambos de Calbiochem). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 horas antes de cosechar 100 µl de sobrenadantes para la cuantificación de IL-2 por ELISA utilizando un kit ELISA Duoset de IL-2 humana de R and D Systems, Cat. # DY202E. Los Compuestos 1-29, 31-138, 140-170, 172-184, 186-215, 218-233, 235-238, 240-256, 258-259, 261-271, 273-276, 278-285, y 287-328 bloquearon la producción de IL-2 con una CE50 de menos de 10 micromolar.

La Tabla 5 muestra los valores de CE50 de los Compuestos 1-328 de acuerdo con el ensayo anterior. En la Tabla 5, una CE50 de A es menor de 0,1 µM, B < 0,5 µM, C < 1 µM, D < 10 µM, y E > 10 µM.

Tabla 5

Compuesto	CE50 (μ M)
1	B
2	A
3	C
4	D
5	B
6	B
7	D
8	C
9	B
10	B
11	D
12	C
13	A
14	A
15	B
16	A
17	A
18	C
19	C
20	D
21	D
22	B
23)	A
24	B
25	D
26	D
27	D
28	A
29	D
30	E
31	D
32	D
33	D
34	D
35	D
36	D
37	D
38	B
39	B
40	A
41	B
42	D
43	D
44	D

Compuesto	CE50 (μM)
45	D
46	C
47	A
48	A
49	A
50	A
51	B
52	B
53	A
54	A
55	B
56	A
57	B
58	D
59	B
60	B
61	C
62	B
63	B
64	B
65	D
66	A
67	B
68	B
69	C
70	D
71	C
72	C
73	B
74	B
75	B
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	B
85	B
86	A
87	A
88	B
89	D

Compuesto	CE50 (μM)
90	A
91	A
92	A
93	B
94	B
95	A
96	A
97	B
98	B
99	A
100	B
101	B
102	B
103	B
104	B
105	C
106	B
107	B
108	A
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	C
115	C
116	B
117	D
118	B
119	A
120	B
121	A
122	B
123	A
124	B
125	D
126	A
127	A
128	B
129	A
130	C
131	A
132	A
133	B
134	B

Compuesto	CE50 (μM)
135	A
136	A
137	A
138	A
139	E
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	B
154	A
155	A
156	D
157	D
158	B
159	B
160	D
161	C
162	B
163	A
164	A
165	C
166	B
167	B
168	D
169	D
170	B
171	E
172	B
173	B
174	C
175	C
176	B
177	B
178	B
179	B

Compuesto	CE50 (μM)
180	B
181	B
182	A
183	D
184	B
185	E
186	A
187	B
188	C
189	B
190	B
191	D
192	B
193	B
194	B
195	C
196	B
197	B
198	D
199	C
200	A
201	B
202	A
203	A
204	C
205	A
206	A
207	A
208	D
209	B
210	A
211	D
212	D
213	B
214	B
215	A
216	E
217	E
218	A
219	B
220	A
221	A
222	B
223	A
224	A

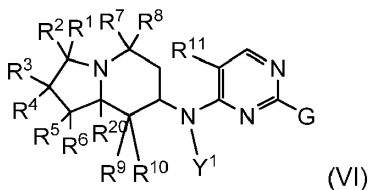
Compuesto	CE50 (μM)
225	B
226	B
227	B
228	B
229	D
230	B
231	C
232	C
233	B
234	E
235	A
236	A
237	A
238	C
239	E
240	A
241	B
242	A
243	C
248	B
249	A
250	D
251	D
252	D
253	D
254	D
255	A
256	D
257	E
258	D
259	D
260	E
261	A
262	A
263	B
264	D
265	B
266	A
267	B
268	D
269	C
270	C
271	A
272	E
273	A

Compuesto	CE50 (μM)
274	A
275	B
276	A
277	E
278	A
279	A
280	C
281	A
282	A
283	B
284	A
285	B
286	E
287	D
288	D
289	A
290	B
291	B
292	C
293	B
294	C
295	C
296	C
297	B
298	B
299	B
300	B
301	A
302	C
303	B
304	B
305	B
306	B
307	B
308	C
309	B
310	D
311	D
312	B
313	B
314	B
315	D
316	A
317	A
318	C

