

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 423**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/US2013/073457**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14089379**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13811716 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2941432**

54 Título: **2-Amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5alfa]pirimidin-3-carboxamida como inhibidor de ATR quinasa**

30 Prioridad:

**07.12.2012 US 201261734726 P**

**15.03.2013 US 201361787568 P**

**21.08.2013 US 201361868132 P**

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

**25.05.2018**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(100.0%)  
50 Northern Avenue  
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**AHMAD, NADIA;  
BOYALL, DEAN;  
CHARRIER, JEAN-DAMIEN;  
DAVIS, CHRIS;  
DAVIS, REBECCA;  
DURRANT, STEVEN;  
ETXEARRIA I JARDI, GORKA;  
FRAYSSE, DAMIEN;  
JIMENEZ, JUAN-MIGUEL;  
KAY, DAVID;  
KNEGTEL, RONALD;  
MIDDLETON, DONALD;  
ODONNELL, MICHAEL;  
PANESAR, MANINDER;  
PIERARD, FRANCOISE;  
PINDER, JOANNE;  
SHAW, DAVID;  
STORCK, PIERRE-HENRI;  
STUDLEY, JOHN y  
TWIN, HEATHER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 669 423 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

2-Amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5alfa]pirimidin-3-carboxamida como inhibidor de ATR quinasa

5

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La ATR quinasa ("relacionada con ATM y Rad3") es una proteína quinasa implicada en respuestas celulares a ciertas formas de daño del ADN (por ejemplo, roturas de doble cadena y estrés de replicación). La ATR quinasa actúa con ATM ("ataxia telangiectasia mutada") quinasa y muchas otras proteínas para regular la respuesta de una célula a roturas de ADN de doble cadena y estrés de replicación, comúnmente conocida como la Respuesta a Daño de ADN ("DDR"). La DDR estimula la reparación del ADN, promueve la supervivencia y frena la progresión del ciclo celular activando los puntos de control del ciclo celular, que proporcionan tiempo para la reparación. Sin DDR, las células son mucho más sensibles al daño del ADN y mueren fácilmente por las lesiones de ADN inducidas por procesos celulares endógenos, como la replicación del ADN o los agentes exógenos que dañan el ADN, comúnmente utilizados en terapia contra el cáncer.

10

15

20

Las células sanas pueden apoyarse en una multitud de proteínas diferentes para la reparación del ADN, incluidas las DDR quinazas ATR y ATM. En algunos casos, estas proteínas pueden compensarse entre sí activando procesos de reparación de ADN funcionalmente redundantes. Por el contrario, muchas células cancerígenas albergan defectos en algunos de sus procesos de reparación de ADN, como la señalización de ATM, y por lo tanto muestran una mayor dependencia de sus proteínas de reparación de ADN intactas que incluyen ATR.

25

30

Además, muchas células cancerosas expresan oncogenes activados o carecen de supresores tumorales clave, y esto puede hacer que estas células cancerosas sean propensas a las fases desreguladas de la replicación del ADN, lo que a su vez causa daño en el ADN. La ATR ha sido implicada como un componente crítico de DDR en respuesta a la replicación del ADN interrumpido. Como resultado, estas células cancerosas dependen más de la actividad de ATR para la supervivencia que las células sanas. Por consiguiente, los inhibidores de ATR pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer, ya sea solos o en combinación con agentes que dañan el ADN, porque cierran un mecanismo de reparación del ADN que es más importante para la supervivencia celular en muchas células cancerosas que en células sanas normales.

35

De hecho, se ha demostrado que la alteración de la función de ATR (por ejemplo, por eliminación de genes) promueve la muerte de células cancerosas tanto en ausencia como en presencia de agentes que dañan el ADN. Esto sugiere que los inhibidores de ATR pueden ser eficaces tanto como agentes únicos como potentes sensibilizadores a la radioterapia o la quimioterapia genotóxica.

40

El péptido ATR puede expresarse y aislarse usando una variedad de métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo, Ünsal-Kaçmaz et al., PNAS 99: 10, pp6673-6678, 14 de mayo de 2002; ver también Kumagai et al., Cell 124, pp943-955, 10 de marzo de 2006, Ünsal-Kacmaz et al., Molecular and Cellular Biology, febrero de 2004, páginas 1292-1300, and Hall-Jackson et al., Oncogene 1999, 18, 6707-6713).

45

Por todos estos motivos, existe la necesidad de desarrollar inhibidores de ATR potentes y selectivos para el tratamiento del cáncer, como agentes únicos o como terapias de combinación con radioterapia o quimioterapia genotóxica.

## RESUMEN DE LA INVENCION

50

55

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la proteína ATR quinasa. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de esta invención; compuestos o composiciones para uso en métodos de tratamiento de diversas enfermedades, trastornos y condiciones; procesos para preparar los compuestos de esta invención; intermedios para la preparación de los compuestos de esta invención; y métodos para usar los compuestos en aplicaciones *in vitro*, tales como el estudio de quinazas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales quinazas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinazas.

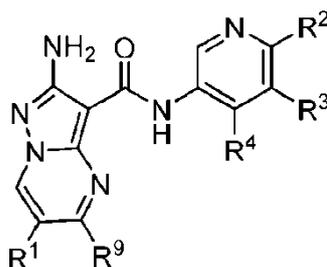
60

Los compuestos de la invención son inhibidores de ATR muy potentes. Estos compuestos también muestran una sinergia sorprendente con otros agentes contra el cáncer, tales como cisplatino y gemcitabina, en terapias de combinación.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

65

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, definido más estrictamente en las reivindicaciones:



## I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5  $R^1$  se selecciona independientemente de  $-C(J^1)_2CN$ , halo,  $-(L)_k-W$  o M;
- $R^9$  se selecciona independientemente de H,  $-C(J^1)_2CN$ , halo,  $-(L)_k-W$  o M;
- 10  $J^1$  se selecciona independientemente de H o alquilo  $C_{1-2}$ ; o dos apariciones de  $J^1$ , junto con el átomo de carbono al que están unidas, forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3-4 miembros;
- 15 k es 0 o 1;
- M y L son un alifático  $C_{1-8}$  en donde hasta tres unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n-$ , cada M y  $L^1$  está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de  $J^{LM}$ ;
- 20  $J^{LM}$  se selecciona independientemente de halo,  $-CN$ , o una cadena alifática  $C_{1-4}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n-$ ;
- 25 W se selecciona independientemente de un anillo monocíclico completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico de 7-12 miembros completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; donde W está opcionalmente sustituido con 0-5 apariciones de  $J^W$ ;
- 30  $J^W$  se selecciona independientemente de  $-CN$ , halo,  $-CF_3$ ; un alifático  $C_{1-4}$  en donde hasta dos unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n-$ ; o un anillo no aromático de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 35 dos apariciones de  $J^W$  en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o dos apariciones de  $J^W$ , junto con W, forman un sistema de anillo puenteado saturado o parcialmente insaturado de 6-10 miembros;
- 40  $R^2$  se selecciona independientemente de H; halo;  $-CN$ ;  $NH_2$ ; un alquilo  $C_{1-2}$  opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de flúor; o una cadena alifática  $C_{1-3}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n$ ;
- 45  $R^3$  se selecciona independientemente de H; halo; alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo; cicloalquilo  $C_{3-4}$ ; heterociclilo de 3-4 miembros;  $-CN$ ; o una cadena alifática  $C_{1-3}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n$ ;
- 50  $R^4$  se selecciona independientemente de  $Q^1$  o una cadena alifática  $C_{1-10}$  en donde hasta cuatro unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n$ ; cada  $R^4$  está opcionalmente sustituido con 0-5 apariciones de  $J^Q$ ; o
- $R^3$  y  $R^4$ , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; el anillo formado por  $R^3$  y  $R^4$  está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de  $J^Z$ ;
- $Q^1$  se selecciona independientemente de un anillo monocíclico completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros, el anillo de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno,

nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico de 7-12 miembros completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

$J^Z$  se selecciona independientemente de alifático  $C_{1-6}$ , =O, halo, o  $\rightarrow O$ ;

5  $J^Q$  se selecciona independientemente de -CN; halo; =O;  $Q^2$ ; o una cadena alifática  $C_{1-8}$  en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>-; cada aparición de  $J^Q$  está opcionalmente sustituida por 0-3 apariciones de  $J^R$ ; o dos apariciones de  $J^Q$  en el mismo átomo, tomadas  
10 junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde el anillo formado por dos apariciones de  $J^Q$  está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de  $J^X$ ; o

dos apariciones de  $J^Q$ , junto con  $Q^1$ , forman un sistema de anillo puentado saturado o parcialmente insaturado de  
15 6-10 miembros;

$Q^2$  se selecciona independientemente de un anillo monocíclico completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo  
20 bicíclico de 7-12 miembros completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

$J^R$  se selecciona independientemente de -CN; halo; =O;  $\rightarrow O$ ;  $Q^3$ ; o una cadena alifática  $C_{1-6}$  en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>-; cada  
25  $J^R$  está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de  $J^T$ ; o

dos apariciones de  $J^R$  en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde el anillo formado por dos  
30 apariciones de  $J^R$  está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de  $J^X$ ; o

dos apariciones de  $J^R$ , junto con  $Q^2$ , forman un sistema de anillo puentado saturado o parcialmente insaturado de  
35 6-10 miembros;

$Q^3$  es un anillo monocíclico aromático, parcialmente insaturado, de 3-7 miembros, totalmente saturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico de 7-12 miembros completamente  
40 saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

$J^X$  se selecciona independientemente de -CN; =O; halo; o una cadena alifática  $C_{1-4}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>-;

40  $J^T$  se selecciona independientemente de halo, -CN;  $\rightarrow O$ ; =O; -OH; una cadena alifática  $C_{1-6}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>-; o un anillo no aromático de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; cada aparición de  $J^T$  está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de  $J^M$ ; o

45 dos apariciones de  $J^T$  en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o

dos apariciones de  $J^T$ , junto con  $Q^3$ , forman un sistema de anillo puentado saturado o parcialmente insaturado de 6-  
50 10 miembros;

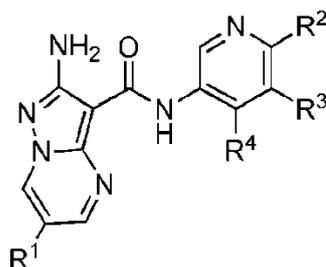
$J^M$  se selecciona independientemente entre halo o alifático  $C_{1-6}$ ;

n es 0, 1 o 2; y

55 R se selecciona independientemente de H o alifático  $C_{1-4}$ .

En otra realización, la presente invención es un compuesto de fórmula I, en la que  $R^9$  es H.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I-A, definido más estrictamente en las  
60 reivindicaciones:



## I-A

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de flúor, cloro o -C(J<sup>1</sup>)<sub>2</sub>CN;
- J<sup>1</sup> se selecciona independientemente de H o alquilo C<sub>1-2</sub>; o
- 10 dos apariciones de J<sup>1</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidas, forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3-4 miembros;
- R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de H; halo; -CN; NH<sub>2</sub>; un alquilo C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de flúor; o una cadena alifática C<sub>1-3</sub> en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>;
- 15 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halo; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo; cicloalquilo C<sub>3-4</sub>; -CN; o una cadena alifática C<sub>1-3</sub> en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>;
- 20 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de Q<sup>1</sup> o una cadena alifática C<sub>1-10</sub> en donde hasta cuatro unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>; cada R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 0-5 apariciones de J<sup>Q</sup>; o
- 25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; el anillo formado por R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de J<sup>Z</sup>;
- 30 Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente de un anillo monocíclico completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros, el anillo de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico de 7-12 miembros completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- J<sup>Z</sup> se selecciona independientemente de alifático C<sub>1-6</sub>, =O, halo, o →O;
- 35 J<sup>Q</sup> se selecciona independientemente de -CN; halo; =O; Q<sup>2</sup>; o una cadena alifática C<sub>1-8</sub> en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>; cada aparición de J<sup>Q</sup> está opcionalmente sustituida por 0-3 apariciones de J<sup>R</sup>; o
- 40 dos apariciones de J<sup>Q</sup> en el mismo átomo, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde el anillo formado por dos apariciones de J<sup>Q</sup> está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de J<sup>X</sup>; o
- 45 dos apariciones de J<sup>Q</sup>, junto con Q<sup>1</sup>, forman un sistema de anillo puenteado saturado o parcialmente insaturado de 6-10 miembros;
- 50 Q<sup>2</sup> se selecciona independientemente de un anillo monocíclico completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico de 7-12 miembros completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- J<sup>R</sup> se selecciona independientemente de -CN; halo; =O; →O; Q<sup>3</sup>; o una cadena alifática C<sub>1-6</sub> en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>; cada J<sup>R</sup> está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de J<sup>T</sup>; o

dos apariciones de  $J^R$  en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde el anillo formado por dos apariciones de  $J^R$  está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de  $J^X$ ; o

- 5 dos apariciones de  $J^R$ , junto con  $Q^2$ , forman un sistema de anillo puentado saturado o parcialmente insaturado de 6-10 miembros;

10  $Q^3$  es un anillo monocíclico aromático, parcialmente insaturado, de 3-7 miembros, totalmente saturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico de 7-12 miembros completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

15  $J^X$  se selecciona independientemente de -CN; halo; o una cadena alifática  $C_{1-4}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O) $n$ -;

20  $J^T$  se selecciona independientemente de -CN; =O; -OH; una cadena alifática  $C_{1-6}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O) $n$ -; o un anillo no aromático de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; cada aparición de  $J^T$  está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de  $J^M$ ; o

dos apariciones de  $J^T$  en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o

25 dos apariciones de  $J^T$ , junto con  $Q^3$ , forman un sistema de anillo puentado saturado o parcialmente insaturado de 6-10 miembros;

$J^M$  se selecciona independientemente entre halo o alifático  $C_{1-6}$ ;

30  $n$  es 0, 1 o 2;  $y$

R se selecciona independientemente de H o alifático  $C_{1-4}$ .

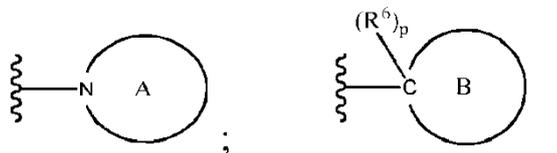
35 En algunas realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde  $R^1$  es flúor.

En un ejemplo, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde  $R^2$  se selecciona independientemente de -CF<sub>3</sub>, -NH(alquilo  $C_{1-2}$ ), cloro o H. En otro ejemplo, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde  $R^2$  es H.

40 En aún otra realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en la que  $R^3$  se selecciona independientemente entre H, cloro, flúor, CHF<sub>2</sub>, -CN, ciclopropilo o alquilo  $C_{1-4}$ . En aún otra realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde  $R^3$  es flúor.

45 En algunas realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en la que  $R^4$  se selecciona independientemente de:

-O-;



50 o -CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, en donde:

-O- se sustituye por un  $J^Q$ ;

55 El anillo A se selecciona independientemente de un anillo monocíclico aromático, parcialmente insaturado, de 3-7 miembros, completamente saturado, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 7-12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

60 El anillo B se selecciona independientemente de un anillo monocíclico aromático, parcialmente insaturado, de 3-7 miembros, totalmente saturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un

anillo bicíclico de 7-12 miembros completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

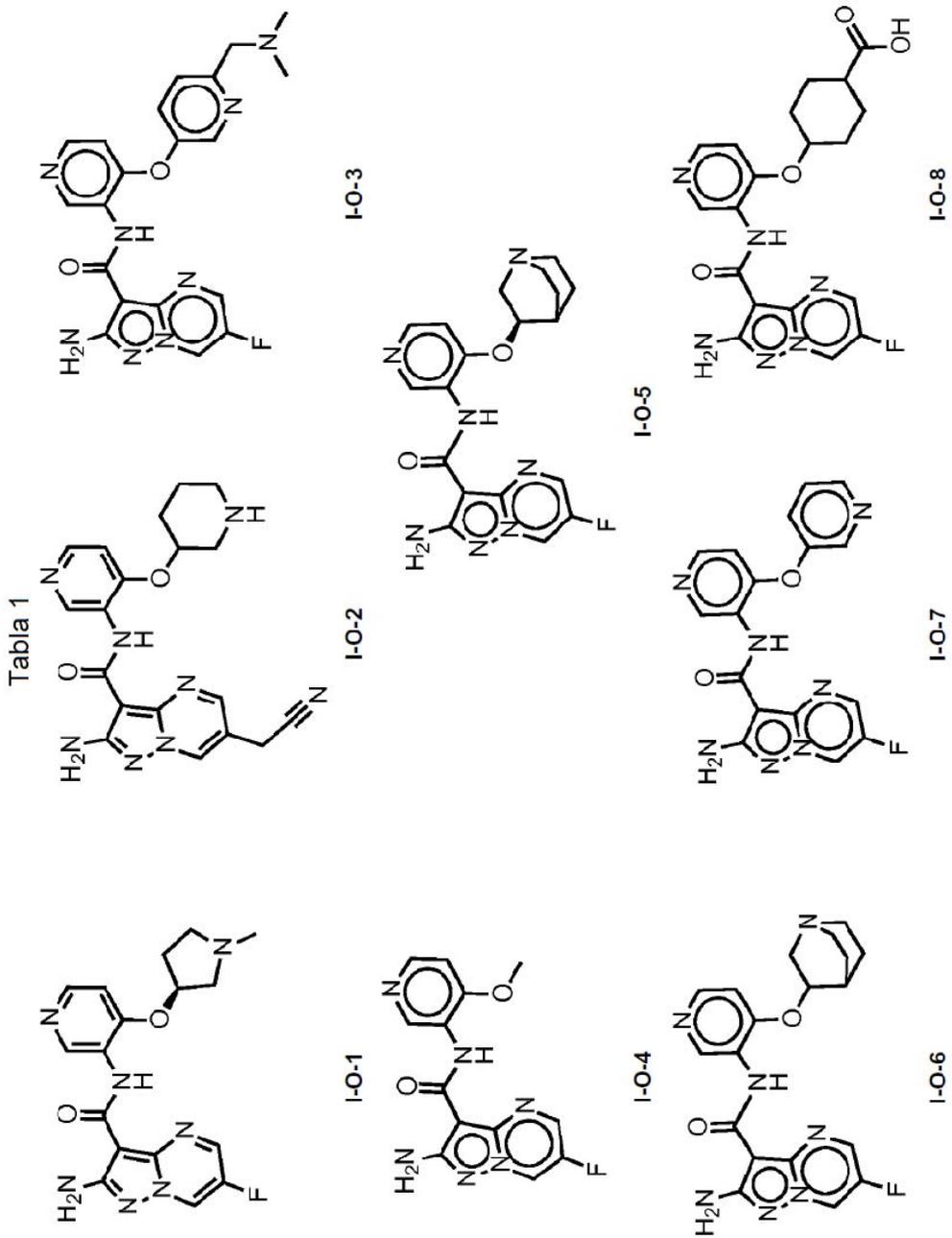
R<sup>6</sup> es H;

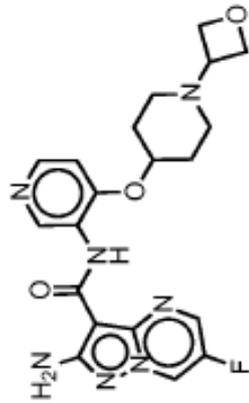
5 R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H o una cadena alifática C<sub>1-8</sub> en donde hasta tres unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por -O-, -NR-, -S-, -C(O)- o -S(O)<sub>n</sub>; y

p es 0 o 1.

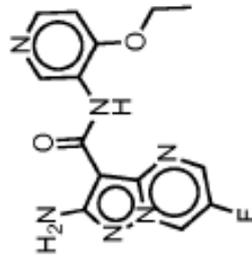
10 En otro ejemplo, los compuestos de referencia de fórmula I e I-A se representan en la Tabla 1. Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la presente invención se pueden representar en formas tautoméricas variables.