Compuesto	CE50 (μM)
319	D
320	B
321	B
322	B
323	D
324	C
325	C
326	B
327	C
328	D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (VI):



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo;

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

G es -NY²Ar¹;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

Ar¹ se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo;
en la que:

"alquilo" es un grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

"alcoxi" es un grupo -O-alquilo;

"alqueno" es un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación de doble enlace; y

"alquino" es un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación de triple enlace.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar¹ es arilo o arilo sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, acilo, aminoacilo, y nitro; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, y nitro; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

Compuestos 16-21: octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;

Compuesto 17: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona; y

Compuesto 18: 1-(5-(4-((7S,8aR)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

- Compuestos 1-4: N²-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5, 5-dimetilindolizin-7-amina)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 Compuesto 5: N²-(4,4-dimetil-4*H*-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuestos 6-10: (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-N²-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 10 Compuestos 11-14: (*R/S*, *S/R*, *R/R*, *S/S*)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)N²-(3-metoxi-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuestos 16-21: octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 17: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il-amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 15 Compuesto 18: 1-(5-(4-((7*S*,8*aR*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 22: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetil-octahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 20 Compuesto 23: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetil-octahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 24: (±)-N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-n⁴-(octahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 26: N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino)-5-fluoro-N⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino) pirimidin-2,4-diamina;
- 25 Compuesto 27: (±)-1-(5-(5-fluoro-4-(octahidroindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 28: (±)-N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-n⁴-(octahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 Compuesto 30: N²-(4-ciclopropil-6-fluoro-[3-(4-metil)-1,2,3,4-tetrazol-5-ona-1-il])fenil-5-fluoro-N⁴-(7-amino-hexahidro-3, 3-dimetilindolizin-5 (1*H*)-ona)2,4-pirimidinadiazina;
- Compuestos 31-33: 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5*H*)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 35 Compuesto 31: 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5*H*)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 32: 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5*H*)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 33: Formiato de 1-(5-(5-fluoro-4-(hexahidro-5,5-dimetilindolizin-3(5*H*)-ona-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 40 Compuestos 34 y 35: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-3,3-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 38: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuestos 39-40: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 45 Compuesto 41: 5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrilo;
- Compuesto 42: 1-(5-(4-((7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 50 Compuesto 43: N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N⁴-(7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 44: (4-((7*S*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrilo;
- Compuesto 45: 1-(5-(4-((7*R*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 55 Compuesto 46: N²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N⁴-(7*R*,8*aR*)-2,2-difluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 47: 1-(2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 60 Compuesto 48: 1-(2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 49: 1-(2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- Compuesto 50: 1-(2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;
- 65 Compuesto 51: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-oxi)fenil)-4-metil-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona;

- Compuesto 52: 1-(5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 53: ($\pm$)-*N*²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-*n*⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 Compuestos 54 y 55: ($\pm$)-*N*²-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-*n*⁴-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 56: ($\pm$)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1*H*-tetrazol-1-il)fenilamino)-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 57: 2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 10 Compuestos 58-59: 2-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- Compuesto 60: 2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 15 Compuestos 61-62: 2-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- Compuesto 63: 5-(5-fluoro-4-(octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo;
- Compuesto 64: 1-(5-(4-((2*R*,7*R*,8*aR*)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 20 Compuesto 65: 1-(5-(4-((2*R*,7*S*,8*aR*)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 66: 4-((*R/S*, *S/R*)-Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino) pirimidin-5-carbonitrilo;
- 25 Compuesto 67: 1-(5-(4-((2*S*,7*R*,8*aR*)-2-fluoro-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 68: 1-(5-(4-((2*R*,7*R*,8*aR*)-2-hidroxi-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuestos 69-70: 5-Fluoro-*N*²-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-*N*⁴-(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 Compuesto 69: 1-(5-(5-Fluoro-4-(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 70: 5-Fluoro-*N*²-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-*N*⁴-(octahidro-5,5,8-trimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 35 Compuesto 76: 4-(*R,S*)-Octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-il)fenilamino) pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 91: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 92: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-vinilfenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 40 Compuesto 93: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 94: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(1-hidroxietil)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 45 Compuesto 95: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-etil-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 96: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(3-hidroxiprop-1-inil)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 97: 1-(5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(3-hidroxipropil)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 50 Compuesto 98: 4-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)benzonitrilo;
- Compuesto 99: 1-(2-((*R*)-1-hidroxipropan-2-iloxi)-5-(4-((7*R*,8*aS*)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluorofenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 55 Compuesto 100: 5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)benzonitrilo;
- Compuesto 101: 5-(4-((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)benzonitrilo;
- Compuesto 102: *N*²-(4,4-dimetil-4H-benzo[*b*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-8-il)-*N*⁴-((7*S*,8*aR*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 60 Compuesto 103: 5-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)benzonitrilo;
- Compuesto 104: 4-(ciclopropilmetil)-7-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- 65 Compuesto 105: 4-(ciclopropilmetil)-7-((4-(((7*R*,8*aS*)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2,2-dimetil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