15

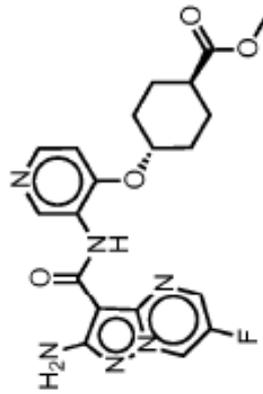




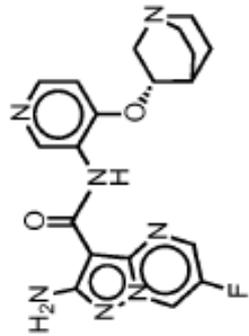
I-O-11



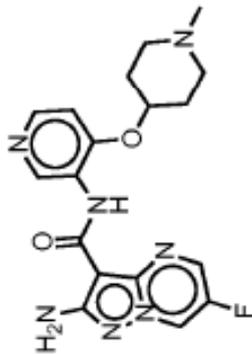
I-O-10



I-O-9



I-O-12

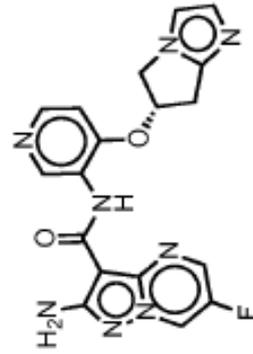


I-O-15

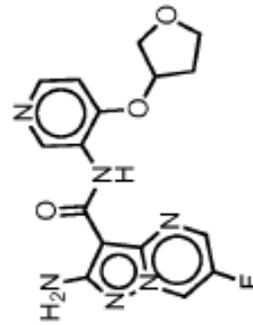
I-O-14

I-O-13

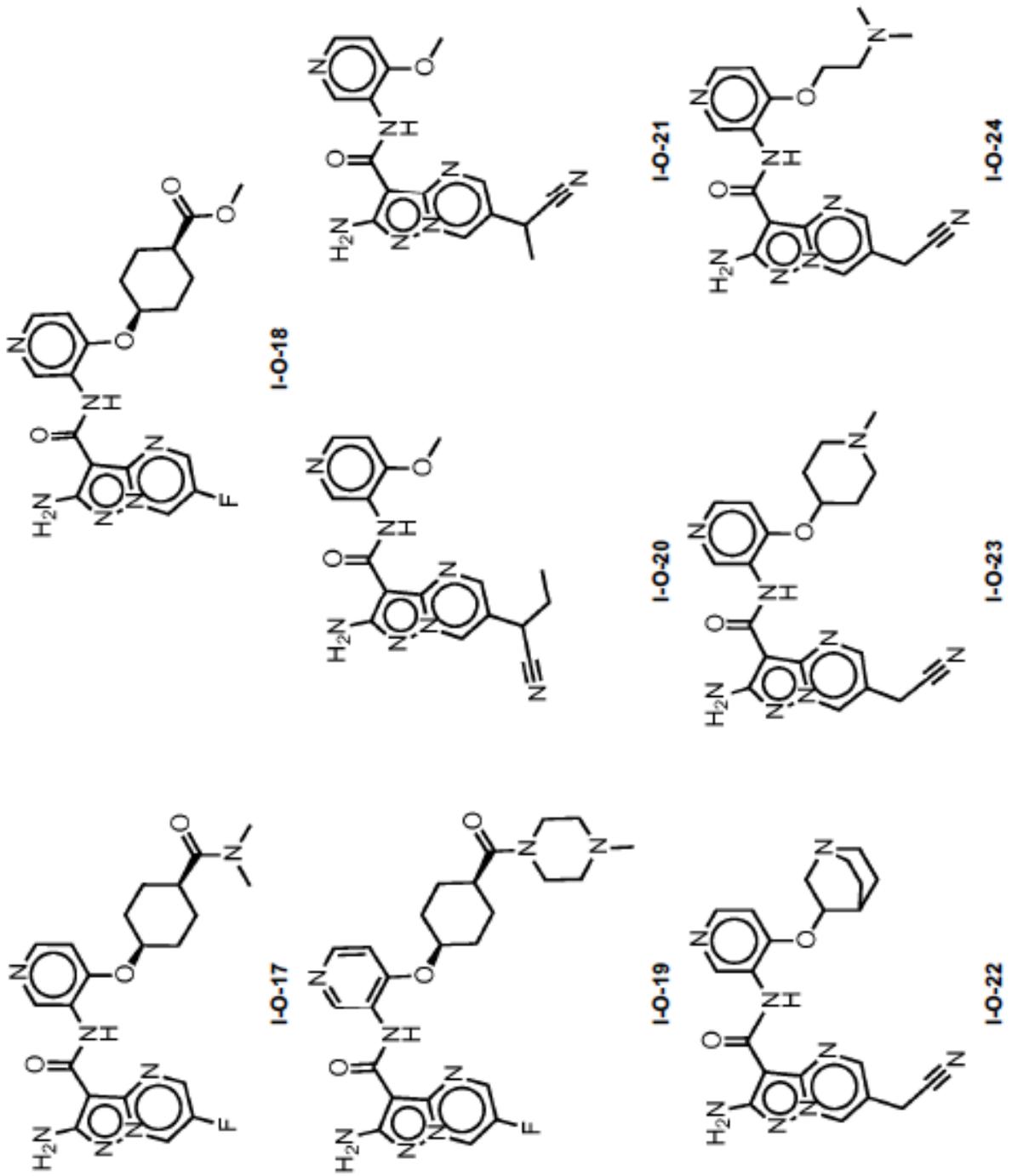
I-O-12

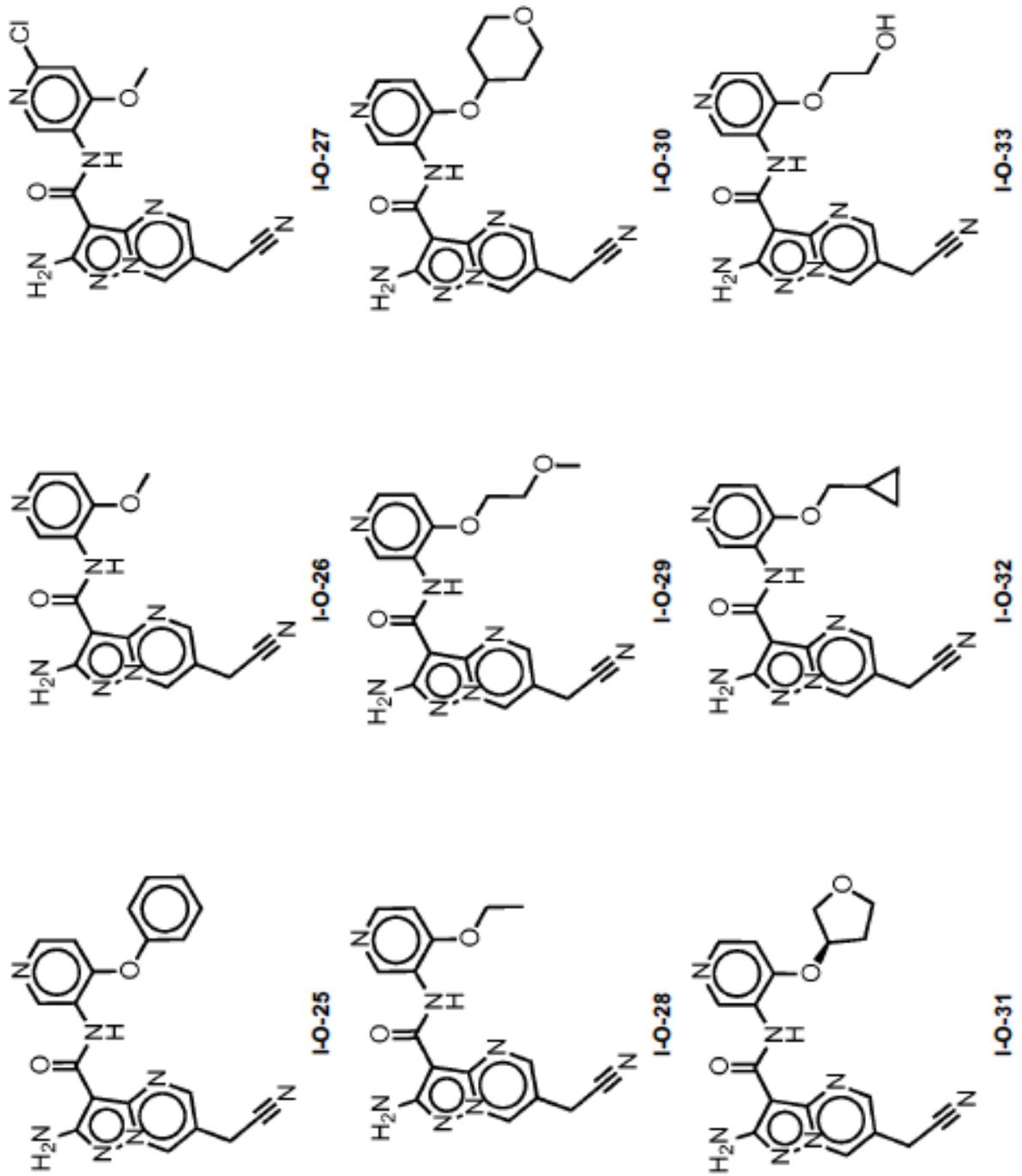


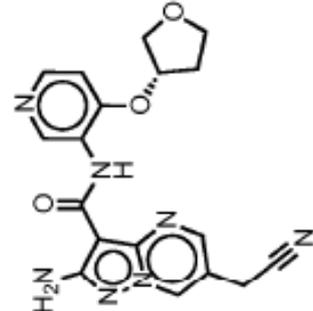
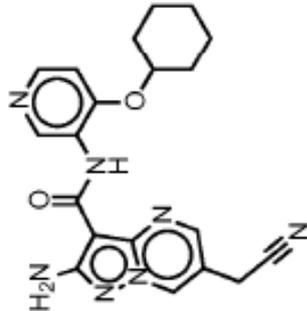
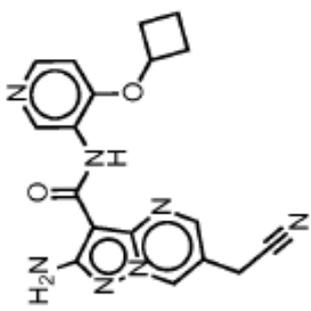
I-O-16



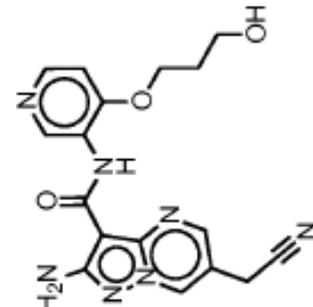
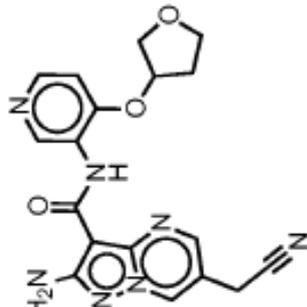
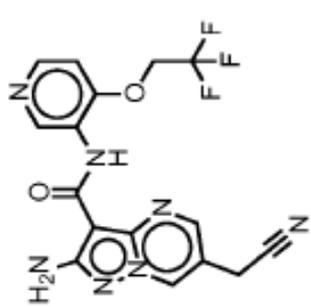
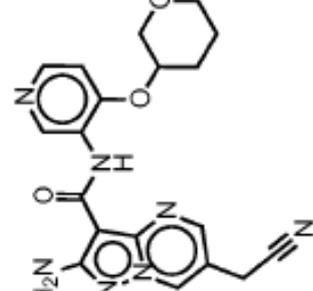
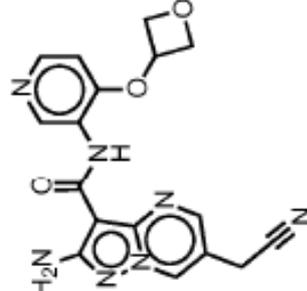
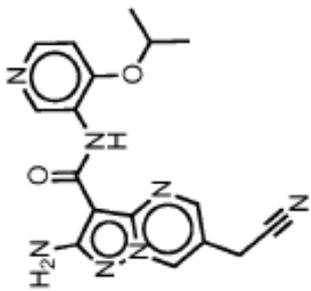
I-O-15



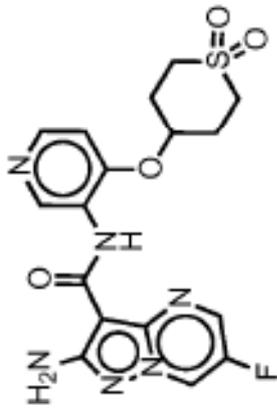




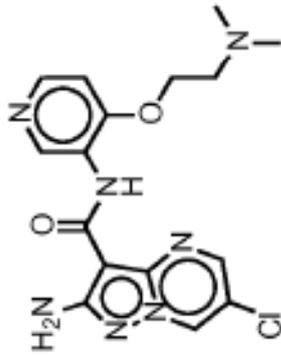
I-O-42



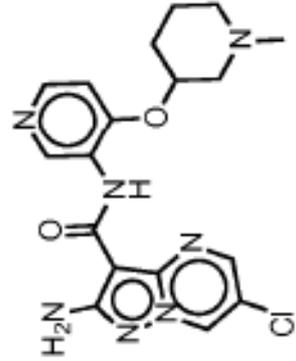
I-O-40



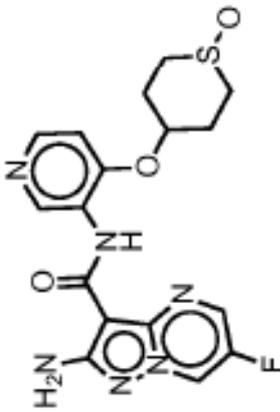
I-O-45



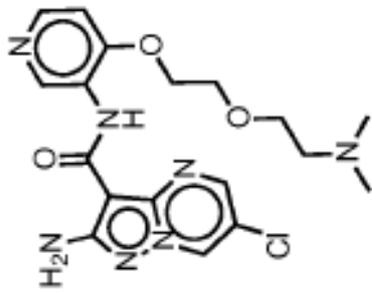
I-O-48



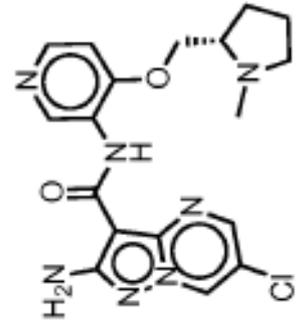
I-O-51



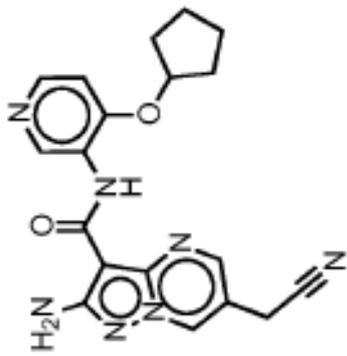
I-O-44



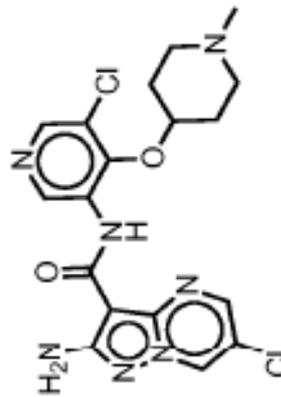
I-O-47



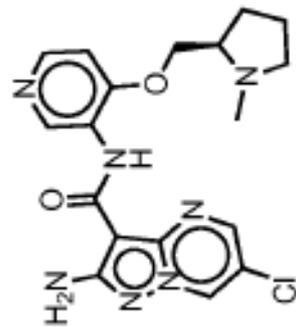
I-O-50



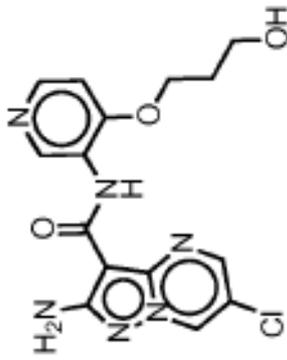
I-O-43



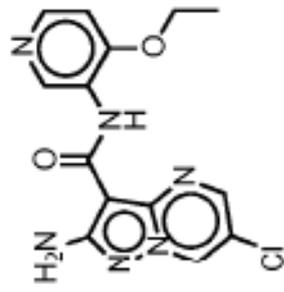
I-O-46



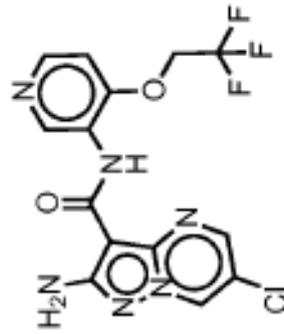
I-O-49



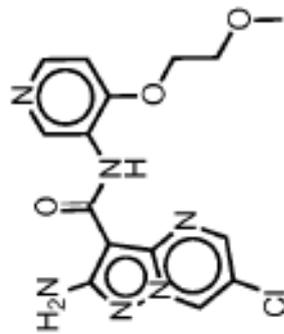
I-O-53



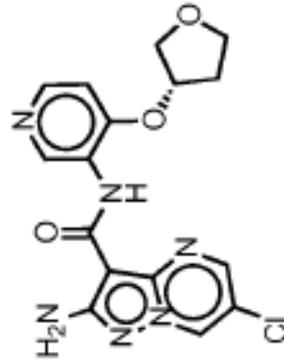
I-O-56



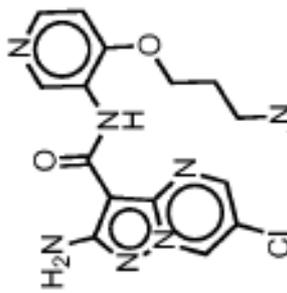
I-O-59



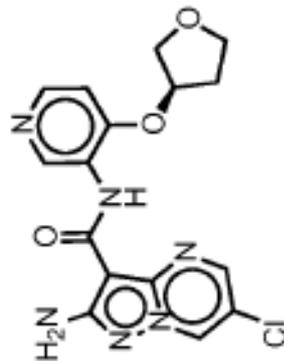
I-O-55



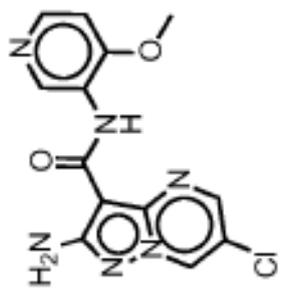
I-O-58



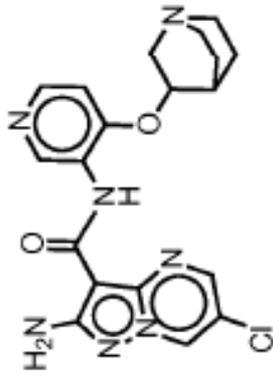
I-O-52



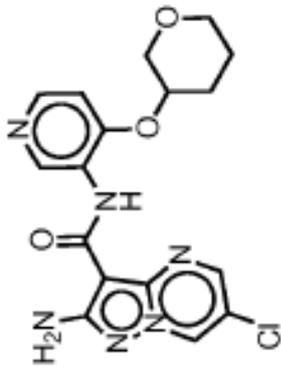
I-O-54



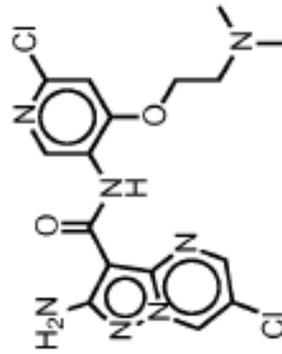
I-O-57



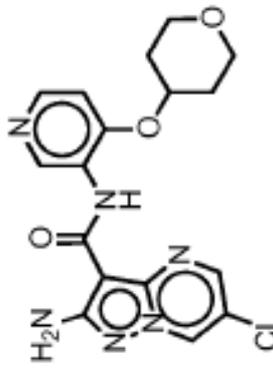
I-O-62



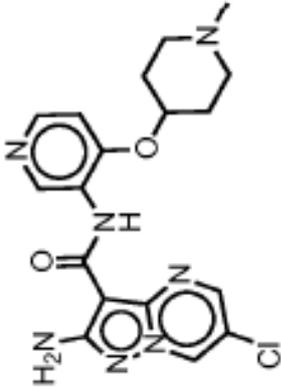
I-O-65



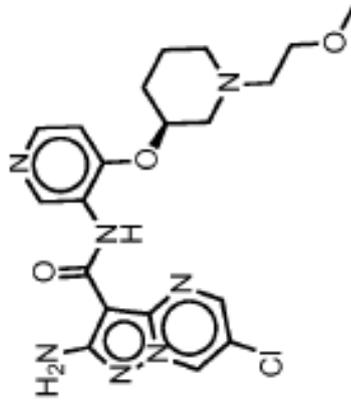
I-O-68



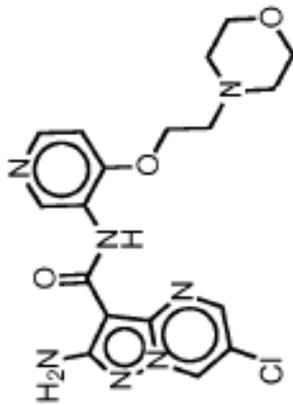
I-O-61



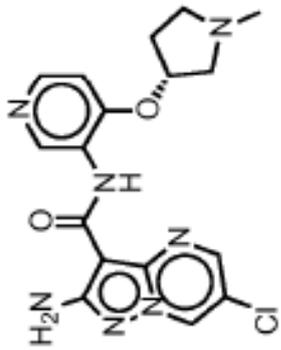
I-O-64



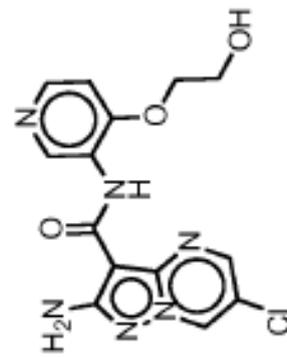
I-O-67



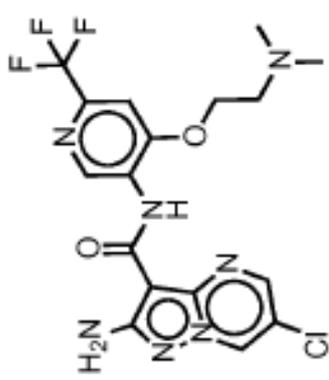
I-O-60



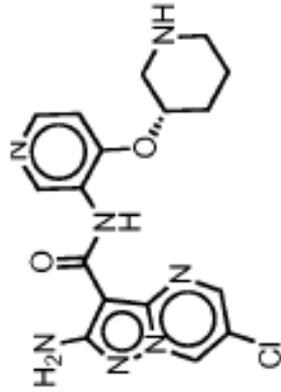
I-O-63



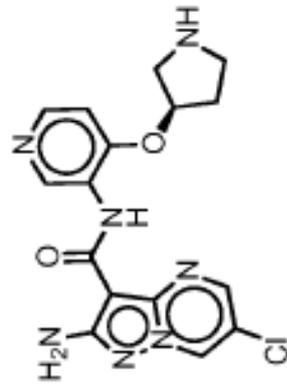
I-O-66



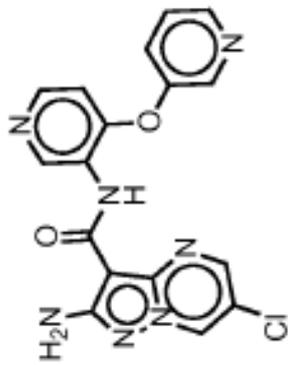
I-O-71



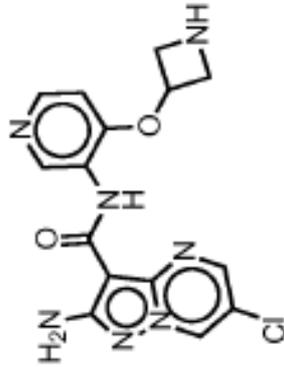
I-O-74



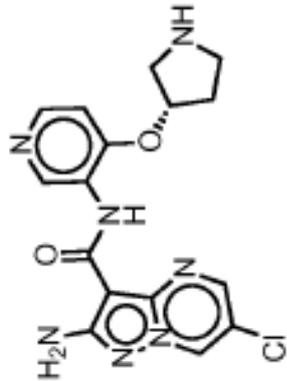
I-O-77



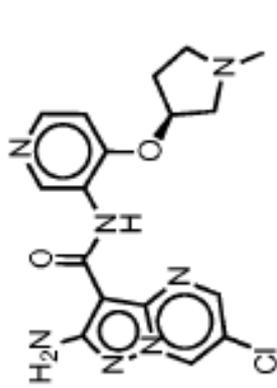
I-O-70



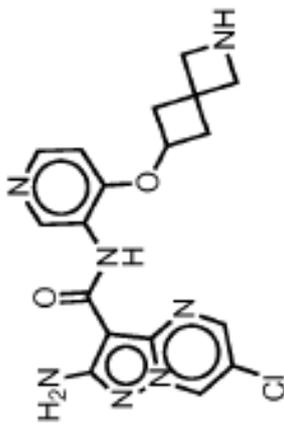
I-O-73



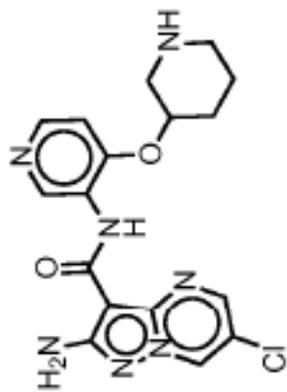
I-O-76



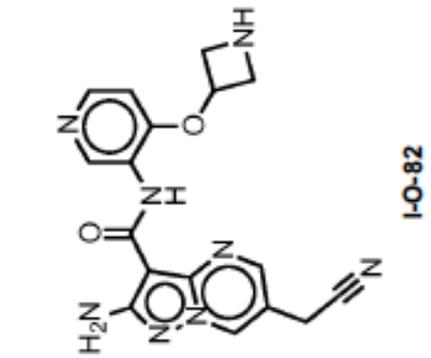
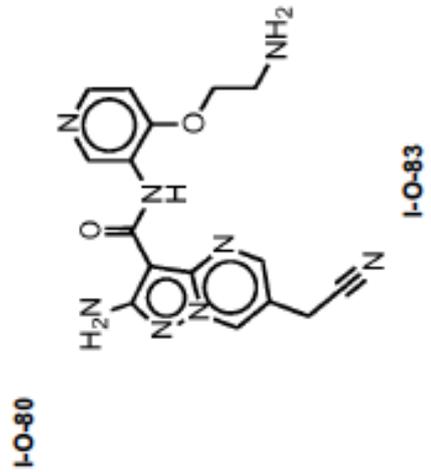
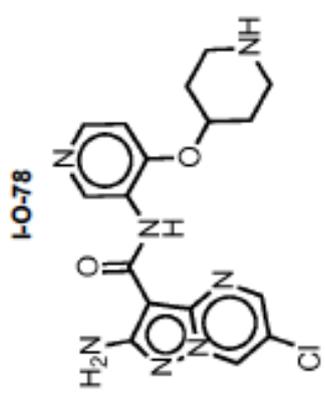
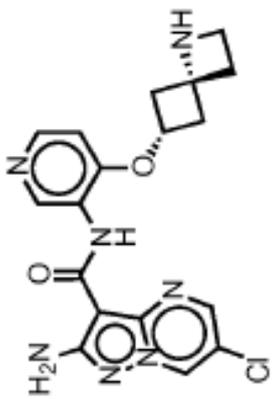
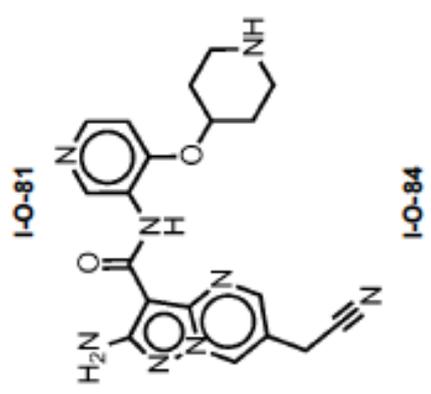
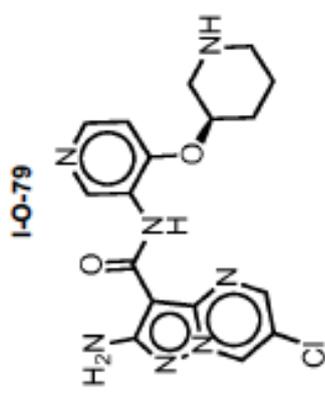
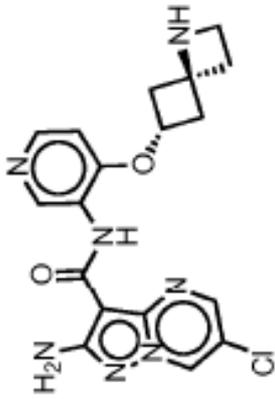
I-O-69

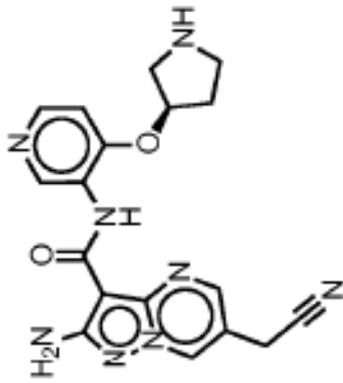


I-O-72

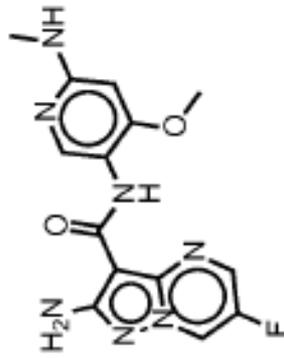


I-O-75

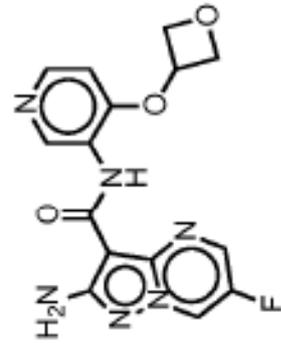




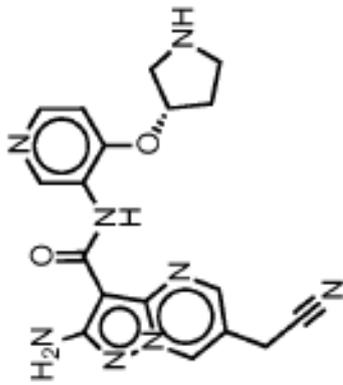
I-O-87



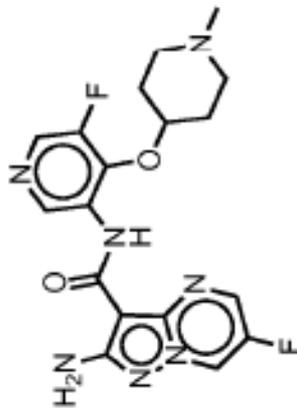
I-O-89



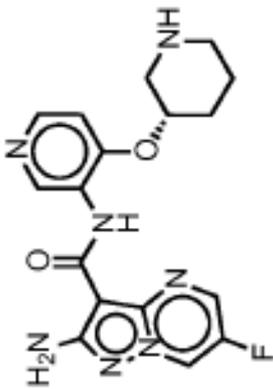
I-O-92



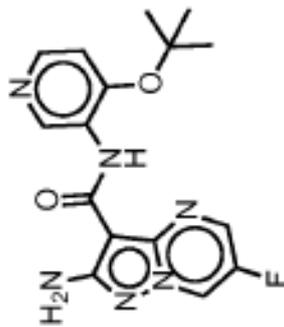
I-O-86



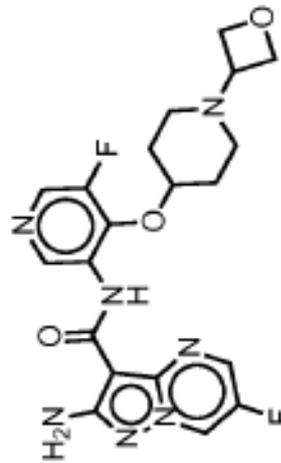
I-O-89



I-O-85

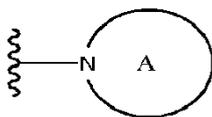


I-O-88



I-O-91

En otro ejemplo, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en la que  $R^4$  es el Anillo A, que está representado por la estructura:



5 En algunas realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde el anillo A es un anillo monocíclico de 3-7 miembros completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En otras realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde el anillo A es un heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde el Anillo A se selecciona independientemente de piperazinilo o piperidinilo.

10 En aún otra realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en la que cuando  $R^4$  es el anillo A,  $J^Q$  es una cadena alifática  $C_{1-8}$  en la que opcionalmente se reemplazan dos unidades de metileno de la cadena alifática por -O-, -NR-, o -C(O)-. En aún otras realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en la que cuando  $R^4$  es el anillo A,  $J^Q$  es alquilo  $C_{1-4}$ , -O-, o -C(O)-.

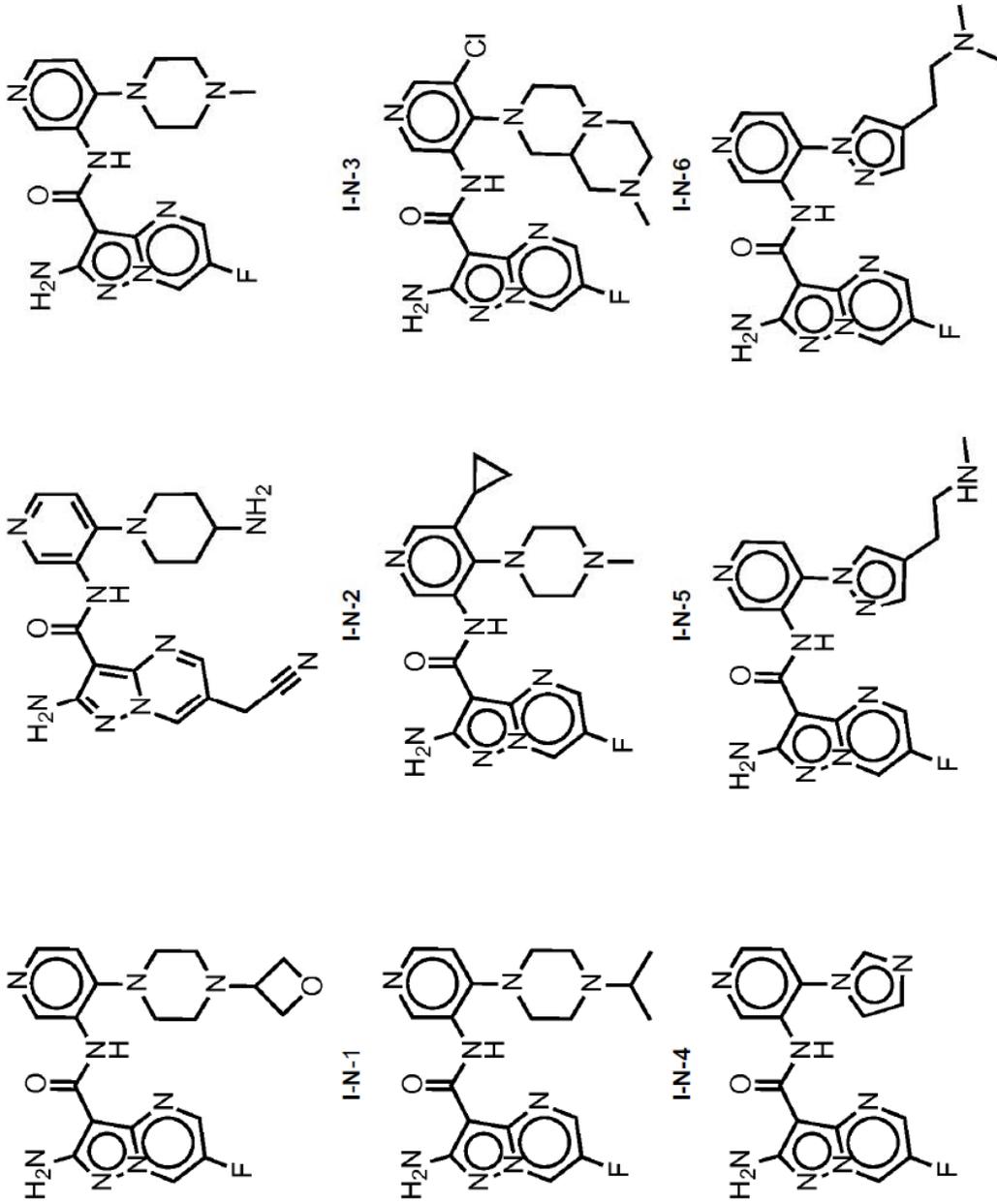
15 En otra realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en la que cuando  $R^4$  es el anillo A,  $J^R$  es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En otra realización más, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en la que cuando  $R^4$  es el anillo A,  $J^R$  es un piperazinilo.

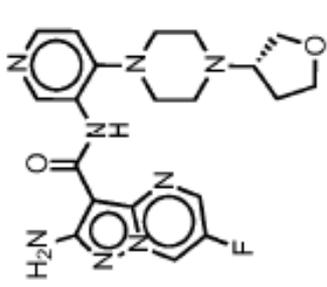
20 En algunas realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde  $J^T$  es un anillo no aromático de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre. En otras realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, en donde  $J^T$  es oxitanilo.