- Compuesto 106: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-morfolinobenzonitrilo;
- Compuesto 107: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo;
- 5 Compuesto 108: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo, sal formiato;
- Compuesto 109: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(((R)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- 10 Compuesto 110: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(((S)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 111: 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(((R)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 112: 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(((S)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- 15 Compuesto 113: 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 114: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- 20 Compuesto 115: 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- Compuesto 116: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)benzonitrilo;
- Compuesto 117: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- 25 Compuesto 118: N^2 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-(piperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 119: N^2 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 Compuesto 120: N^2 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 121: N^2 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 122: N^2 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- N^2 -(4-(((3R,4R)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 35 Compuesto 123: N^2 -(3-cloro-4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 124: 4-(2-cloro-4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)piperidin-3-ol;
- 40 Compuesto 125: 8-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-4,4-diil)dimetanol;
- Compuesto 126: 9-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-4-ol;
- 45 Compuesto 127: 9-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-4-ol;
- Compuesto 128: N^2 -(3-(difluorometoxi)-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)- N^4 -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 129: 2-(2-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol;
- 50 Compuesto 130: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 131: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 132: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- 55 Compuesto 133: 2-(2-cloro-4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol;
- Compuesto 134: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(metil)fenoxi)etan-1-ol;
- 60 Compuesto 135: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 136: $N2$ -(4,4-dimetil-4H-benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-8-il)- $N4$ -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 137: $N4$ -((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro- $N2$ -(2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b]tetrazolo[1,5-d][1,4]oxazin-4,4'-piran]-8-il)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- 65 Compuesto 138: 5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzonitrilo;

- Compuesto 139: 1-(5-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 140: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- 5 Compuesto 141: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 142: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 143: N2-(3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-4-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- 10 Compuesto 144: N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 145: N2-(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- 15 Compuesto 146: 5-cloro-N2-(4-ciclopropil-2-fluoro-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 147: 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(4-metil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 148: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- 20 Compuesto 149: 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 150: 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- 25 Compuesto 151: 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(4-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 152: 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-N2-(3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 153: 3-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo;
- 30 Compuesto 154: 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-metilbenzonitrilo;
- Compuesto 155: 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropilbenzonitrilo;
- Compuesto 156: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 35 Compuesto 157: N2-(2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 158: 1-(5-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- 40 Compuesto 159: 1-(5-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 160: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA;
- Compuesto 161: N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA;
- 45 Compuesto 162: 5-cloro-N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA;
- Compuesto 163: 5-cloro-N2-(3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-4-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-TFA;
- 50 Compuesto 164: 5-cloro-N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluorofenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal bis-formiato;
- Compuesto 165: 1-(5-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato;
- Compuesto 166: 1-(5-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato;
- 55 Compuesto 167: 1-(5-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(oxetan-2-ilmetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-formiato;
- Compuesto 168: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-hidroxibenzonitrilo;
- 60 Compuesto 169: 1-(2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA;
- Compuesto 170: 1-(5-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA;
- Compuesto 171: Ácido 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-2-oxopropanoico, sal bis-TFA;
- 65