25 En otro ejemplo, los compuestos de referencia de fórmula I, I-A e I-A- están representados en la Tabla 2.

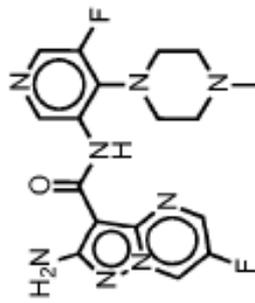
30

Table 2

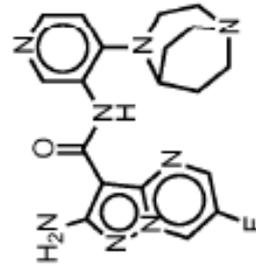




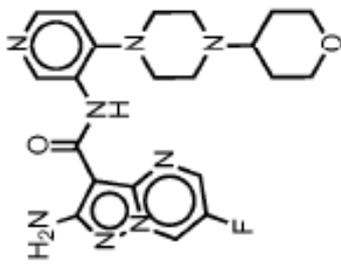
I-N-12



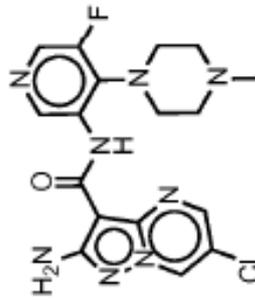
I-N-15



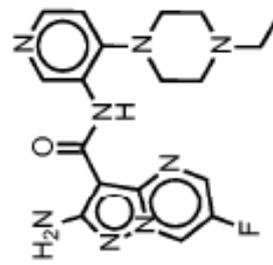
I-N-18



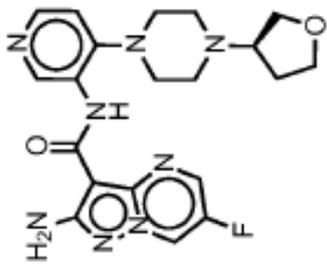
I-N-11



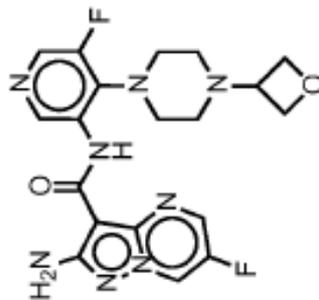
I-N-14



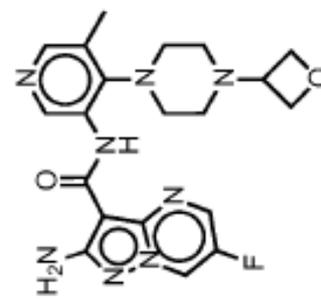
I-N-17



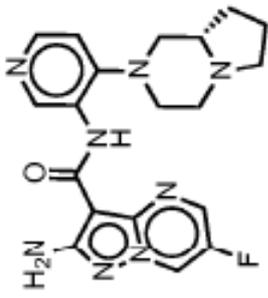
I-N-10



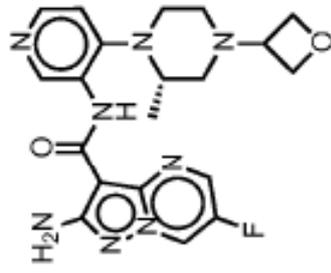
I-N-13



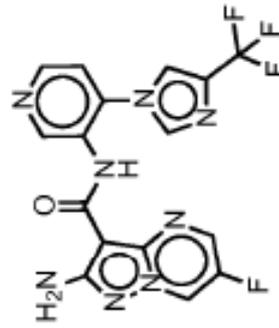
I-N-16



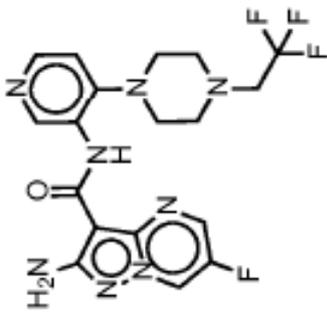
I-N-21



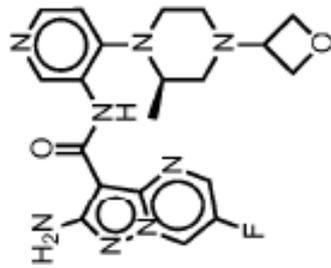
I-N-24



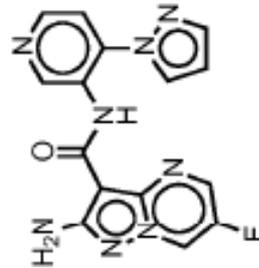
I-N-27



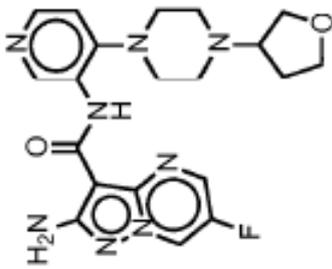
I-N-20



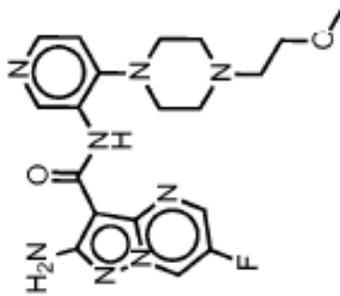
I-N-23



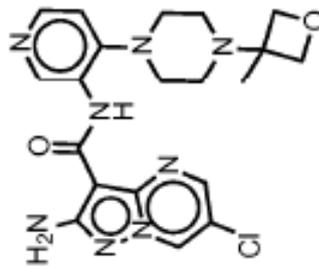
I-N-26



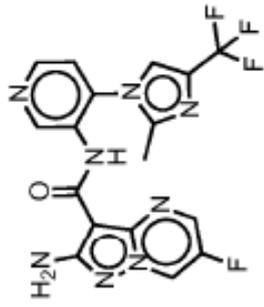
I-N-19



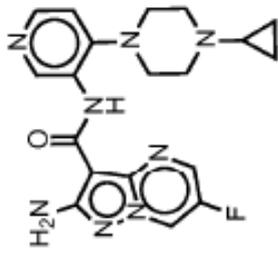
I-N-22



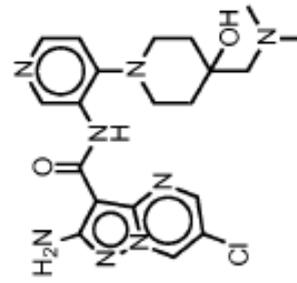
I-N-25



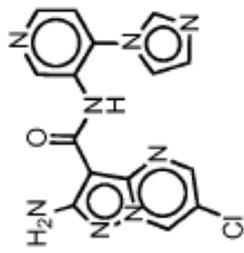
I-N-30



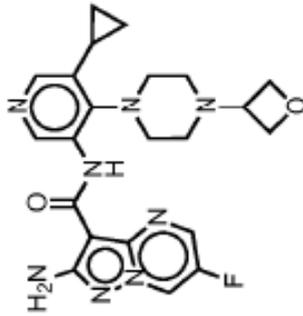
I-N-33



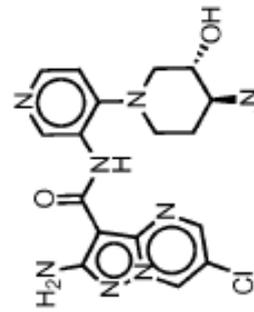
I-N-36



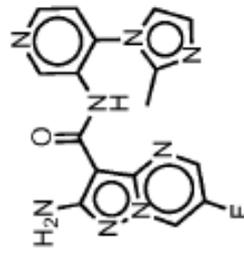
I-N-29



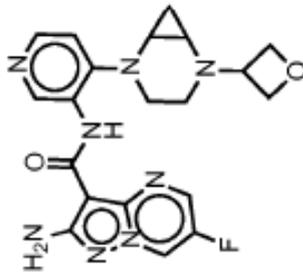
I-N-32



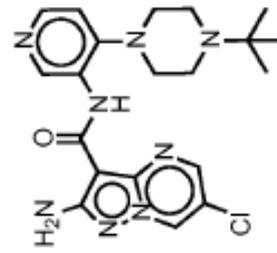
I-N-35



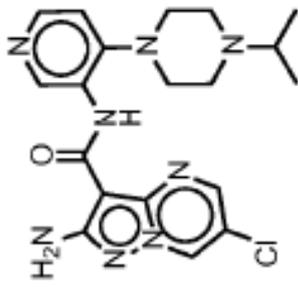
I-N-28



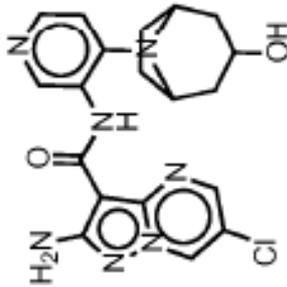
I-N-31



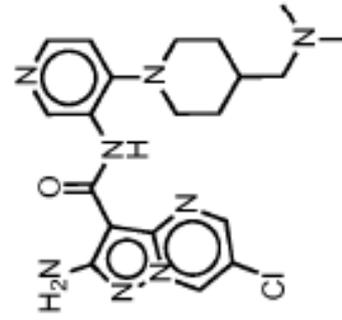
I-N-34



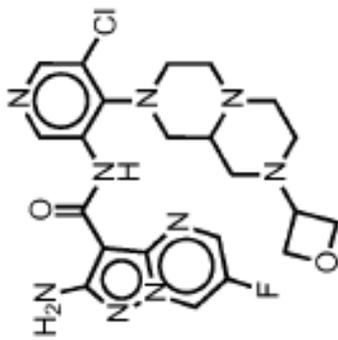
I-N-39



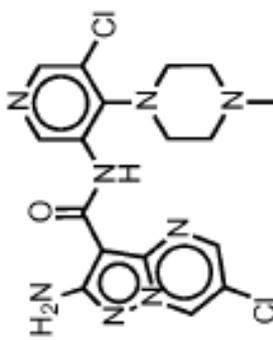
I-N-42



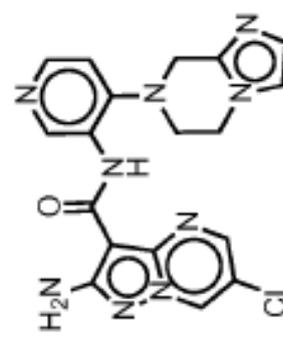
I-N-45



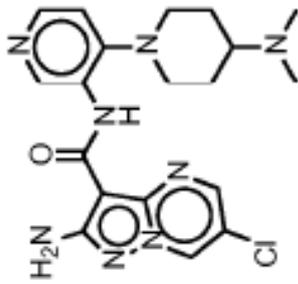
I-N-38



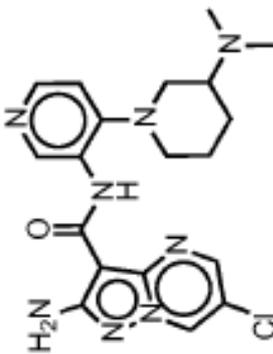
I-N-41



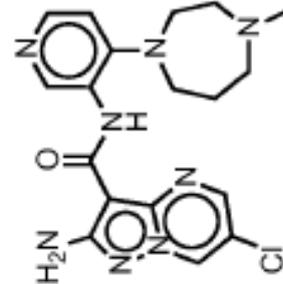
I-N-44



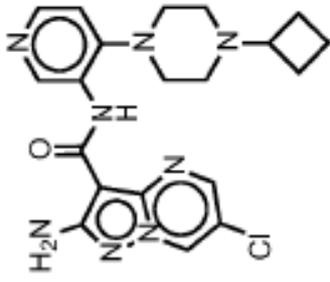
I-N-37



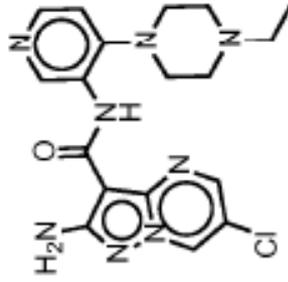
I-N-40



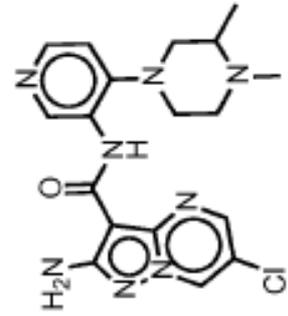
I-N-43



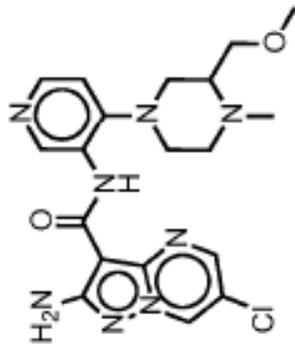
I-N-48



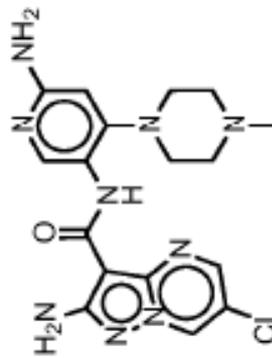
I-N-51



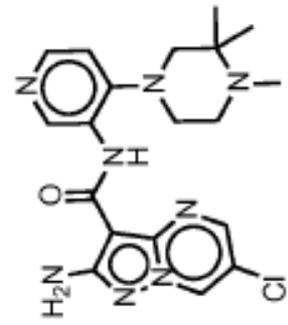
I-N-54



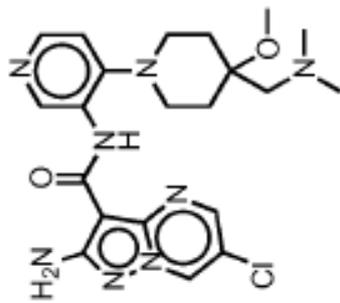
I-N-47



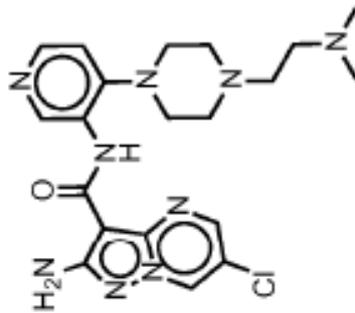
I-N-50



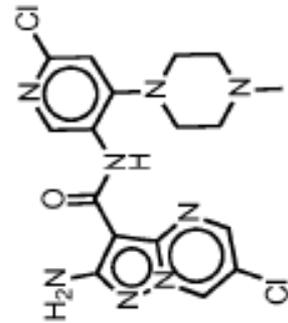
I-N-53



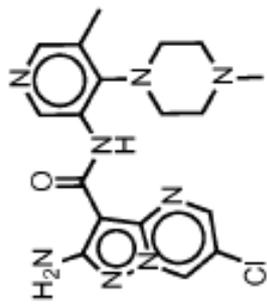
I-N-46



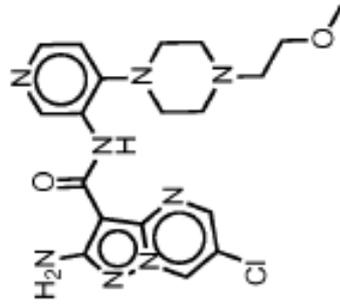
I-N-49



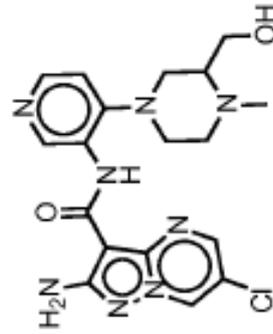
I-N-52



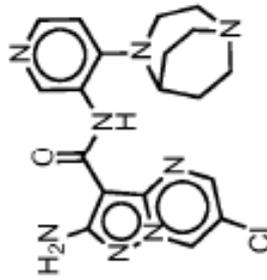
I-N-57



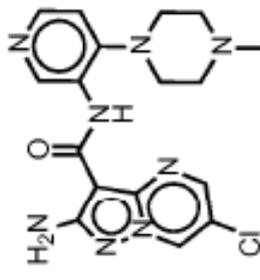
I-N-60



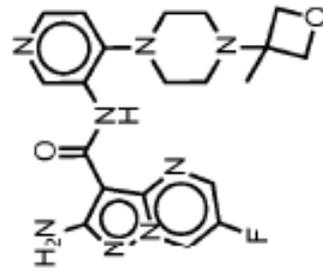
I-N-63



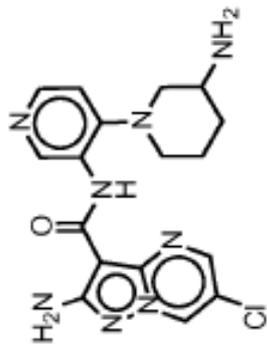
I-N-56



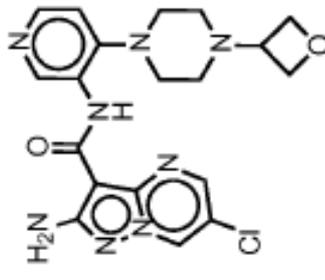
I-N-59



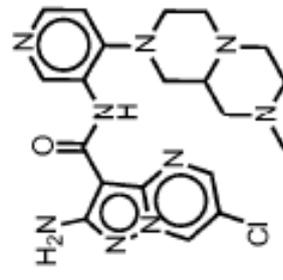
I-N-62



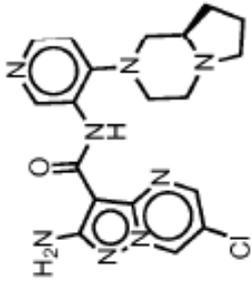
I-N-55



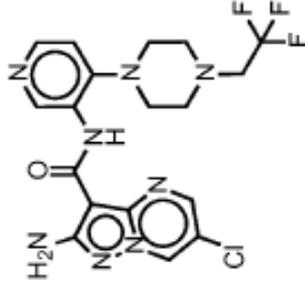
I-N-58



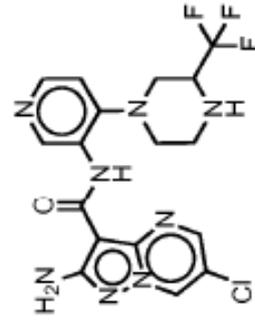
I-N-61



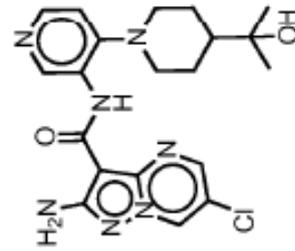
I-N-65



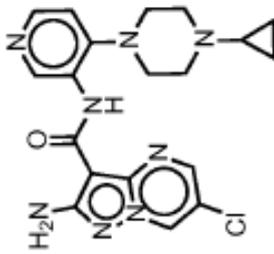
I-N-67



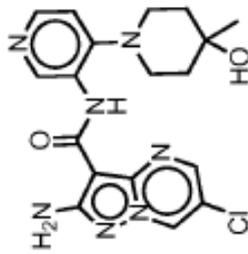
I-N-70



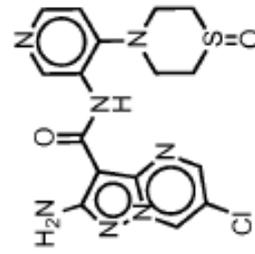
I-N-69



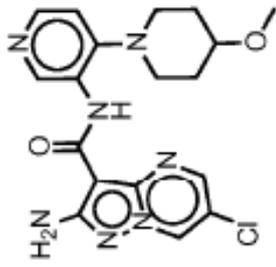
I-N-64



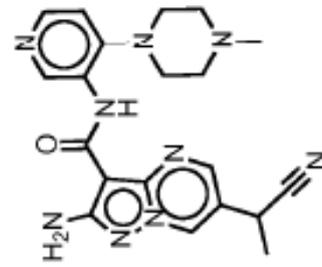
I-N-66



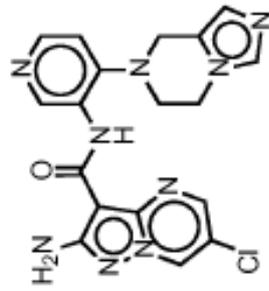
I-N-68



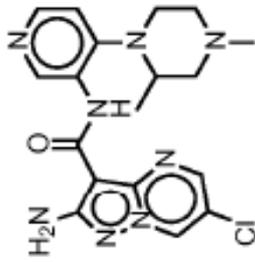
I-N-73



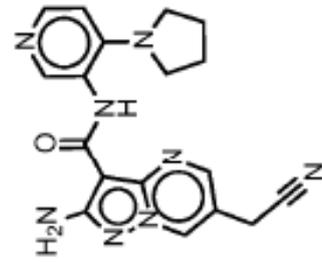
I-N-78



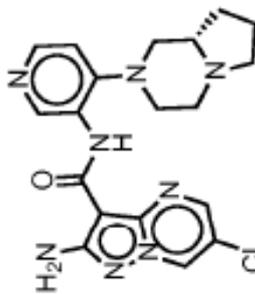
I-N-75



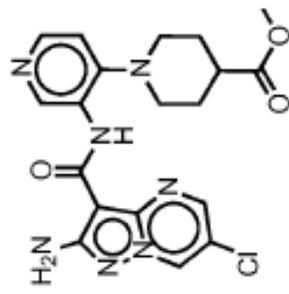
I-N-72



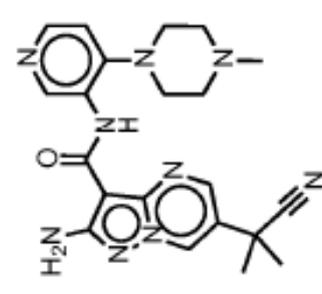
I-N-77



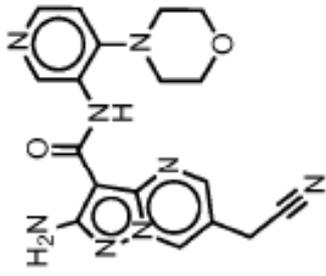
I-N-71



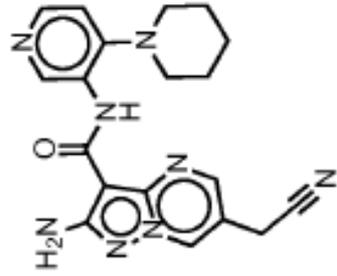
I-N-74



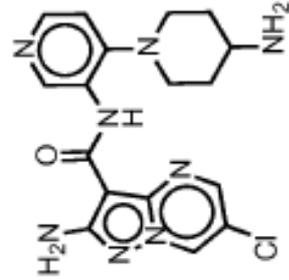
I-N-76



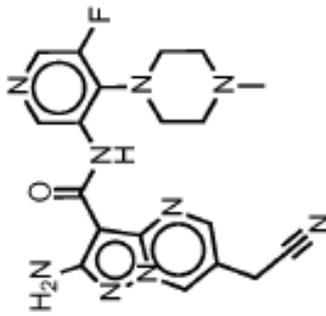
I-N-81



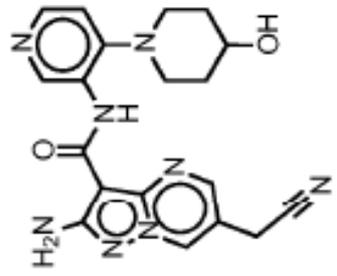
I-N-84



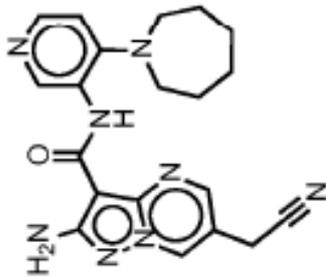
I-N-86



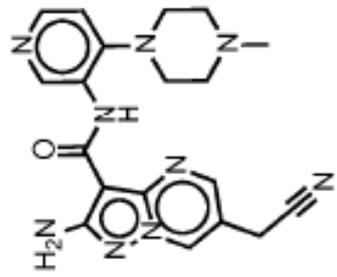
I-N-80



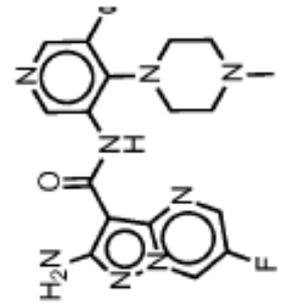
I-N-83



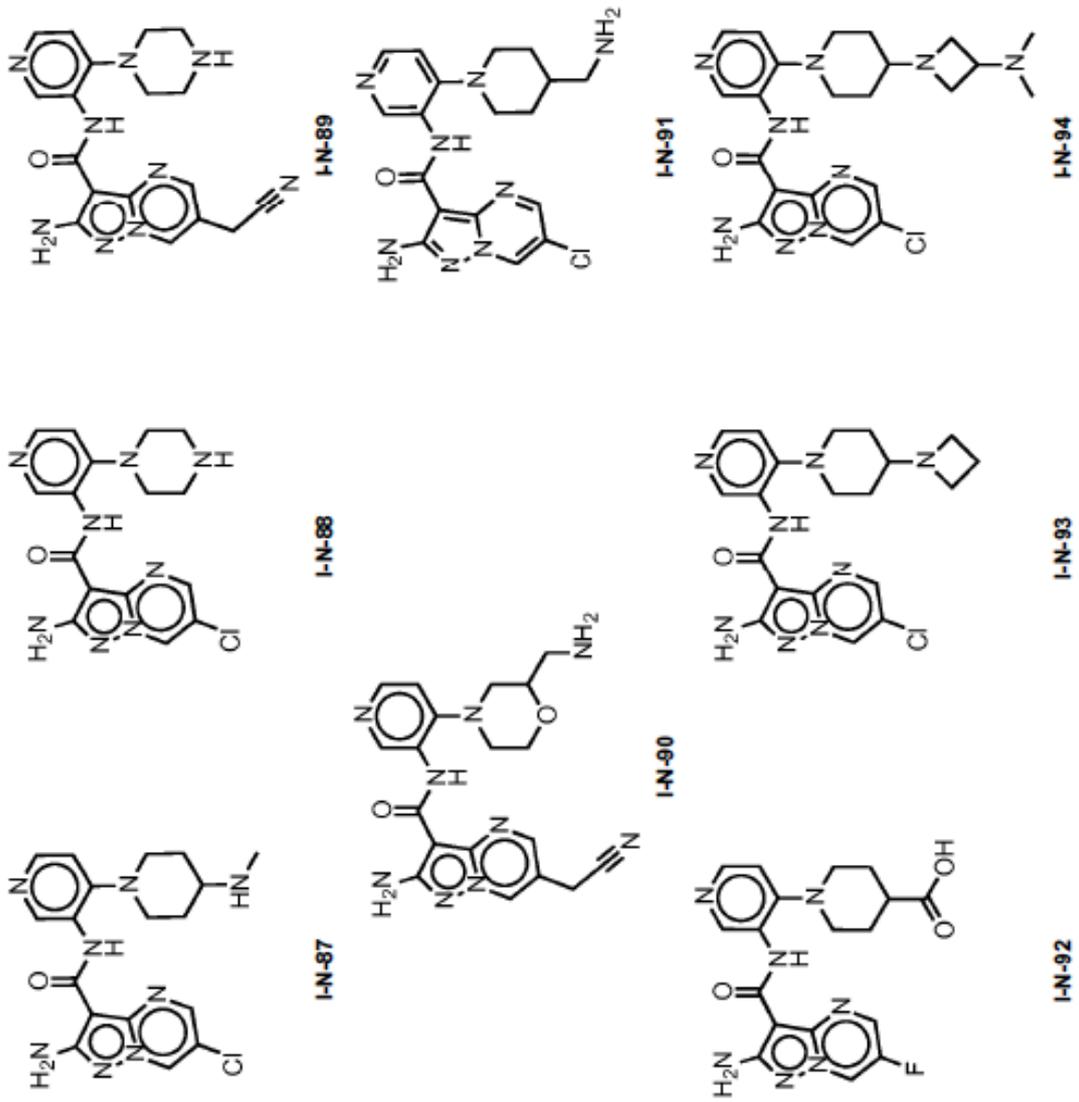
I-N-79

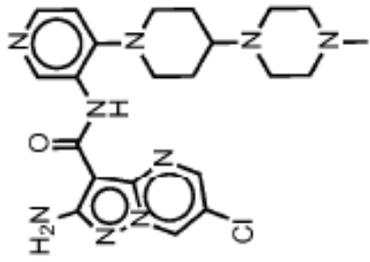


I-N-82

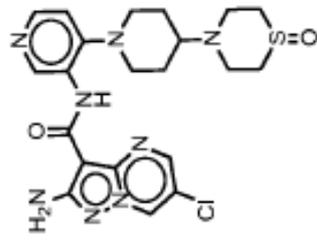


I-N-85

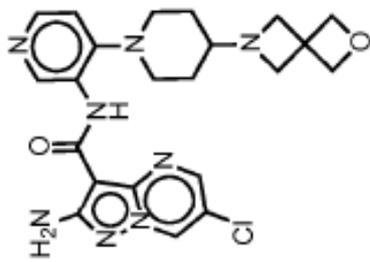
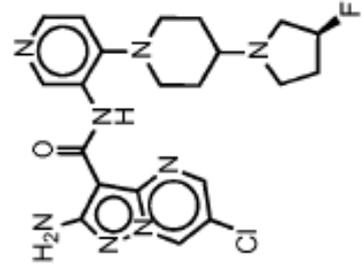




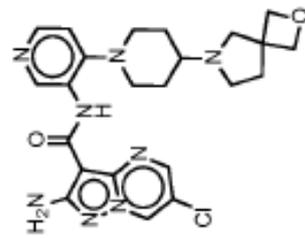
I-N-97



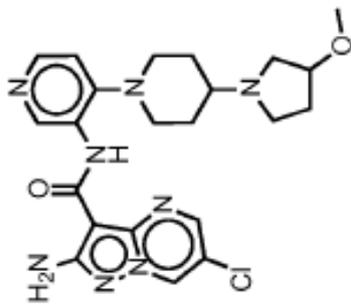
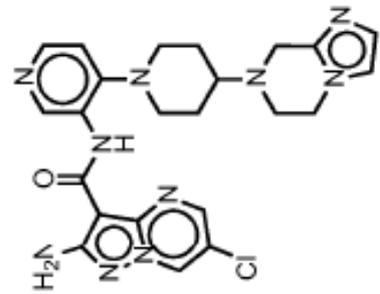
I-N-100



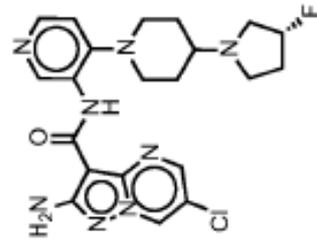
I-N-96



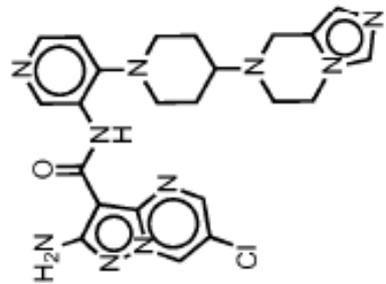
I-N-99

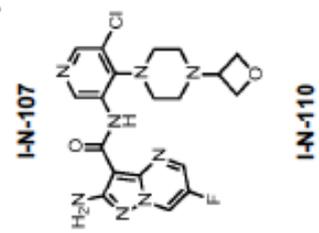
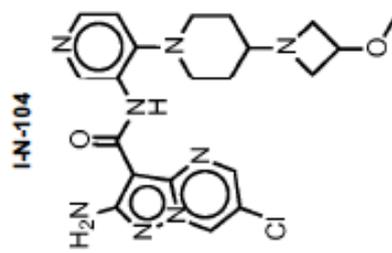
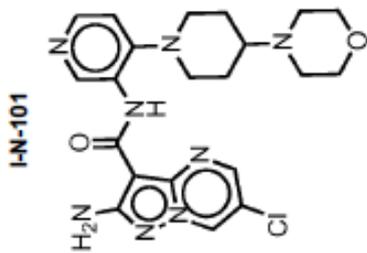
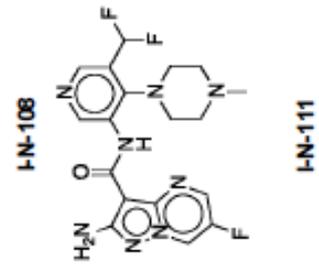
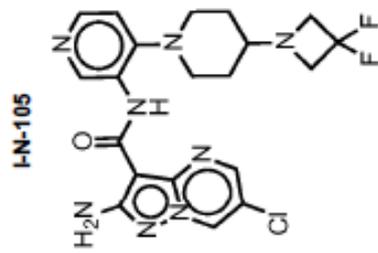
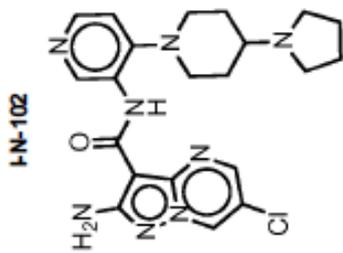
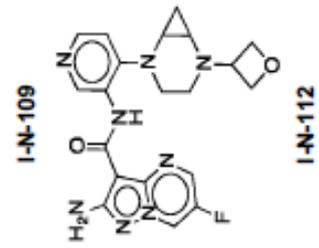
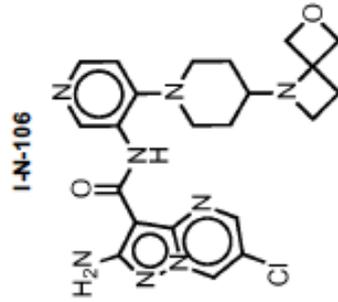
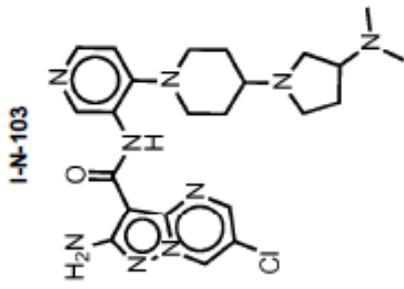


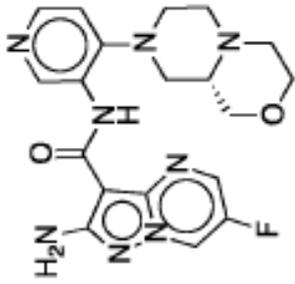
I-N-95



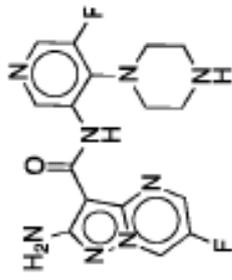
I-N-98



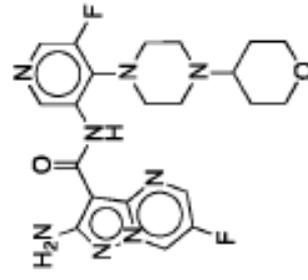




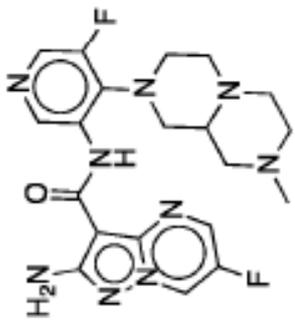
I-N-115



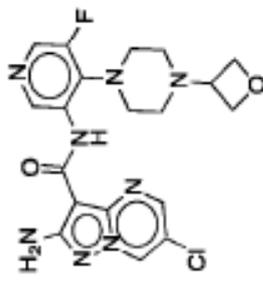
I-N-118



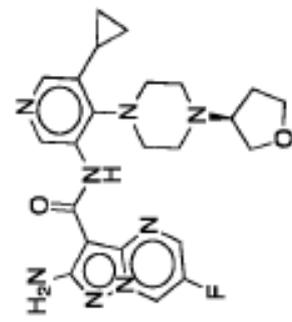
I-N-121



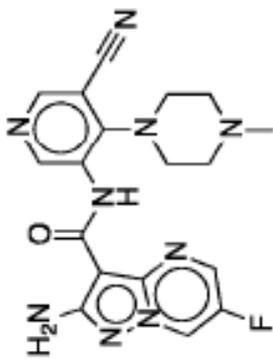
I-N-114



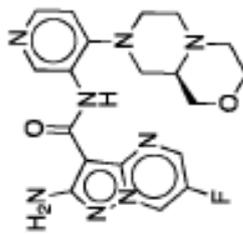
I-N-117



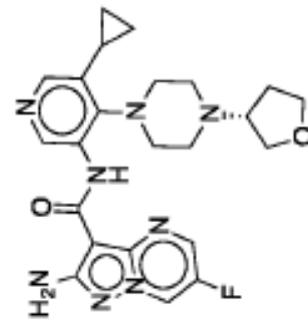
I-N-120



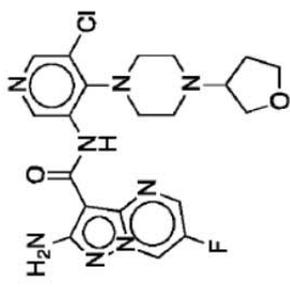
I-N-113



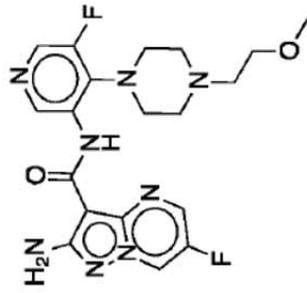
I-N-116



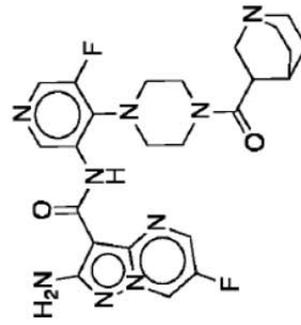
I-N-119



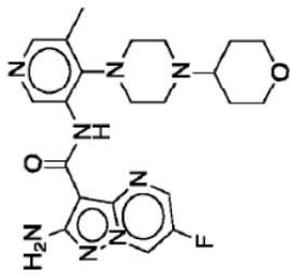
I-N-124



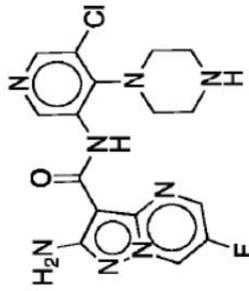
I-N-127



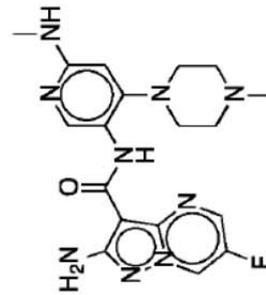
I-N-130



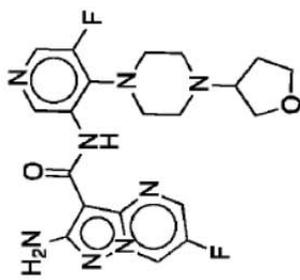
I-N-123



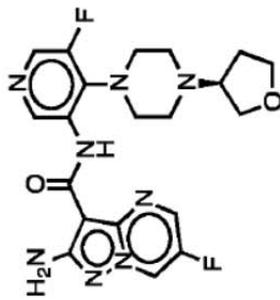
I-N-126



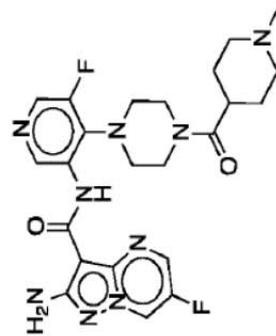
I-N-129



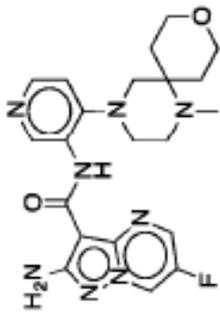
I-N-122



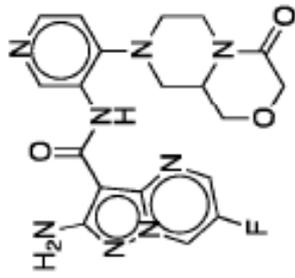
I-N-125



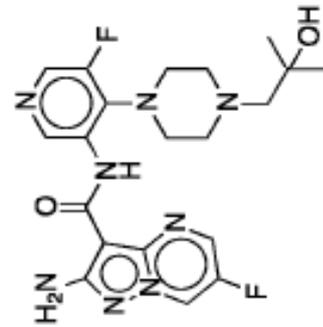
I-N-128



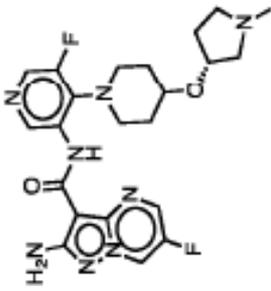
I-N-133



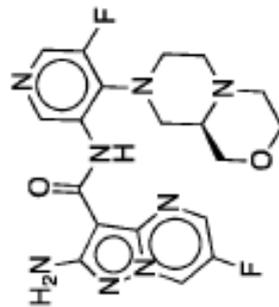
I-N-136



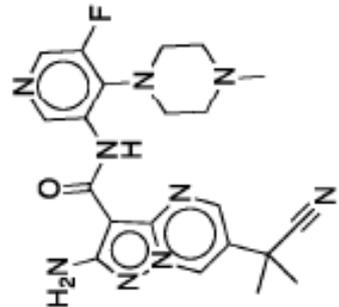
I-N-139



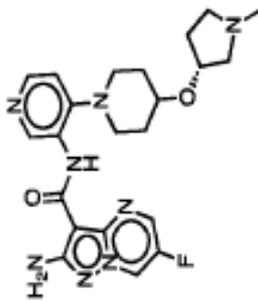
I-N-132



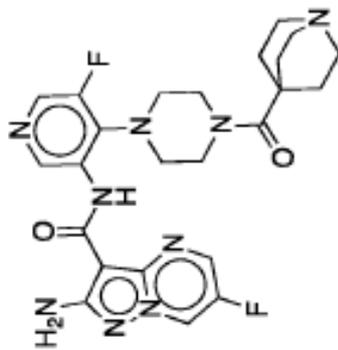
I-N-135



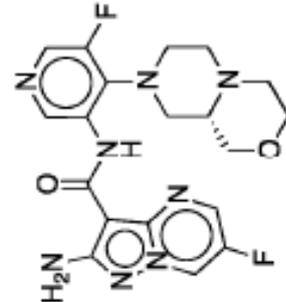
I-N-138



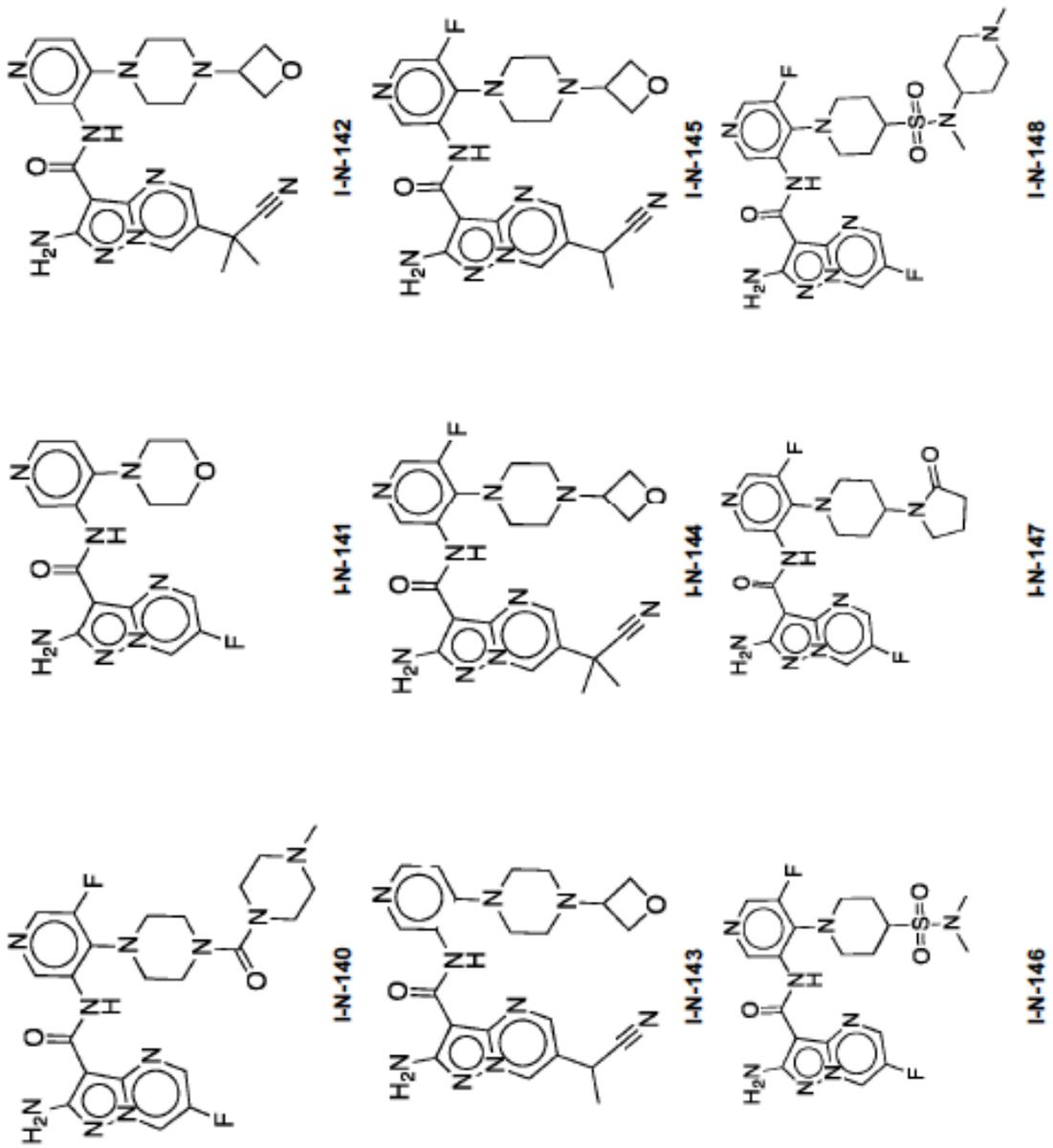
I-N-131

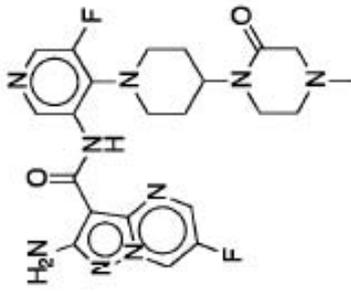


I-N-134

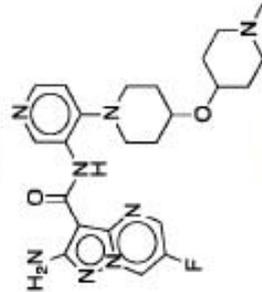


I-N-137

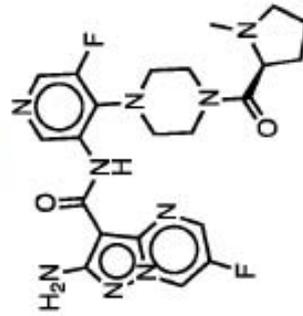




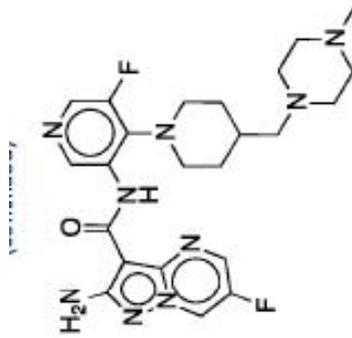
I-N-151



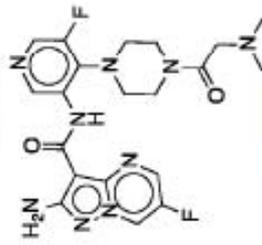
I-N-154



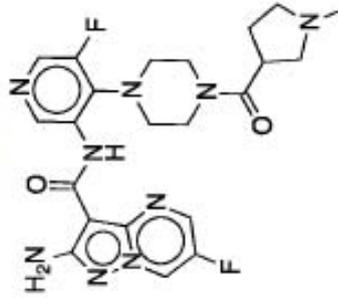
I-N-157



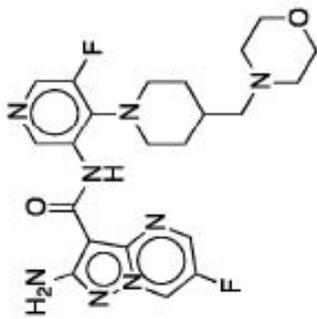
I-N-150



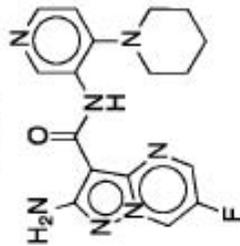
I-N-153



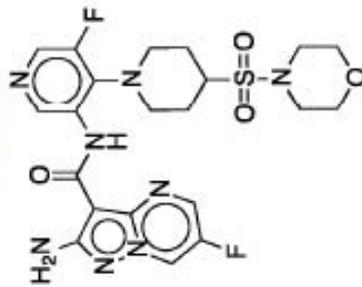
I-N-156



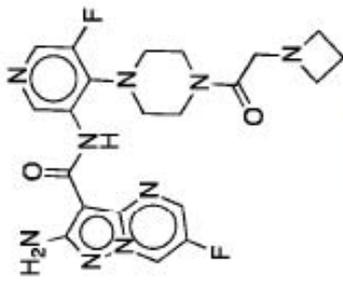
I-N-149



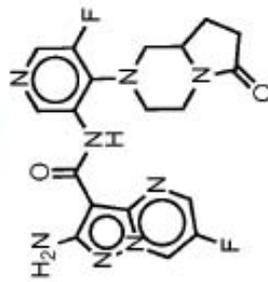
I-N-152



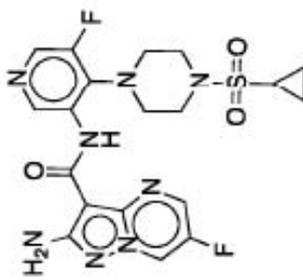
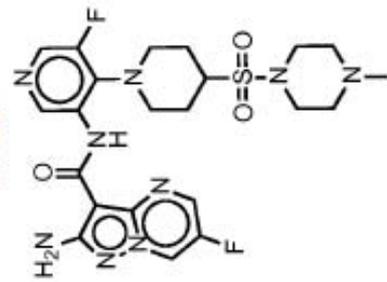
I-N-155



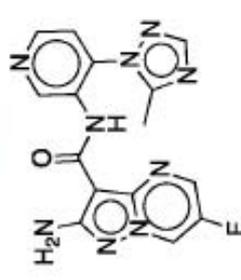
I-N-160



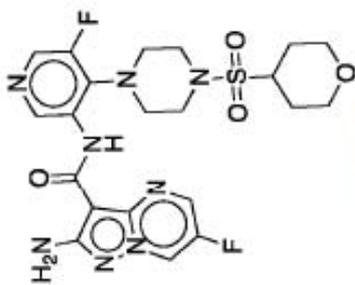
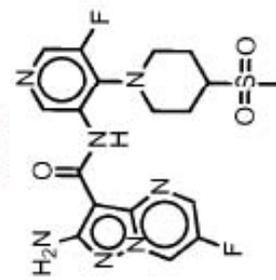
I-N-163



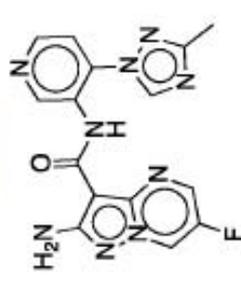
I-N-159



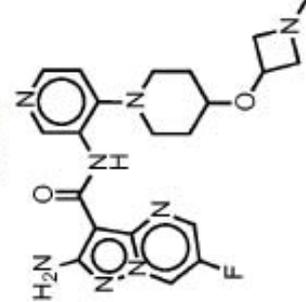
I-N-162

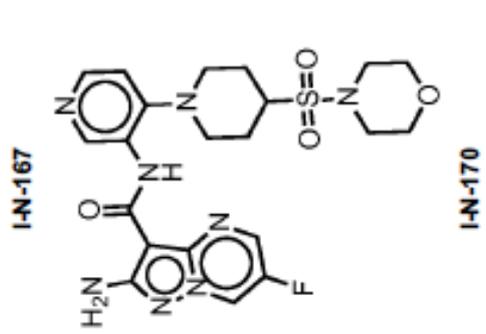
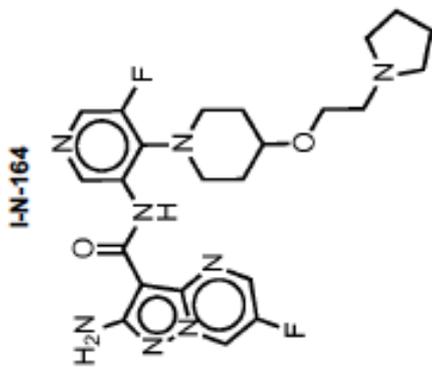
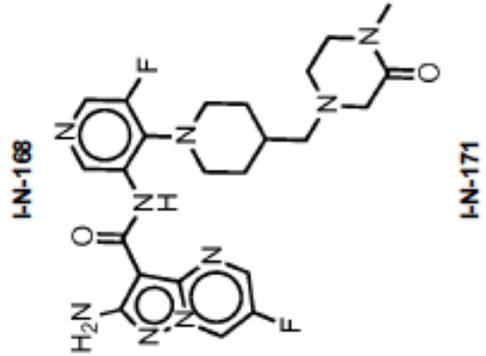
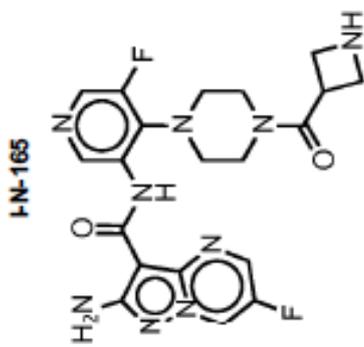
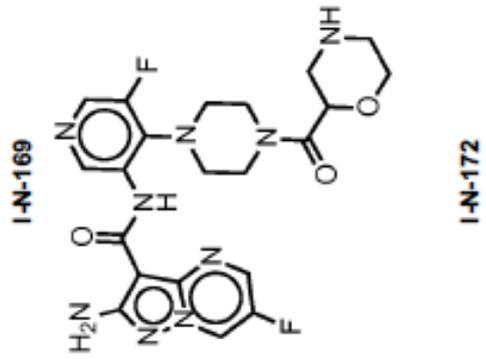
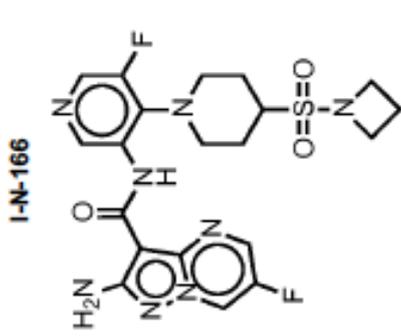


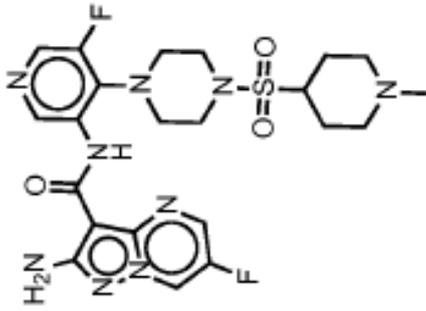
I-N-158



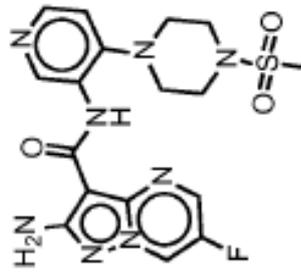
I-N-161



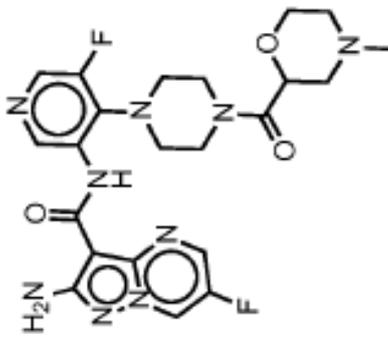




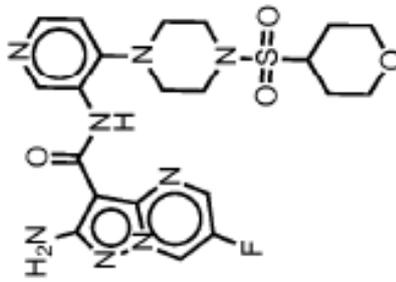
I-N-175



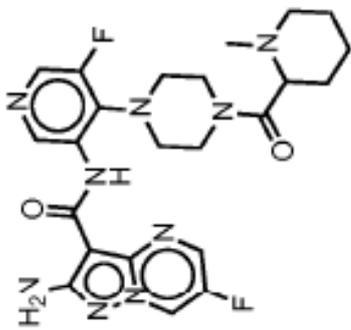
I-N-178



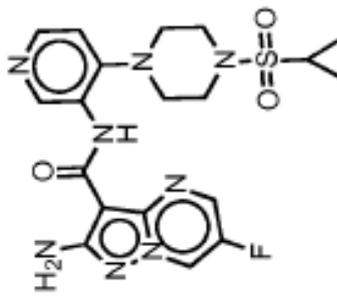
I-N-174



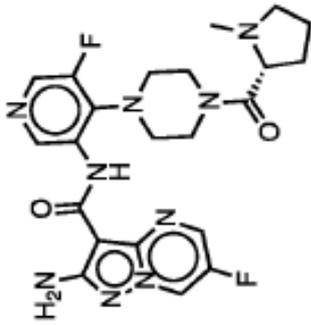
I-N-177



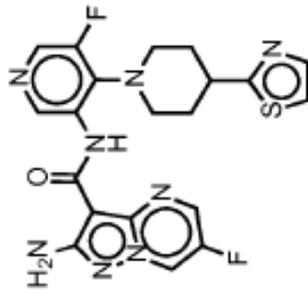
I-N-173



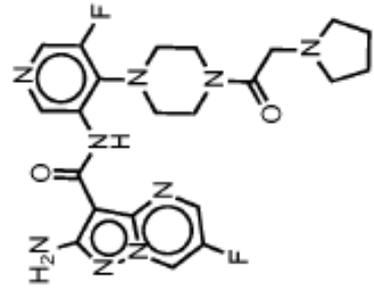
I-N-176



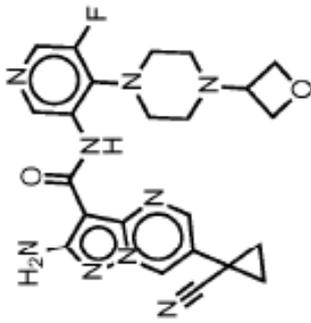
I-N-181



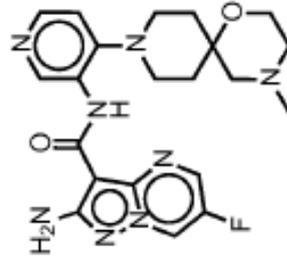
I-N-184



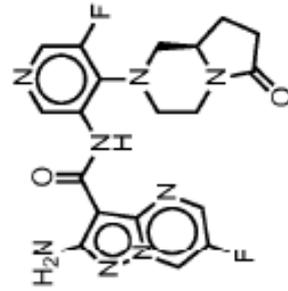
I-N-187



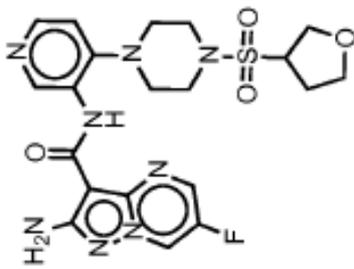
I-N-180



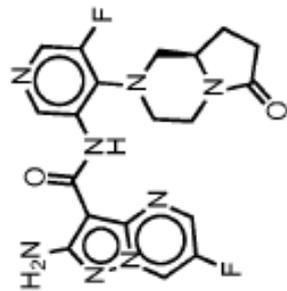
I-N-183



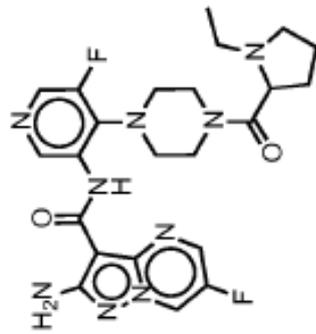
I-N-186



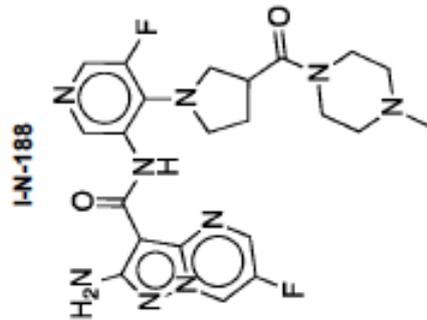
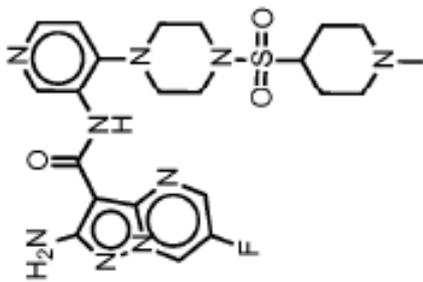
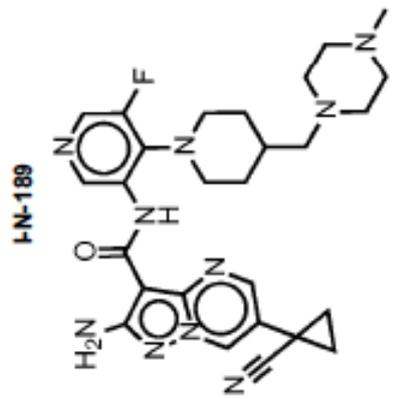
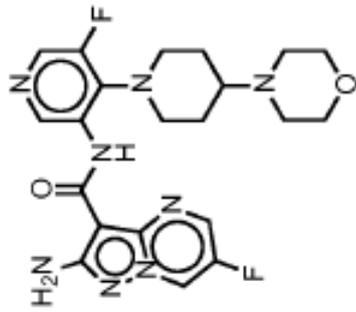
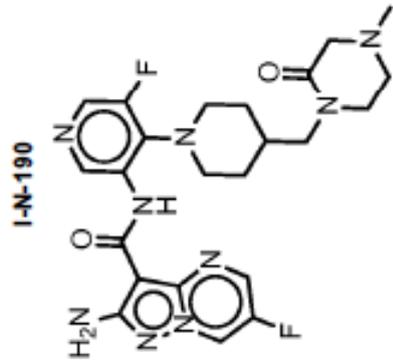
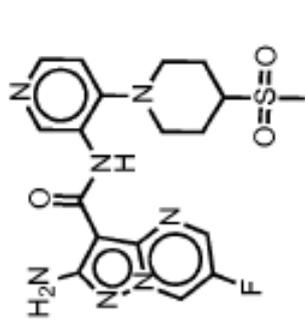
I-N-179