- Compuesto 172: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo;
- Compuesto 173: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)benzonitrilo;
- 5 Compuesto 174: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)benzonitrilo;
- Compuesto 175: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-ilmetoxi)benzonitrilo;
- 10 Compuesto 176: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-2-ilmetoxi)benzonitrilo;
- Compuesto 177: 2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- Compuesto 178: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzonitrilo;
- 15 Compuesto 179: 5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo, sal formiato;
- Compuesto 180: 2-bromo-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo;
- 20 Compuesto 181: 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-ciclopropil-4-fluorobenzonitrilo;
- Compuesto 182: 5-cloro-N2-(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 183: 5-cloro-N4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 Compuesto 184: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propanoato de etilo;
- Compuesto 185: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((2-oxotetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- Compuesto 186: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- 30 Compuesto 187: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- Compuesto 188: 1-(2-((R)-2,3-dihidroxipropoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- 35 Compuesto 189: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo, sal formiato;
- Compuesto 190: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)benzonitrilo, sal formiato;
- Compuesto 191: Triacetato de (3S,4R,5R)-2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo;
- 40 Compuesto 192: 1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 193: 1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-((2-(dimetilamino)etil)(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- 45 Compuesto 194: 1-(2-(2-(dietilamino)etoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- Compuesto 195: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- 50 Compuesto 196: 4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenol;
- Compuesto 197: Triacetato de (3S,4R,5R)-2-(2-ciano-4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo;
- Compuesto 198: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- 55 Compuesto 199: 1-(2-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal bis-TFA;
- Compuesto 200: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal TFA;
- 60 Compuesto 201: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxipropoxi)benzonitrilo, sal formiato;
- Compuesto 202: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 203: N4-((7R,8aS)-5,5-dimetilactahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- 65

Compuesto 204: (3-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)metil)oxetan-3-il)metanol, sal formiato;

Compuesto 205: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etan-1-ol;

5 Compuesto 206: 1-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-2-ol, sal formiato;

Compuesto 207: N4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoro-N2-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;

10 Compuesto 208: 4-(4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenol;

Compuesto 209: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propoxi)benzonitrilo, sal formiato;

Compuesto 210: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)benzonitrilo, sal formiato;

15 Compuesto 211: 2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-((4-((2,3-dihidroxi-propil)((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, sal TFA;

Compuesto 212: 2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, sal TFA;

20 Compuesto 213: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxi-propoxi)benzonitrilo, sal TFA;

Compuesto 214: 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propano-1,2-diol, sal TFA;

Compuesto 215: 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol, sal TFA;

25 Compuesto 216: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenoxi)etan-1-ol;

Compuesto 217: 2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenoxi)etan-1,1,2,2-d4-1-ol;

Compuesto 218: 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol;

30 Compuesto 219: 5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)benzonitrilo;

Compuesto 220: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

35 Compuesto 221: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-d4)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 222: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((R)-3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 223: 2-(4-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etan-1-ol;

40 Compuesto 224: 3-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)propan-1-ol, sal formiato;

Compuesto 225: 1-(2-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

45 Compuesto 226: (2-(4-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo;

Compuesto 227: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(3-hidroxiciclobutoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 228: 1-(2-(2-aminoetoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

50 Compuesto 229: 5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-2-(2-hidroxi-propoxi)benzonitrilo, sal formiato;

Compuesto 230: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

55 Compuesto 231: 1-(2-(2-aminoetoxi)-5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluorofenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

Compuesto 232: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 233: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxi-propoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

60 Compuesto 234: 1-(5-((4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)((S)-2-metoxi-propil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxi-propoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;

Compuesto 235: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-hidroxi-propoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