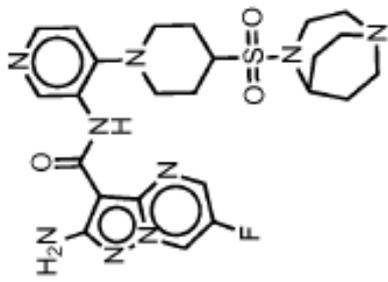


I-N-182

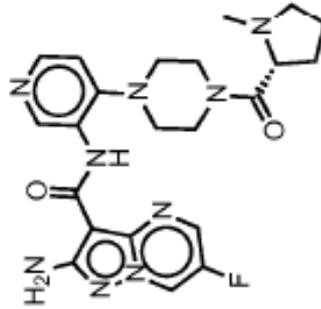


I-N-185

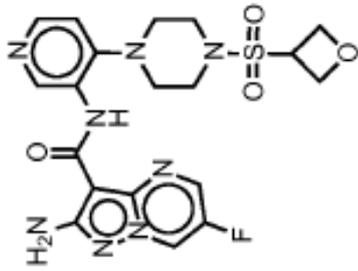




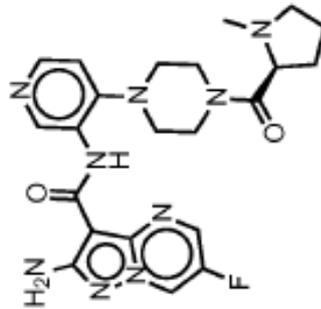
I-N-196



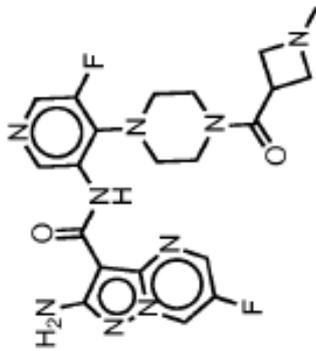
I-N-199



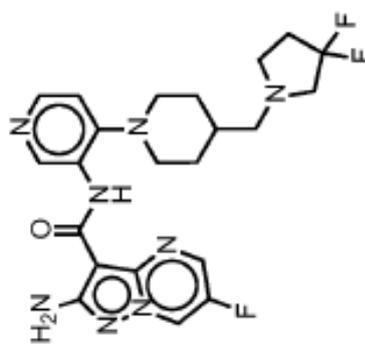
I-N-195



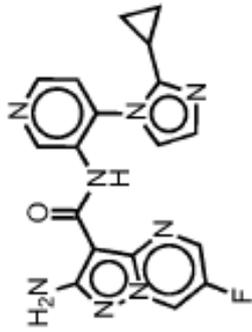
I-N-198



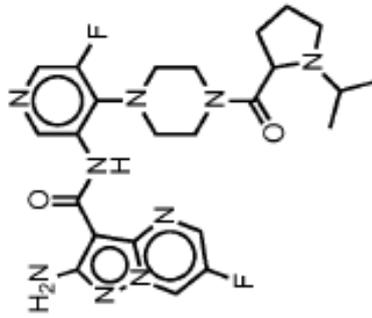
I-N-194



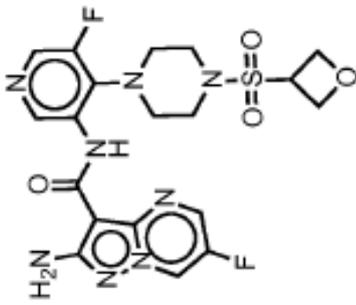
I-N-197



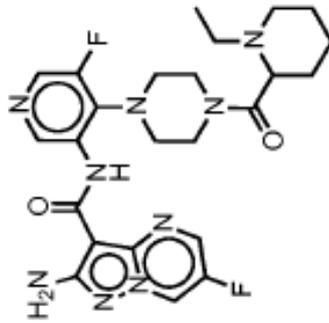
I-N-202



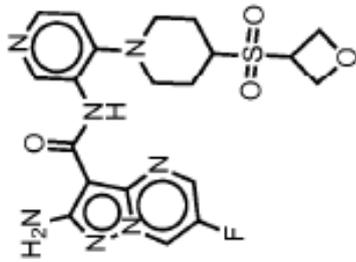
I-N-205



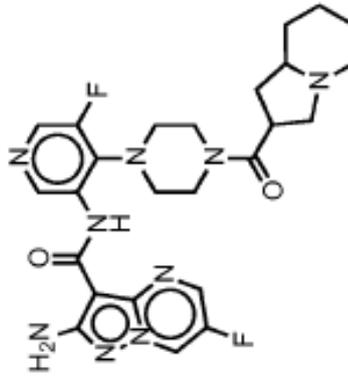
I-N-201



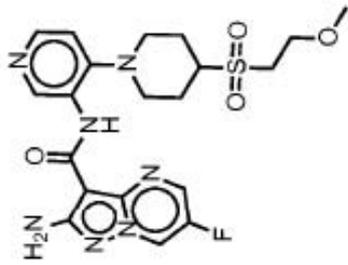
I-N-204



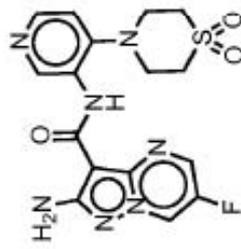
I-N-200



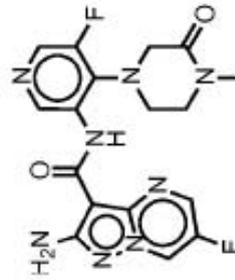
I-N-203



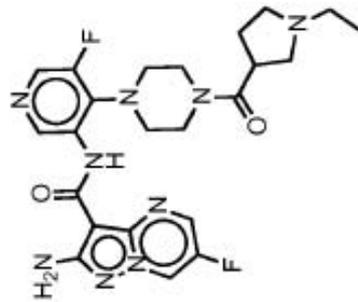
I-N-208



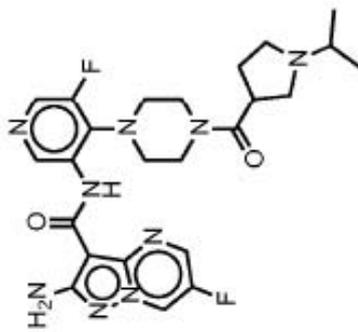
I-N-210



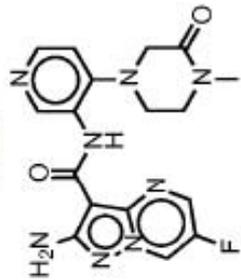
I-N-212



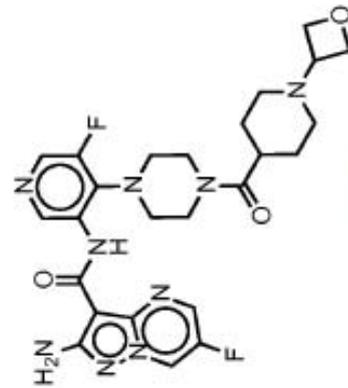
I-N-207



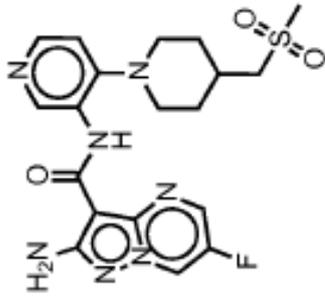
I-N-206



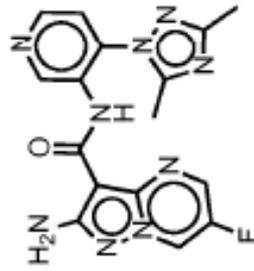
I-N-209



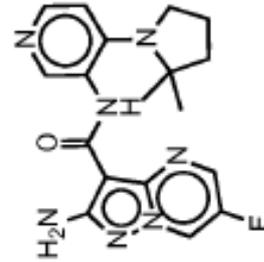
I-N-211



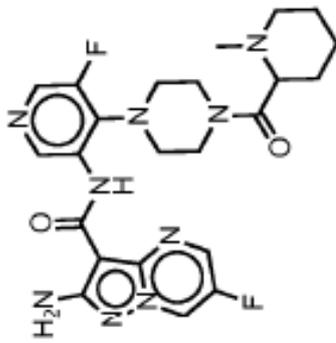
I-N-215



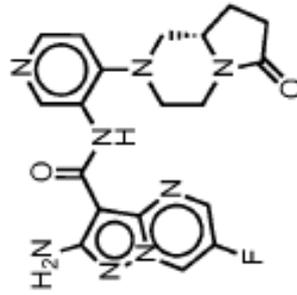
I-N-218



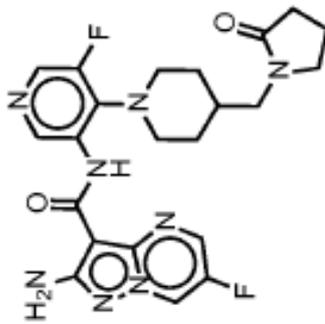
I-N-220



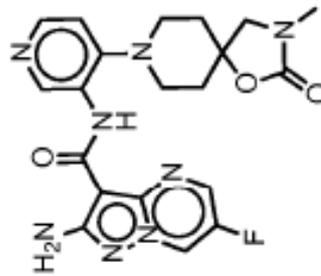
I-N-214



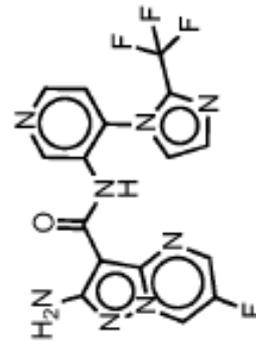
I-N-217



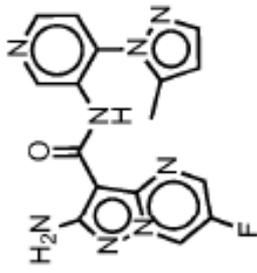
I-N-213



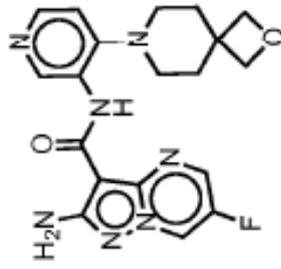
I-N-216



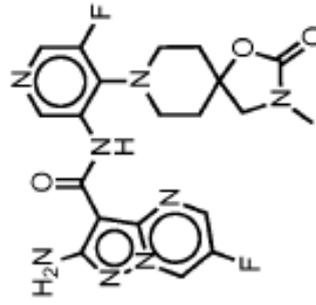
I-N-219



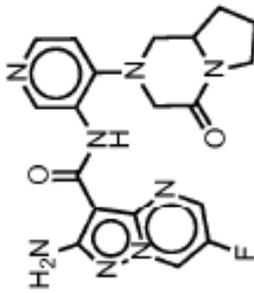
I-N-223



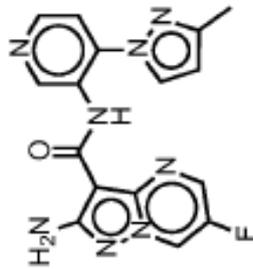
I-N-226



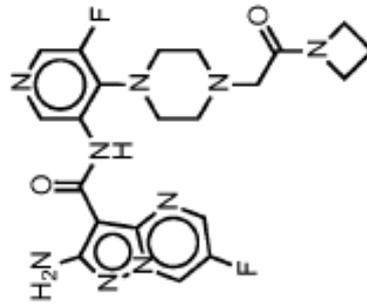
I-N-229



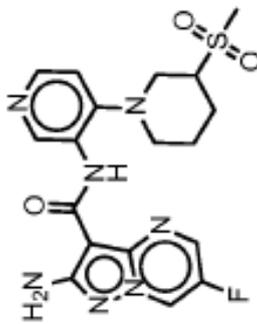
I-N-222



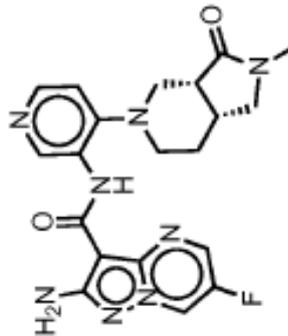
I-N-225



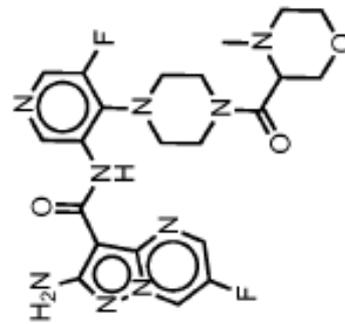
I-N-228



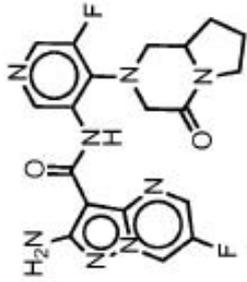
I-N-221



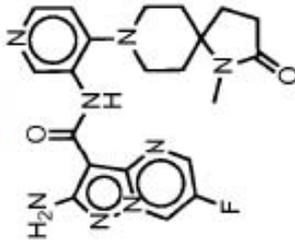
I-N-224



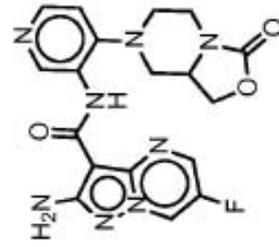
I-N-227



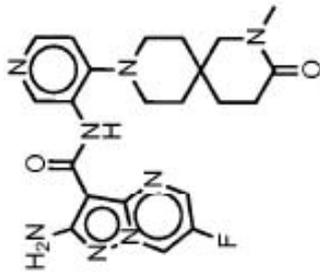
I-N-232



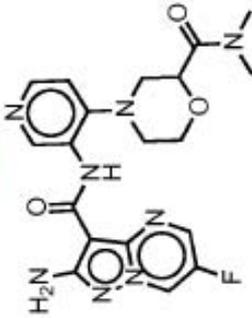
I-N-235



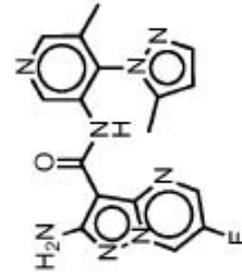
I-N-238



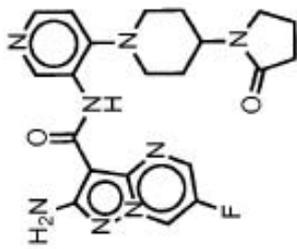
I-N-231



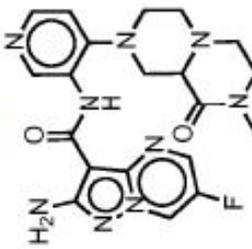
I-N-234



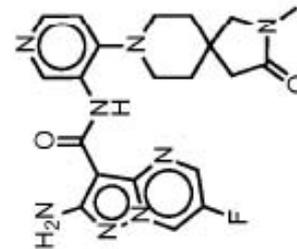
I-N-237



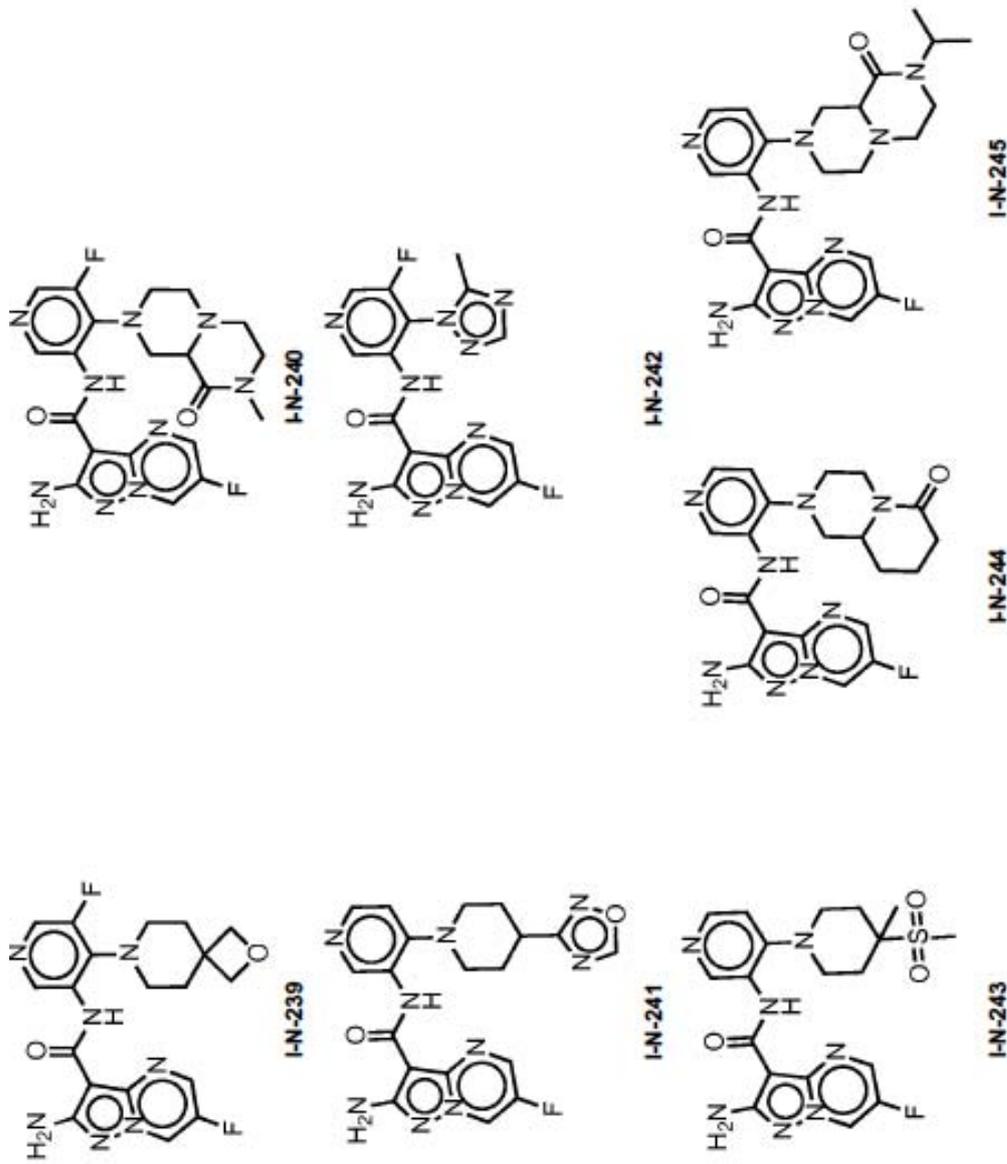
I-N-230

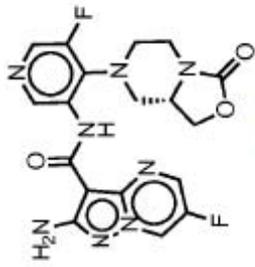


I-N-233

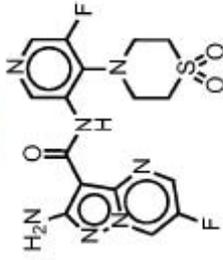


I-N-236

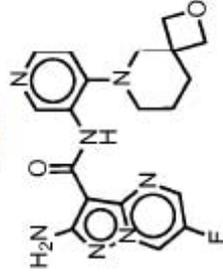




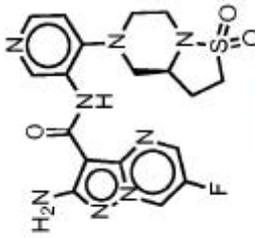
I-N-248



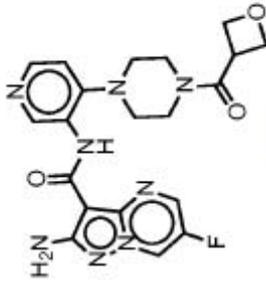
I-N-250



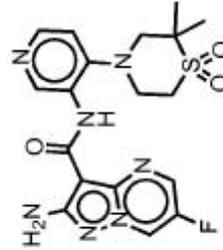
I-N-253



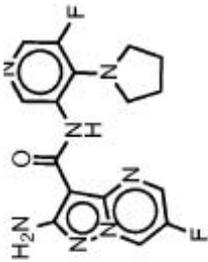
I-N-247



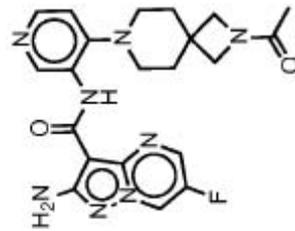
I-N-249



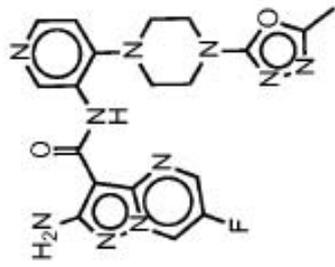
I-N-252



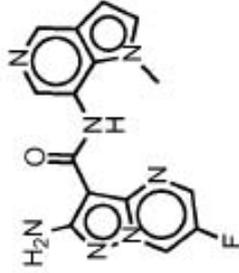
I-N-246



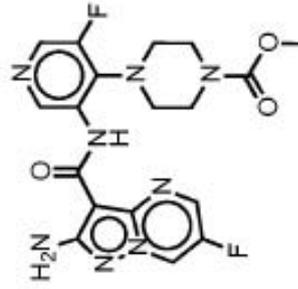
I-N-251



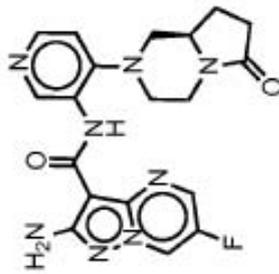
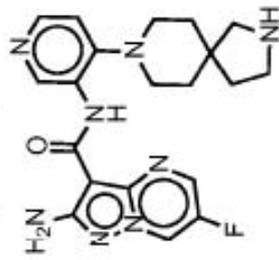
I-N-256



I-N-255

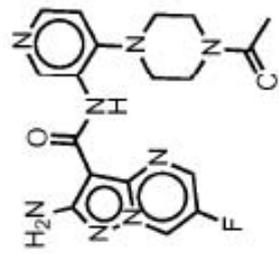


I-N-261

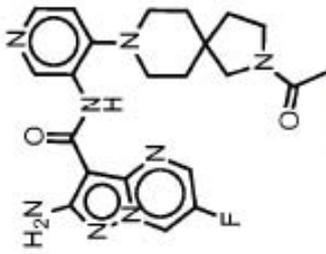


I-N-254

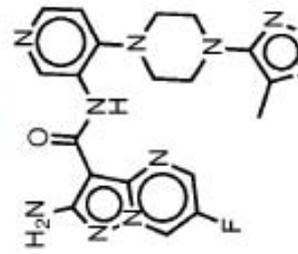
I-N-258



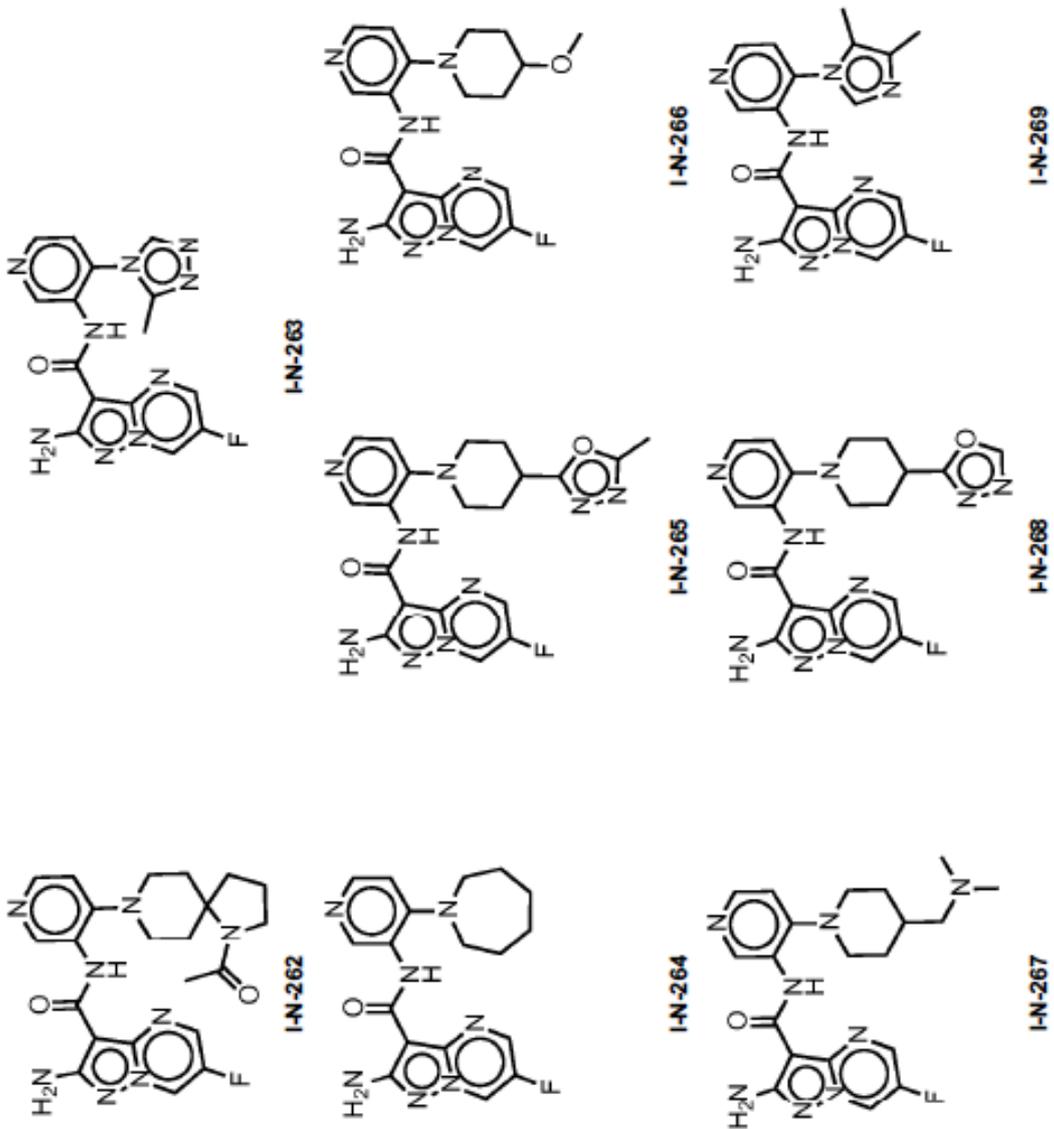
I-N-257

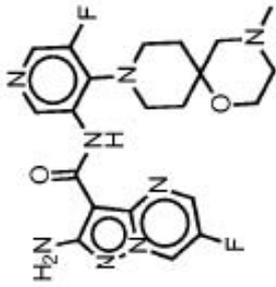


I-N-260

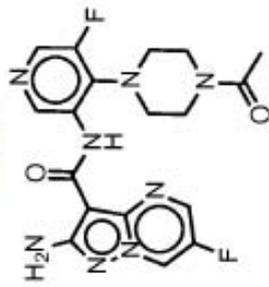


I-N-259

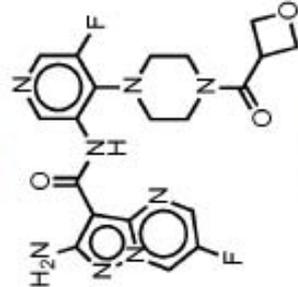




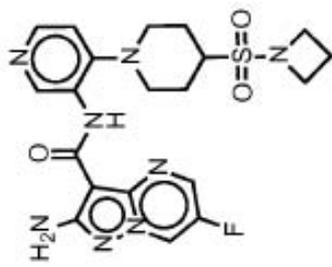
I-N-272



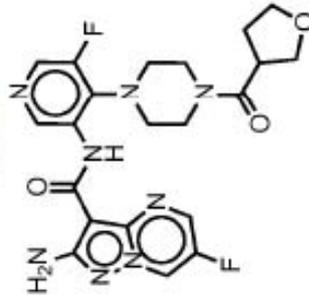
I-N-275



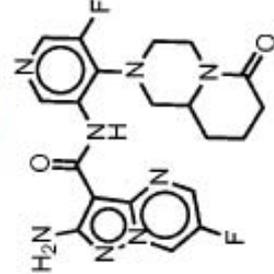
I-N-278



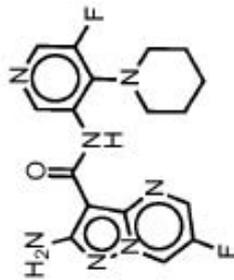
I-N-271



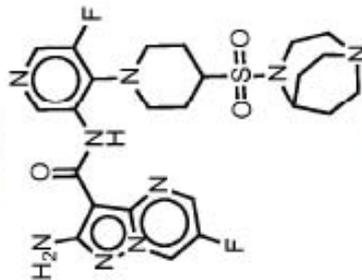
I-N-274



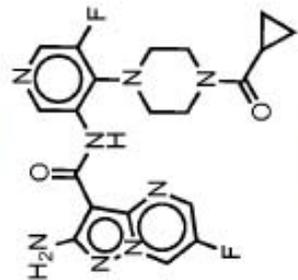
I-N-277



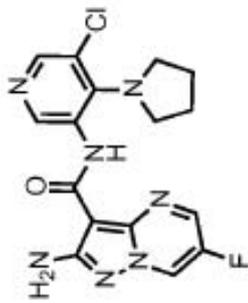
I-N-270



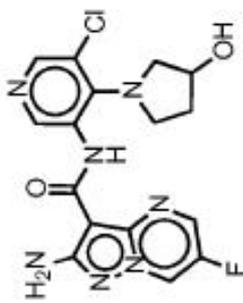
I-N-273



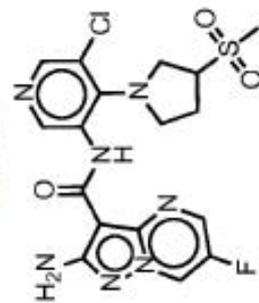
I-N-276



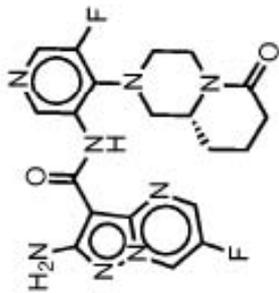
I-N-281



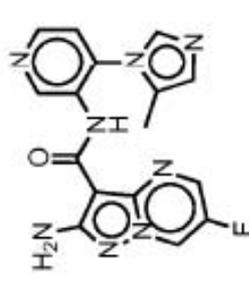
I-N-284



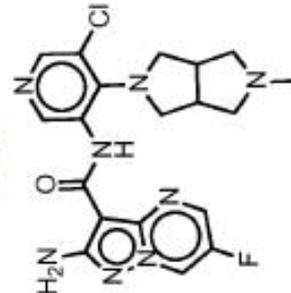
I-N-287



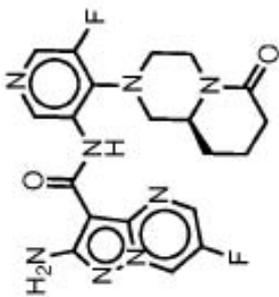
I-N-280



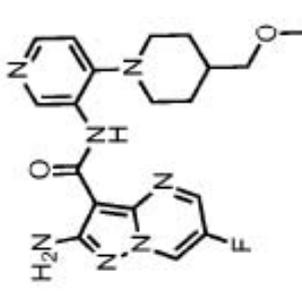
I-N-283



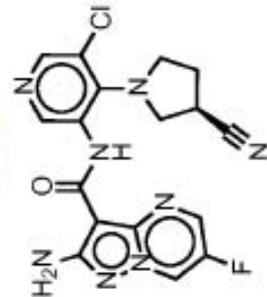
I-N-286



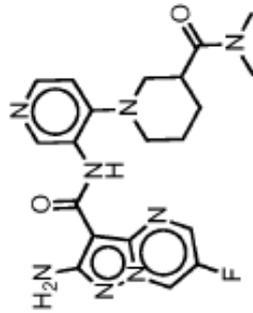
I-N-279



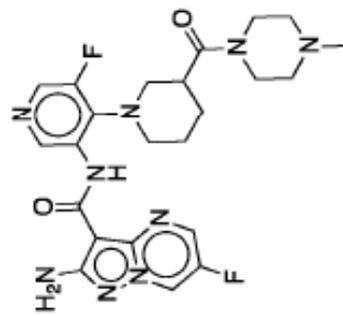
I-N-282



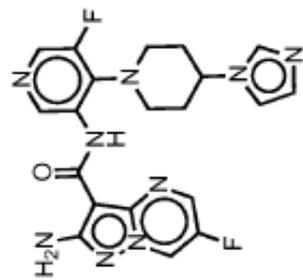
I-N-285



I-N-290.

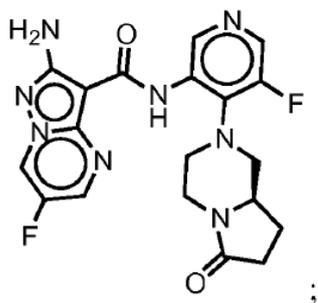


I-N-289

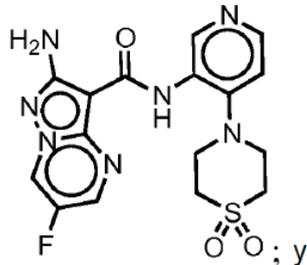


I-N-288

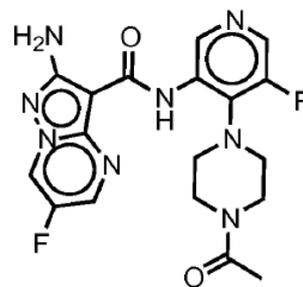
Otros compuestos de referencia se seleccionan de uno de los siguientes



**I-N-182**



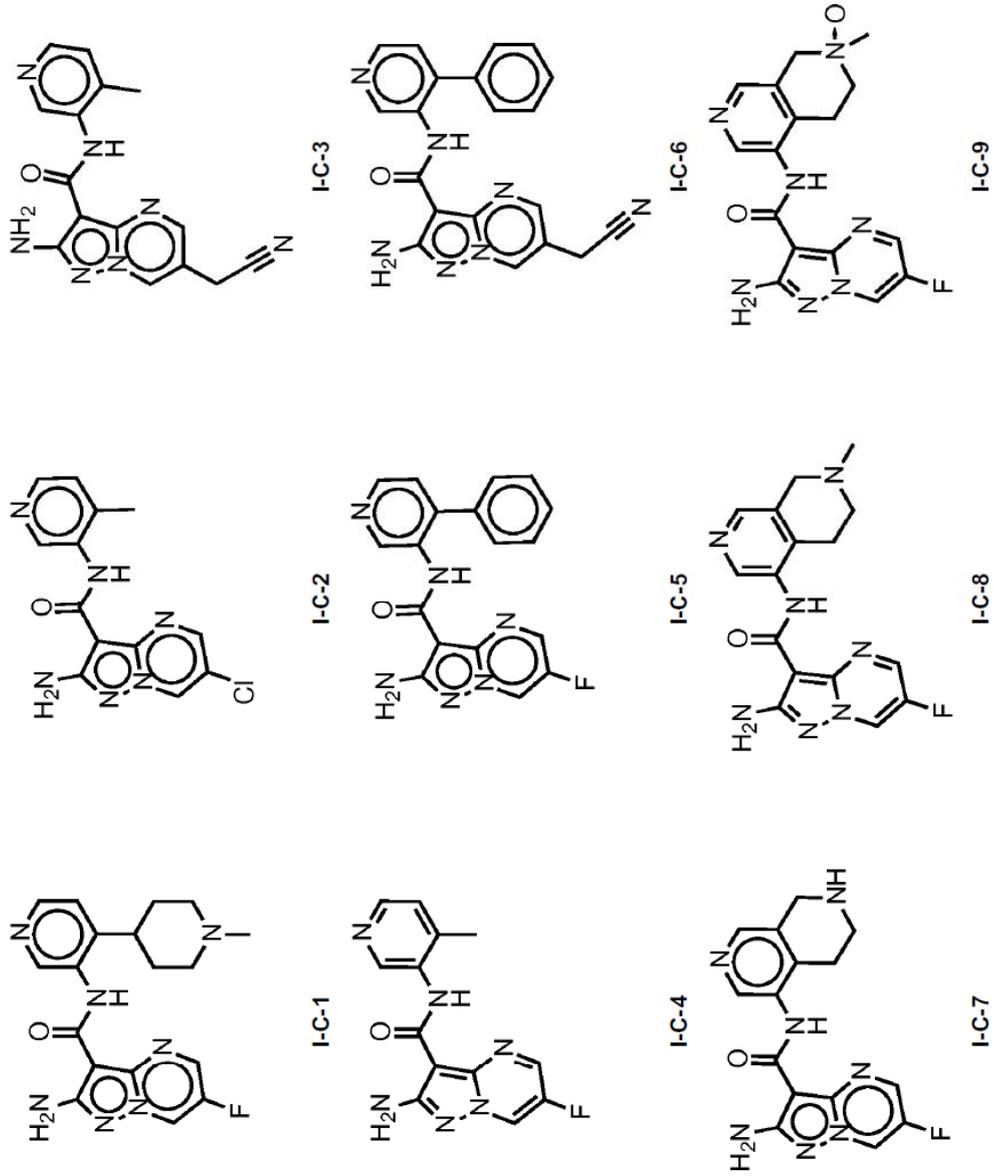
**I-N-210**

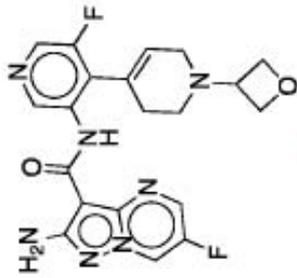


**I-N-275**

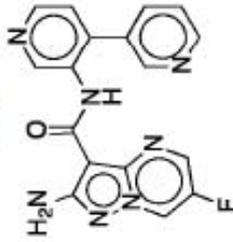
- 5 En otro ejemplo, un compuesto representado por la fórmula estructural I o I-A, es un compuesto de referencia representado en la Tabla 3.