65 Compuesto 236: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato, mezcla de diastereómeros;

- Compuesto 237: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- Compuesto 238: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- 5 Compuesto 239: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;
- Compuesto 240: 1-(5-((5-cloro-4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
- Compuesto 241: 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-metoxi-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- 10 Compuesto 242: 5-fluoro-N2-(2-fluoro-3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- Compuesto 243: 5-fluoro-N2-(2,6-difluoro-3-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- 15 Compuesto 248: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2,4,4-trimetil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 249: 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 250: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-dimetil-2-(3-cloropropanol-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 20 Compuesto 251: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-dimetil-2-(oxetan-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 252: 4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenol, sal besilato;
- 25 Compuesto 253: N5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-N2-metilbenzo[d]oxazol-2,5-diamina, sal formiato;
- Compuesto 254: N5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-N2-metilbenzo[d]oxazol-2,5-diamina, sal besilato;
- Compuesto 255: N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 Compuesto 256: 4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-5-fluorofenol, sal TFA;
- Compuesto 257: N2-(5-(5-ciclopropil-1H-tetrazol-1-il)-2-fluoro-4-isopropoxifenil)-5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- 35 Compuesto 258: 5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-(5-metilamino)-1H-tetrazol-1-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 259: 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-tiol, sal formiato;
- Compuesto 260: 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 40 Compuesto 261: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 262: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(oxetan-3-iltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 45 Compuesto 263: 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)propano-1,3-diol;
- Compuesto 264: 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)-3-aminopropan-1-ol, sal besilato;
- Compuesto 265: 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- 50 Compuesto 266: 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol, sal besilato;
- Compuesto 267: 1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- 55 Compuesto 268: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2-(2-hidroxietil)-4,4-dimetil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 269: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metilsulfonil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- Compuesto 270: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(3-(5-(metilsulfonil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- 60 Compuesto 271: 2-(1-(3-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol;
- Compuesto 272: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal besilato;
- 65 Compuesto 273: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal HCl;

- Compuesto 274: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 275: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 5 Compuesto 276: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- Compuesto 277: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 278: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal HCl;
- 10 Compuesto 279: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 280: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- 15 Compuesto 281: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metil-3-(5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 282: 2-(1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-tetrazol-5-iltio)etanol;
- Compuesto 283: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-espiro(2H-1,4-benzoxazin-4,4'-[4H]piran)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- 20 Compuesto 284: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metoxi-3-(5-(oxetan-3-iloxi)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 285: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- 25 Compuesto 286: 5-fluoro-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-N2-(4-metil-3-(5-(metilsulfonil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina, sal TFA;
- Compuesto 287: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4-(hidroximetil)-4-(((1,1-dimetiletil)dimetilsilil)oximetil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal besilato;
- 30 Compuesto 288: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-4,4-di(hidroximetil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina, sal besilato;
- Compuesto 289: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona, sal formiato;
- 35 Compuesto 290: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;
- Compuesto 291: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 292: 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 40 Compuesto 293: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-espiro(2H-1,4-benzoxazin-4,3'-[3H]oxetan)-2-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 294: 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 45 Compuesto 295: 5-fluoro-N2-(1H-2,3,4,5-tetrahidron-2,4-dimetil-4-hidroxi-[1,2,4]triazolo[4,5-c][1,5]benzoxazepin-1-ona-9-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 296: 5-fluoro-N2-(1H-2,4-dihidron-2-metil-4,4-di(metoximetil)[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-ona-8-il)-N4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 297: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-morfolinofenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 50 Compuesto 298: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 299: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-metoxifenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 55 Compuesto 300: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- Compuesto 301: N2-(4-Ciclopropil-2-fluoro-5-(5-(oxetan-3-il)-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- Compuesto 302: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato;
- 60 Compuesto 303: 2-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)etan-1-ol, sal formiato;
- Compuesto 304: 5-(4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxiciclobutoxi)benzonitrilo, sal formiato;
- 65 Compuesto 305: 3-(4-((4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato;

Compuesto 306: 3-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato;

Compuesto 307: 3-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)propan-1-ol, sal formiato;

Compuesto 308: 1-(2-(Difluorometoxi)-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenil)azetidin-3-ol, sal formiato;

Compuesto 309: 1-(5-((4-(((7S,8aS)-3,3-Dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2-(3-hidroxiciclobutoxi-1-d)fenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, sal formiato;

Compuesto 310: N2-(4-(3-(Benciloxi)ciclobutoxi)-3-clorofenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;

Compuesto 311: N2-(4-(3-(benciloxi)ciclobutoxi-1-d)-3-clorofenil)-N4-((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;

Compuesto 312: 3-(2-Cloro-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-1-ol, sal formiato;

Compuesto 313: 3-(2-Cloro-4-((4-(((7S,8aS)-3,3-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)ciclobutan-3-d-1-ol, sal formiato;