Tabla 3

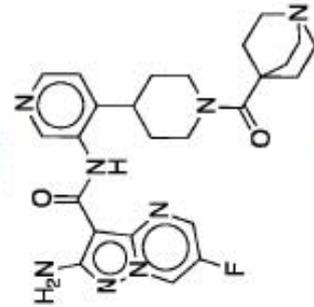




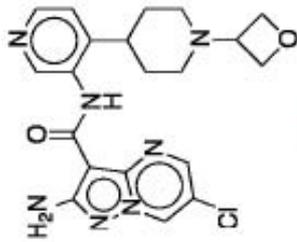
I-C-12



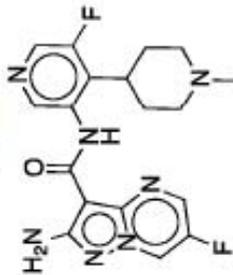
I-C-15



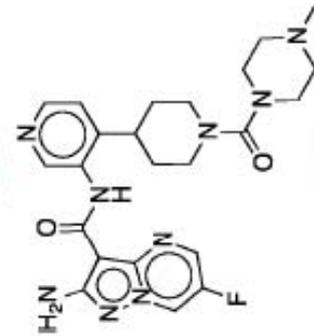
I-C-18



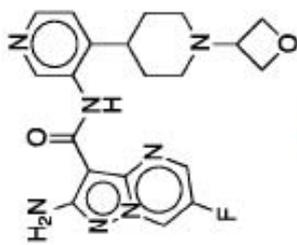
I-C-11



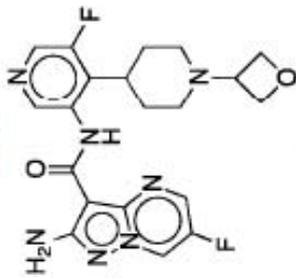
I-C-14



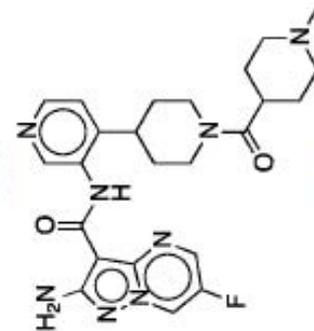
I-C-17



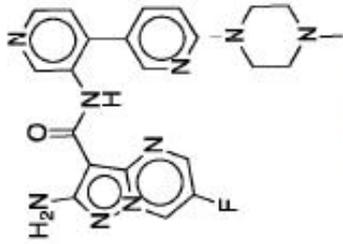
I-C-10



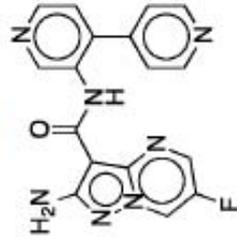
I-C-13



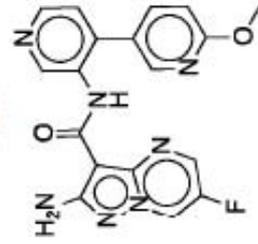
I-C-16



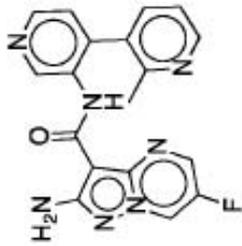
I-C-21



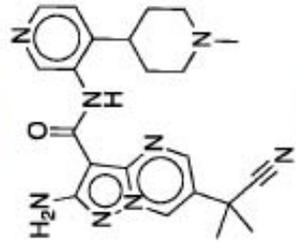
I-C-24



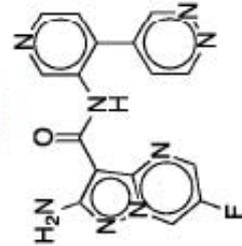
I-C-27



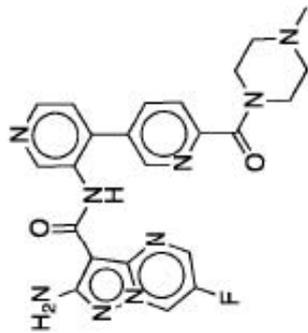
I-C-20



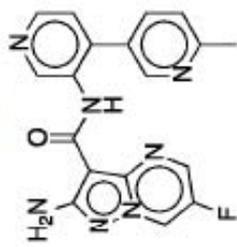
I-C-23



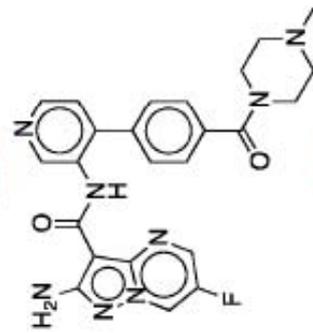
I-C-26



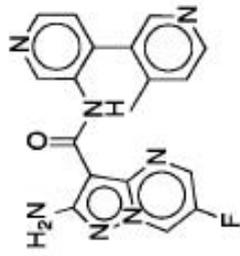
I-C-19



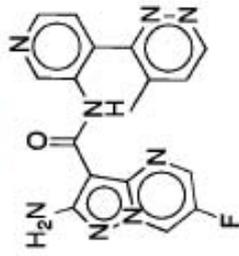
I-C-22



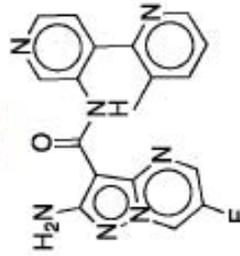
I-C-25



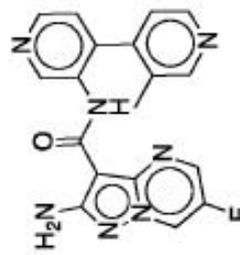
I-C-30



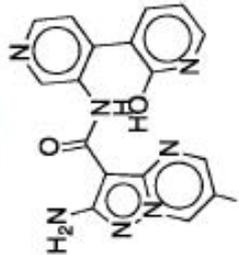
I-C-33



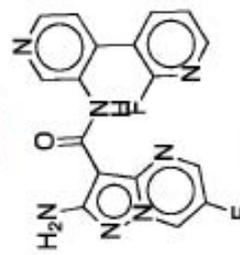
I-C-36



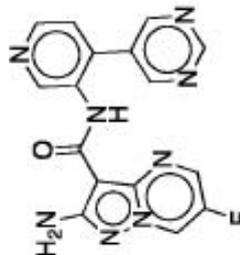
I-C-29



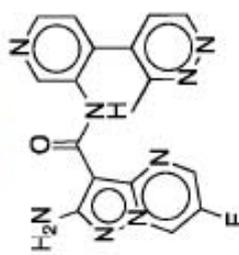
I-C-32



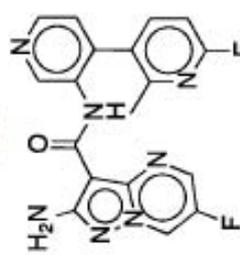
I-C-35



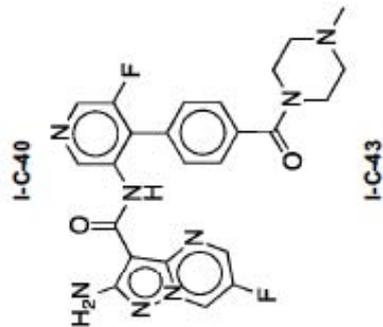
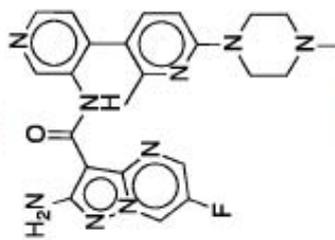
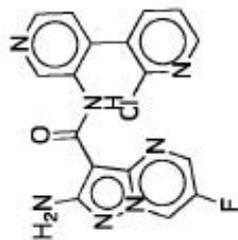
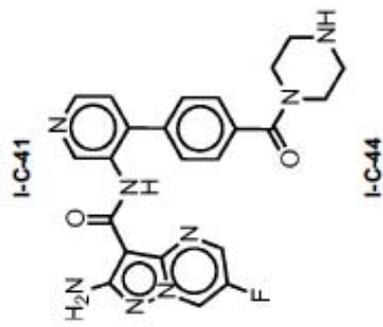
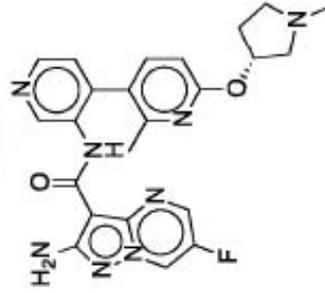
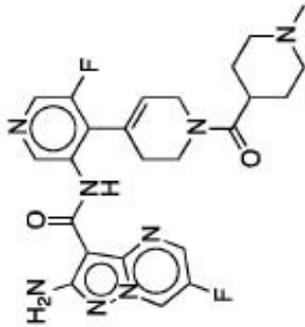
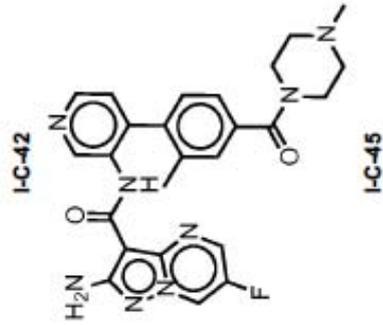
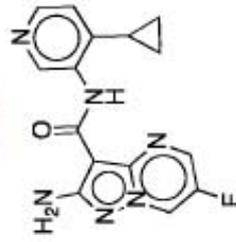
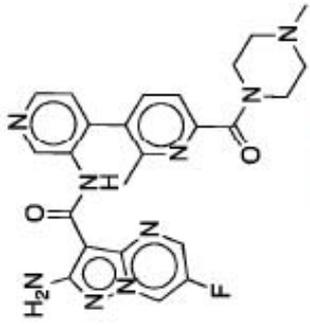
I-C-28

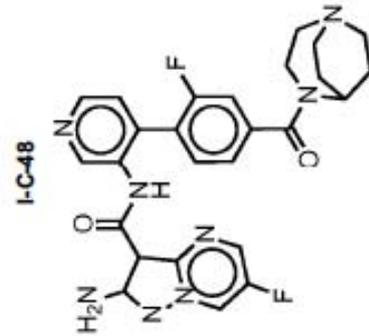
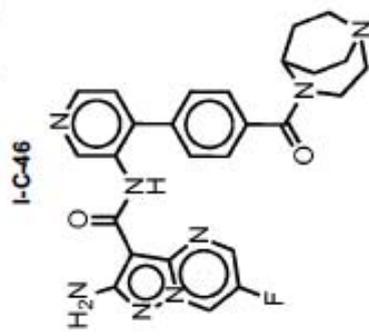
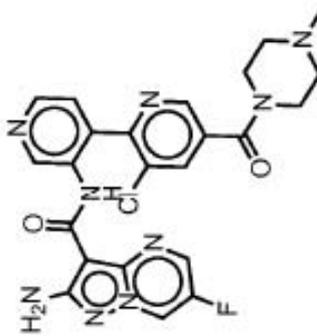
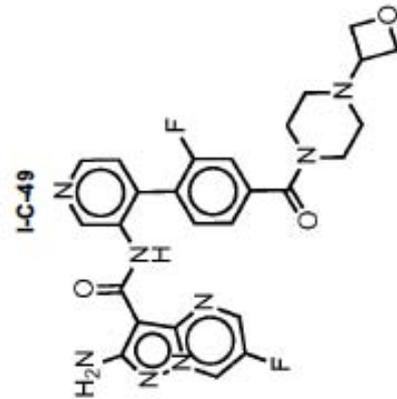
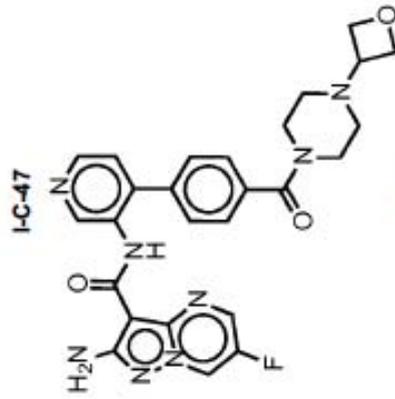
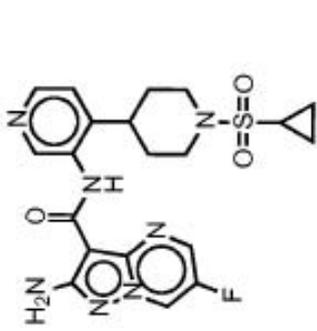


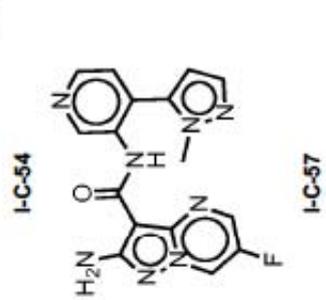
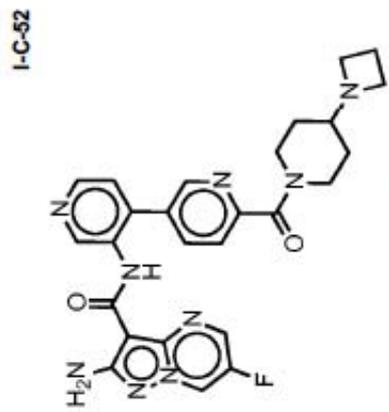
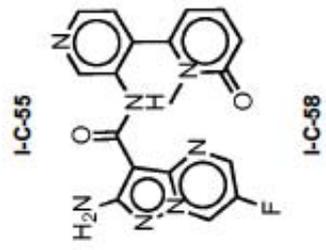
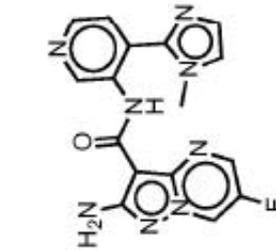
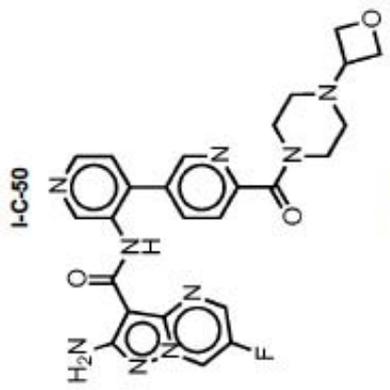
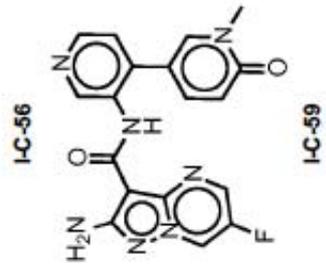
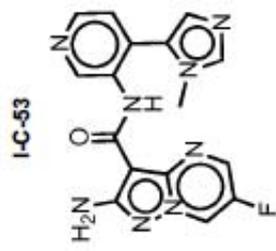
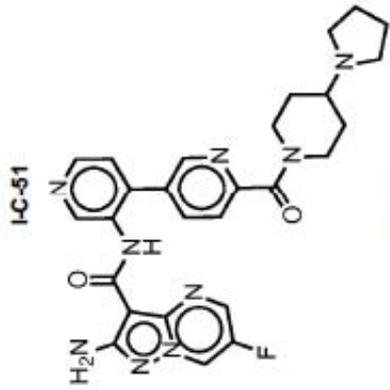
I-C-31

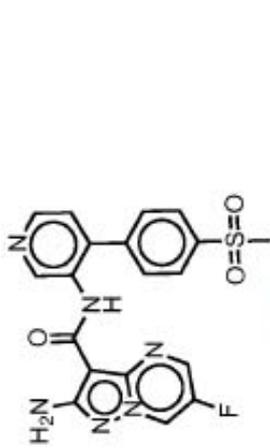


I-C-34

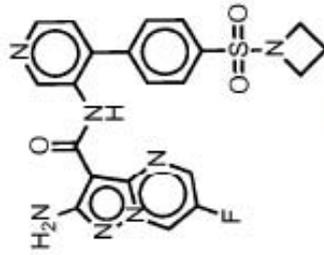




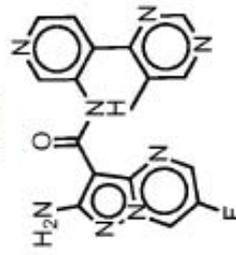




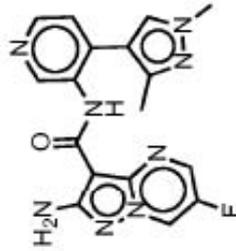
I-C-61



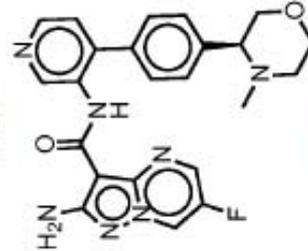
I-C-64



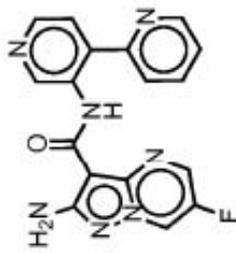
I-C-67



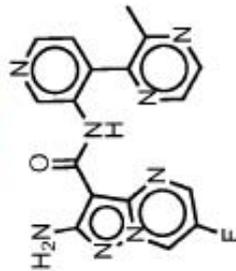
I-C-63



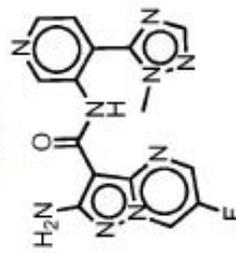
I-C-66



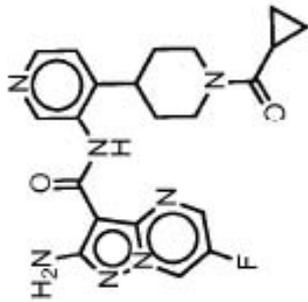
I-C-60



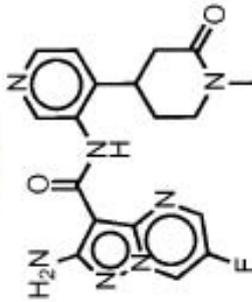
I-C-62



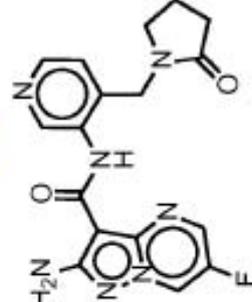
I-C-65



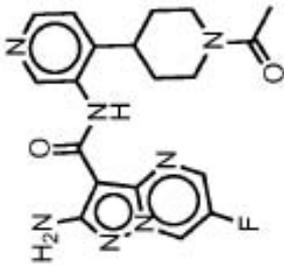
I-C-70



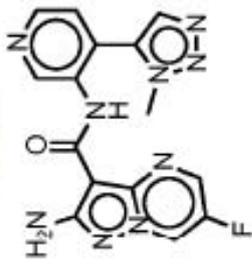
I-C-73



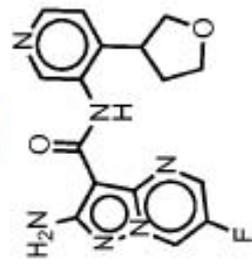
I-C-76



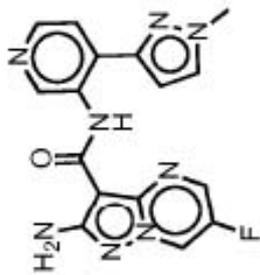
I-C-69



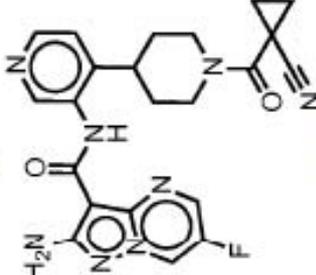
I-C-72



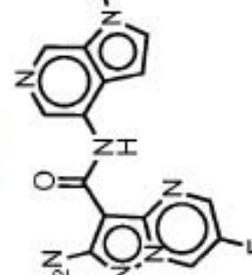
I-C-75



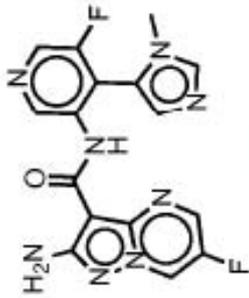
I-C-68



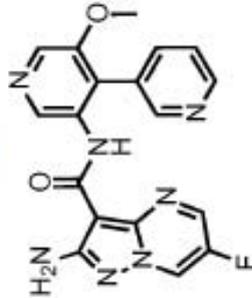
I-C-71



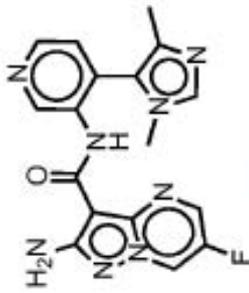
I-C-74



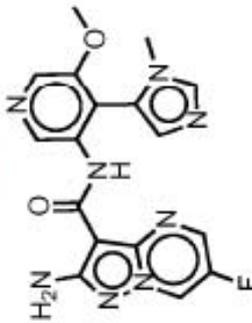
I-C-79



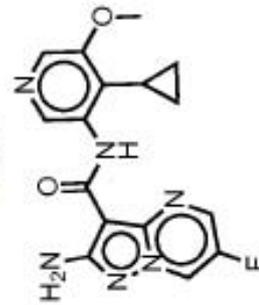
I-C-82



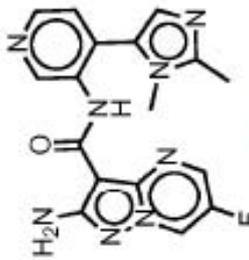
I-C-78



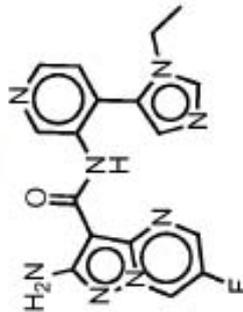
I-C-81



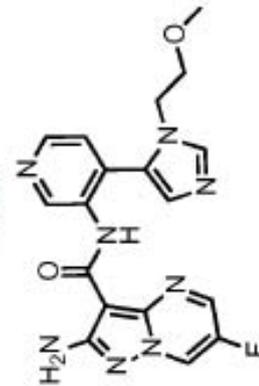
I-C-84



I-C-77

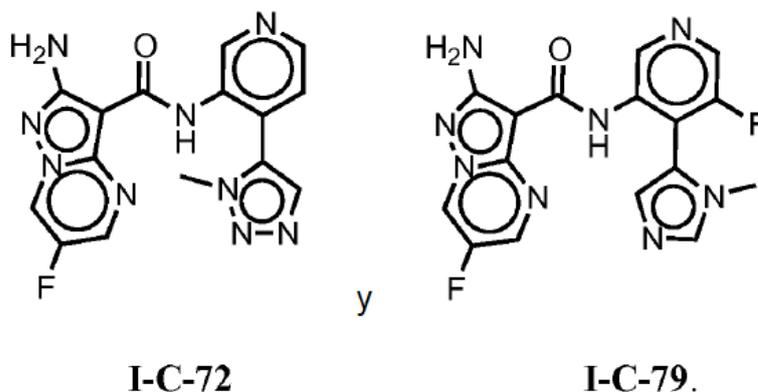


I-C-80



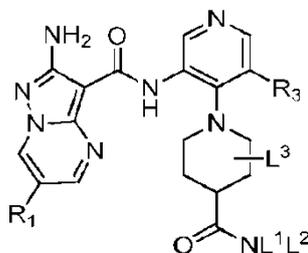
I-C-83

En otra realización, los compuestos de referencia se seleccionan de uno de los siguientes:



Un compuesto que tiene la fórmula I-B, definido más estrictamente en las reivindicaciones:

5



**I-B**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10  $R^1$  se selecciona independientemente de flúor, cloro o  $-C(J^1)_2CN$ ;

$J^1$  se selecciona independientemente de H o alquilo  $C_{1-2}$ ; o

15 dos apariciones de  $J^1$ , junto con el átomo de carbono al que están unidas, forman un anillo carbocíclico de 3-4 miembros opcionalmente sustituido;

20  $R^3$  se selecciona independientemente de H; cloro; flúor; alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo; cicloalquilo  $C_{3-4}$ ;  $-CN$ ; o una cadena alifática  $C_{1-3}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n$ ;

25  $L^1$  es H; un anillo aromático o no aromático de 3-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre; o una cadena alifática  $C_{1-6}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n$ ; cada  $L^1$  está opcionalmente sustituido con alifático  $C_{1-4}$ ;  $-CN$ ; halo;  $-OH$ ; o un anillo no aromático de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

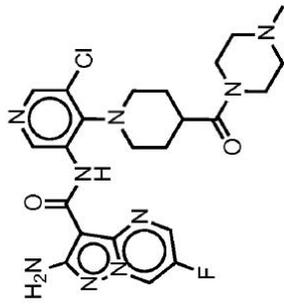
30  $L^2$  es H; un anillo aromático o no aromático de 3-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o una cadena alifática  $C_{1-6}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n$ ; cada  $L^2$  está opcionalmente sustituido con alifático  $C_{1-4}$ ;  $-CN$ ; halo;  $-OH$ ; o un anillo no aromático de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o

35  $L^1$  y  $L^2$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo D; el anillo D está opcionalmente sustituido con 0-5 apariciones de  $J^6$ ;

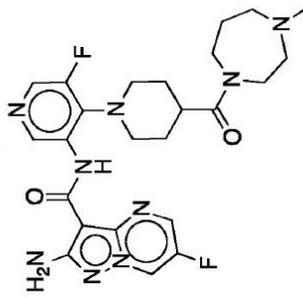
El anillo D se selecciona independientemente de un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico completamente saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

- 5  $J^G$  se selecciona independientemente de halo;  $-N(R^\circ)_2$ ; un carbociclilo de 3-6 miembros; un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno nitrógeno, o azufre; o una cadena de alquilo  $C_{1-4}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena de alquilo están opcionalmente reemplazadas por  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n$ ; cada  $J^G$  está opcionalmente sustituido con 0-2 apariciones de  $J^K$ .
- 5 dos apariciones de  $J^G$  en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 10 dos apariciones de  $J^G$ , junto con el anillo D, forman un sistema de anillo puentado saturado o parcialmente insaturado de 6-10 miembros;
- $J^K$  es un anillo aromático o no aromático de 3-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 15  $L^3$  se selecciona independientemente de H; cloro; flúor; alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo;  $-CN$ ; o una cadena alifática  $C_{1-3}$  en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas con  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  o  $-S(O)_n$ ;
- 20 n es 0, 1 o 2; y
- R y  $R^\circ$  son H o alquilo  $C_{1-4}$ .
- En otro ejemplo,  $R^1$  de fórmula I-B es flúor.
- 25 En algunas realizaciones,  $R^3$  de fórmula I-B se selecciona independientemente de H, cloro, flúor, ciclopropilo o alquilo  $C_{1-4}$ . En aún otras realizaciones,  $R^3$  de fórmula I-B es flúor.
- En otras realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I-B, en la que  $L^1$  y  $L^2$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo D. En aún otra realización, la presente invención
- 30 es un compuesto representado mediante la fórmula estructural I-B, en la que el anillo D es un anillo heterociclilo de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En aún otras realizaciones, el anillo D es piperazinilo.
- En aun otro ejemplo, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I-B, en donde  $J^G$
- 35 es halo, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O$ (alquilo  $C_{1-3}$ ), cicloalquilo  $C_{3-6}$ , un heterociclilo de 3-6 miembros,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-3}$ ),  $-OH$  o  $-N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>. En aún otras realizaciones, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I-B, en donde  $J^G$  es oxetanilo.
- 40 En otro ejemplo, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I, I-A e I-B, específicamente un compuesto con la estructura I-G-32. Los compuestos de referencia se describen en la Tabla 4, junto con I-G-32.