Compuesto 314: 4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-2-(4-((R)-2-hidroxiopropoxi)-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo, sal formiato;

Compuesto 315: 4-metil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sal formiato;

Compuesto 316: N²-(4,5-dihidro-4,4-bis(metoximetil)tetrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazin-8-il)-N⁴-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;

Compuesto 317: N²-(4,5-dihidro-4,4-bis(metoximetil)tetrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazin-8-il)-N⁴-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina, sal formiato;

Compuesto 318: 2,2,4-trimetil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sal *p*-tolueno sulfónica;

Compuesto 319: 4N-(1-metoxietil)-2,2-dimetil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sal *p*-tolueno sulfónica;

Compuesto 320: 2-trifluorometil-N-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)benzoato de metilo, sal formiato;

Compuesto 321: 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenilamino)-3-cloropropan-2-ol, sal formiato;

Compuesto 322: 2-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenoxi)acetamida, sal formiato;

Compuesto 323: 2-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxotetrazol-1-il)fenoxi)acetato de isopropilo, sal *p*-tolueno sulfónica;

Compuesto 324: 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-carboxamida, sal formiato;

Compuesto 325: 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-((2-trifluorometilfenilamino)metil)-3-cloropropanamida, sal *p*-tolueno sulfónica;

Compuesto 326: 1-(4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-ol, sal formiato;

Compuesto 327: 4-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-cloro-N-metilbenzamida, sal *p*-tolueno sulfónica; y

Compuesto 328: 1-(5-(4-((7R,8aS)-octahidro-5,5-dimetilindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

Compuesto 329: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;

Compuesto 330: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;

Compuesto 331: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-((S)-2-fluoropropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;

Compuesto 332: 1-(5-(4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4-fluoro-2-((R)-2-fluoropropoxi)fenil)-4-metil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;

Compuesto 333: 4-(((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-il)amino)-2-((2-fluoro-4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;

Compuesto 334: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-(2-fluoroetoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;

Compuesto 335: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-((S)-2-fluoropropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; y

Compuesto 336: 4-((7R,8aS)-5,5-dimetiloctahidroindolizin-7-ilamino)-2-(2-fluoro-4-((R)-2-fluoropropoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un método *in vitro* para inhibir una actividad de proteína cinasa C (PKC) en una muestra biológica, cuyo método comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

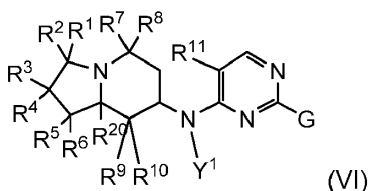
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como medicamento.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el tratamiento de:

una enfermedad o trastorno que está mediado o sostenido a través de la actividad de una actividad de PKC;
una enfermedad o trastorno asociado con la activación de linfocitos T;
una enfermedad inflamatoria;
una enfermedad autoinmune; o

una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares.

13. Un compuesto de fórmula (VI):



en el que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^1 y R^2 juntos forman un grupo oxo; o R^3 y R^4 juntos forman un grupo oxo; o R^5 y R^6 juntos forman un grupo oxo;

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo oxo; o R^9 y R^{10} juntos forman un grupo oxo;

R^{11} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo;

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

G es halógeno;

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

Ar^1 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo;

en el que:

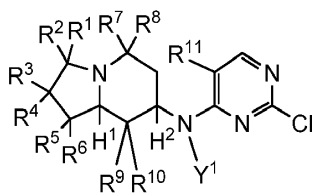
"alquilo" es un grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

"alcoxi" es un grupo -O-alquilo;

"alqueno" es un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación de doble enlace; y

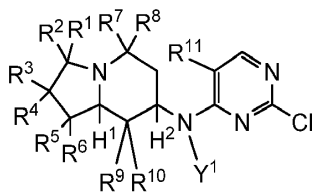
"alquino" es un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación de triple enlace.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el compuesto es de la fórmula:



5 en el que H¹ y H² son hidrógeno con una configuración *cis* relativa.

15. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el compuesto es de la fórmula:



10 en el que H¹ y H² son hidrógeno con una configuración *trans* relativa.