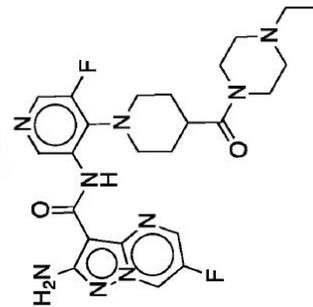
Tabla 4



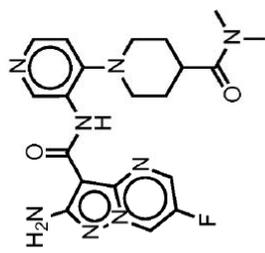
I-G-3



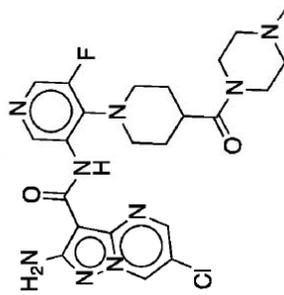
I-G-6



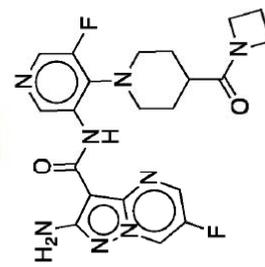
I-G-9



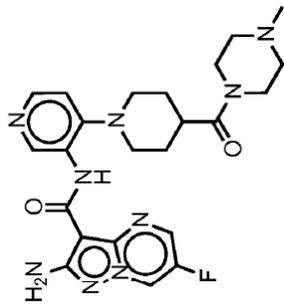
I-G-2



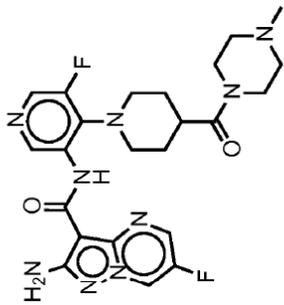
I-G-5



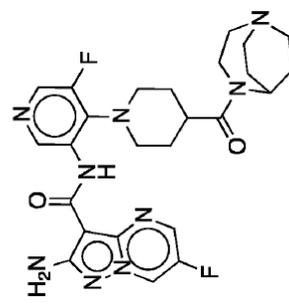
I-G-8



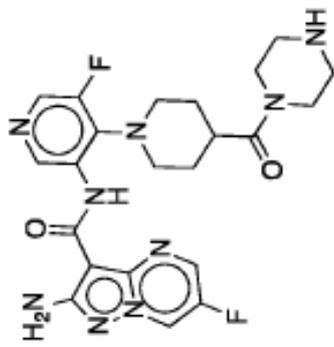
I-G-1



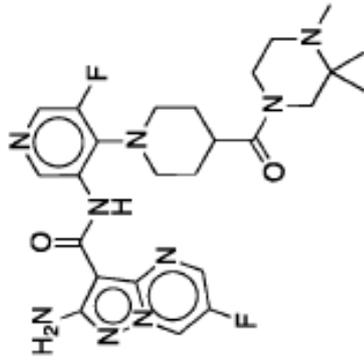
I-G-4



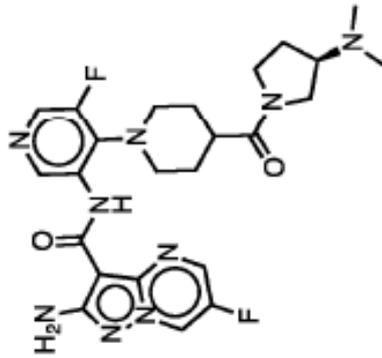
I-G-7



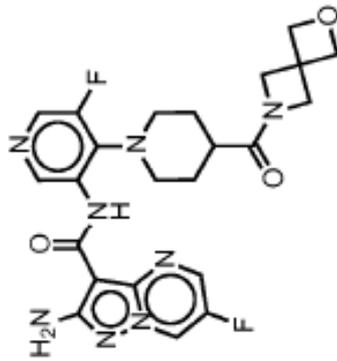
I-G-12



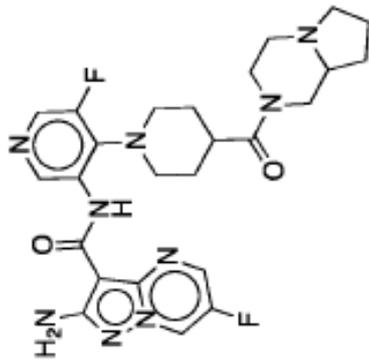
I-G-15



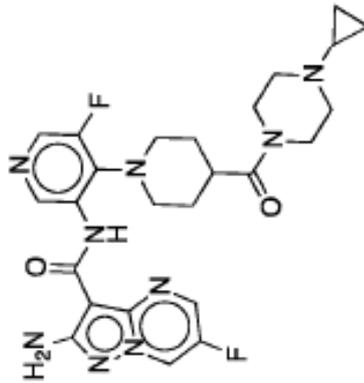
I-G-11



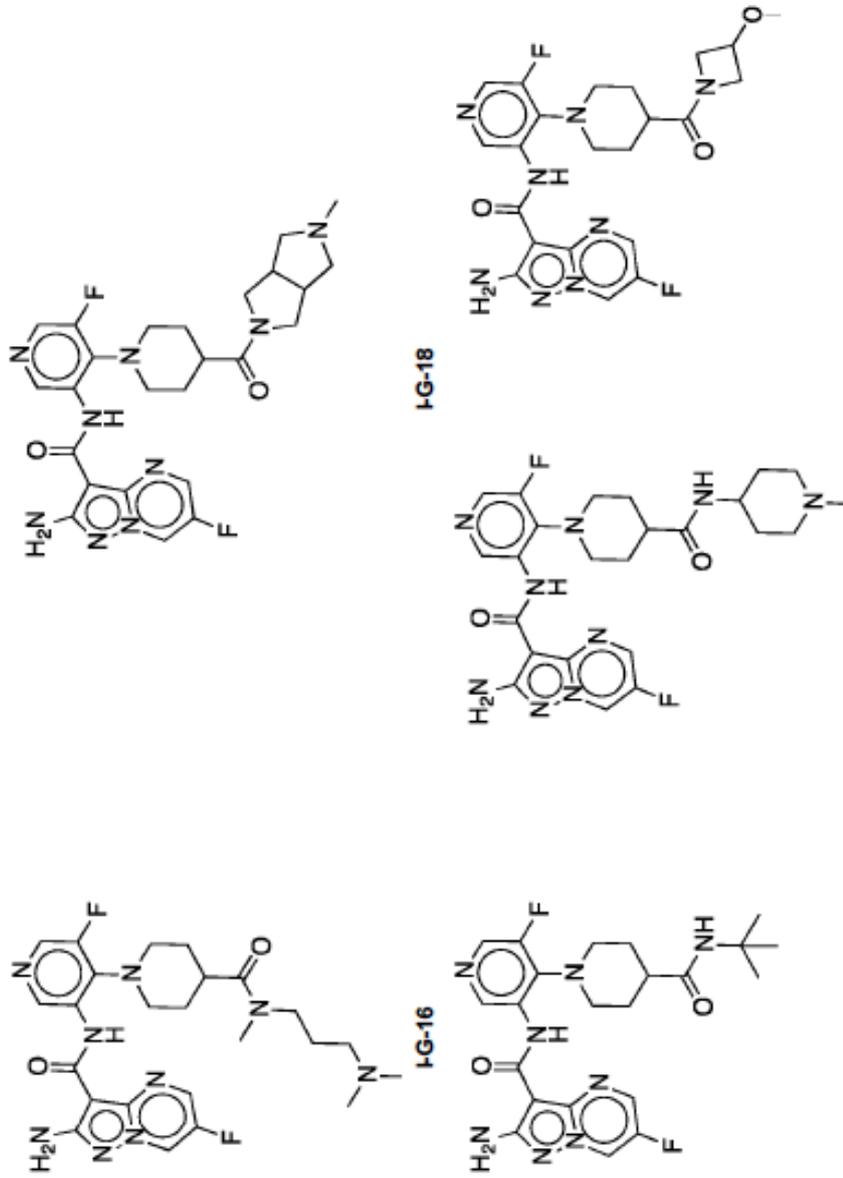
I-G-14

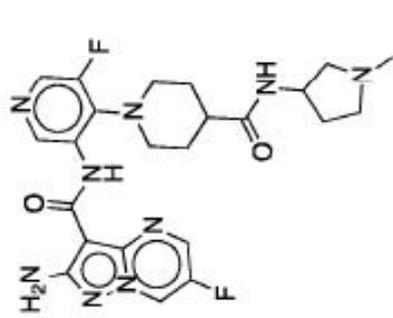


I-G-10

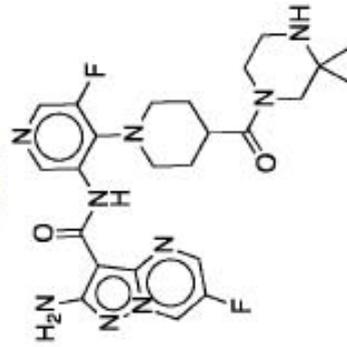


I-G-13

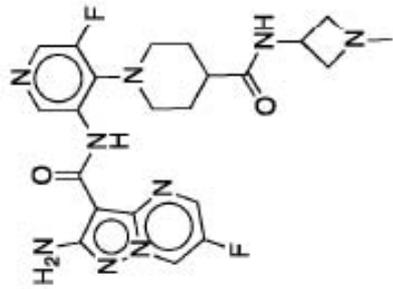




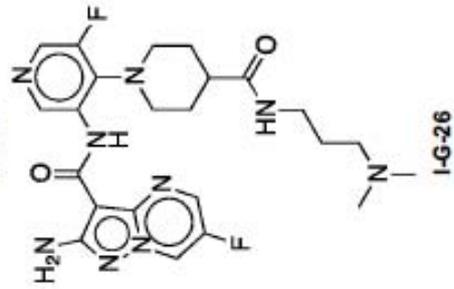
I-G-24



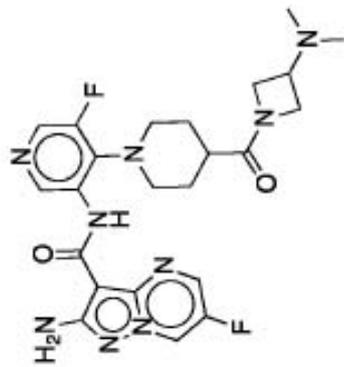
I-G-27



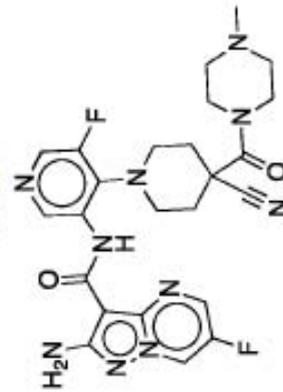
I-G-23



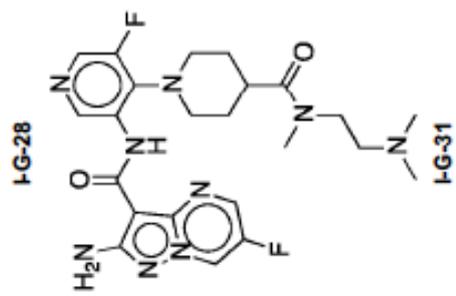
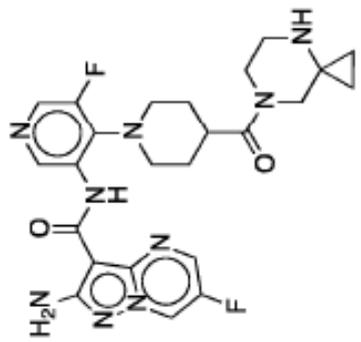
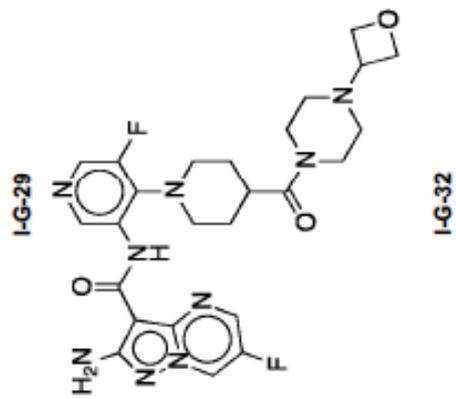
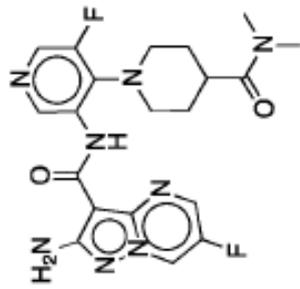
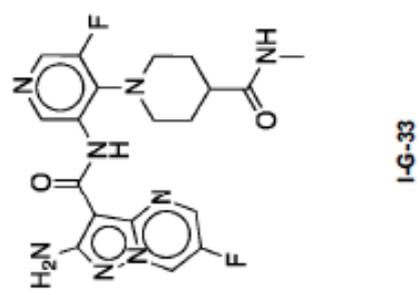
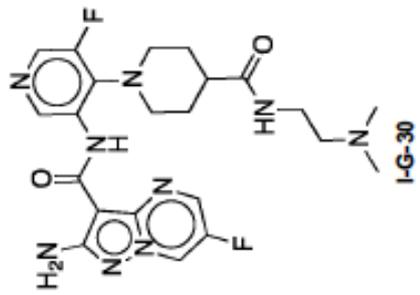
I-G-26

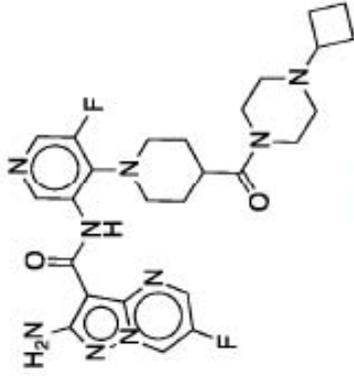


I-G-22

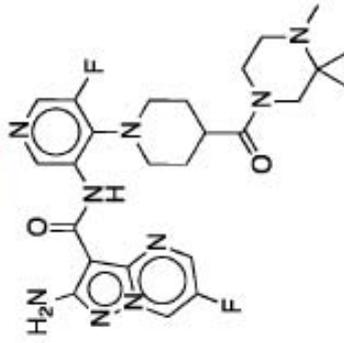


I-G-25

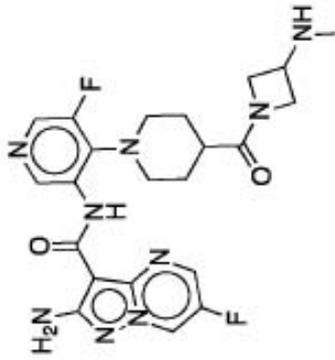




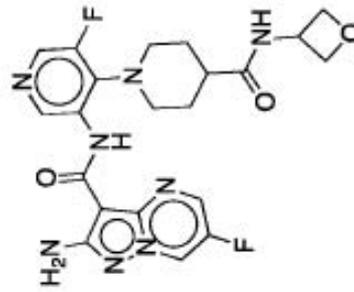
I-G-35



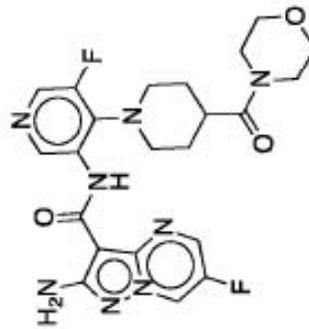
I-G-38



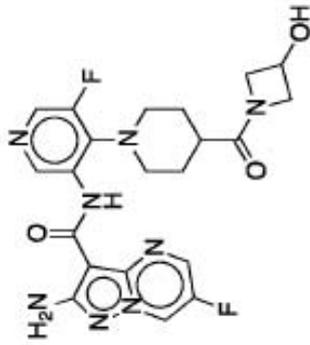
I-G-34



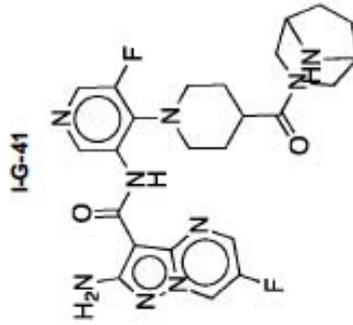
I-G-37



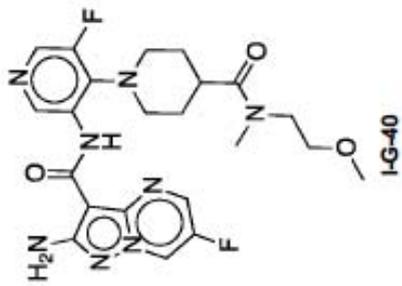
I-G-36



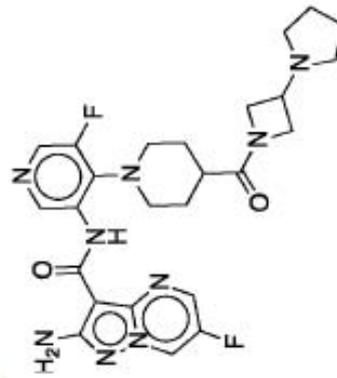
I-G-41



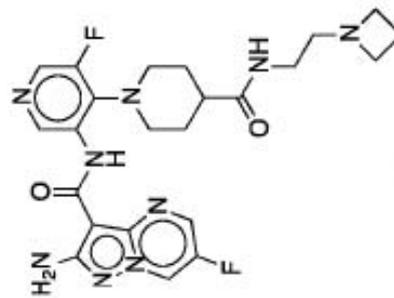
I-G-44



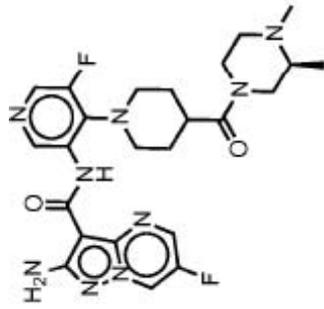
I-G-40



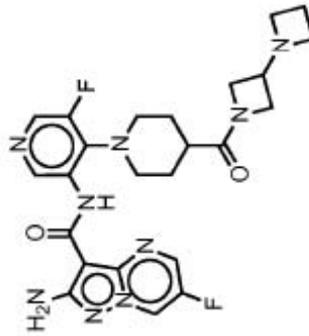
I-G-43



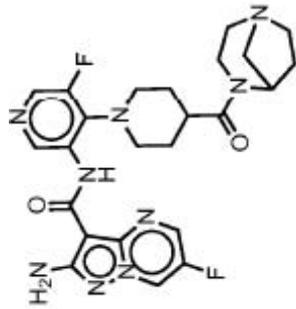
I-G-42



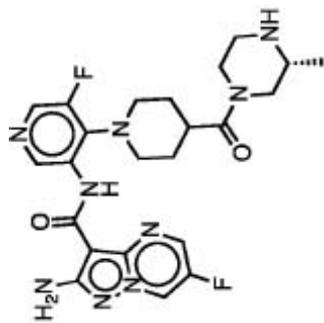
I-G-47



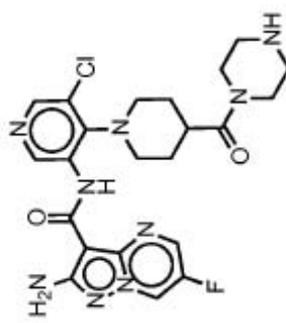
I-G-49



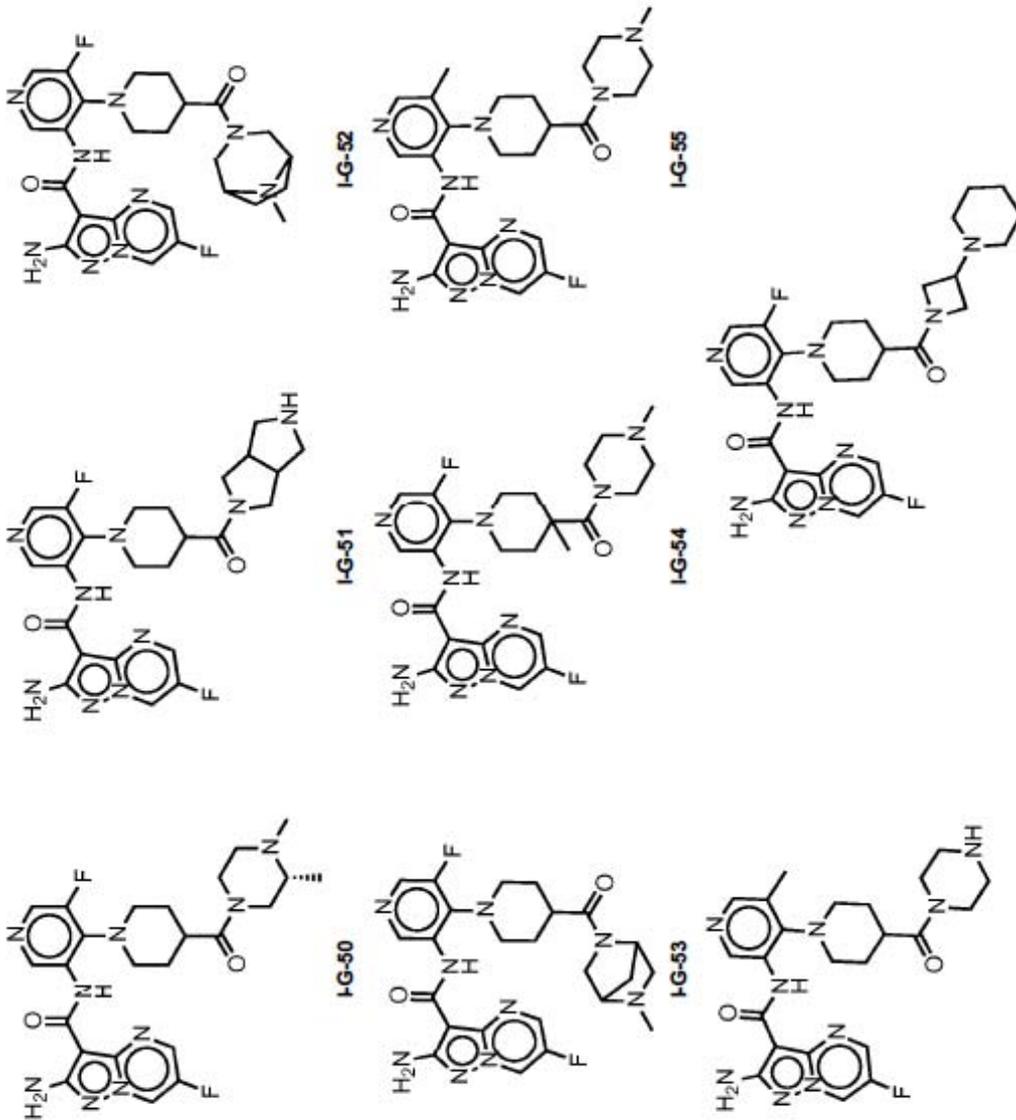
I-G-46

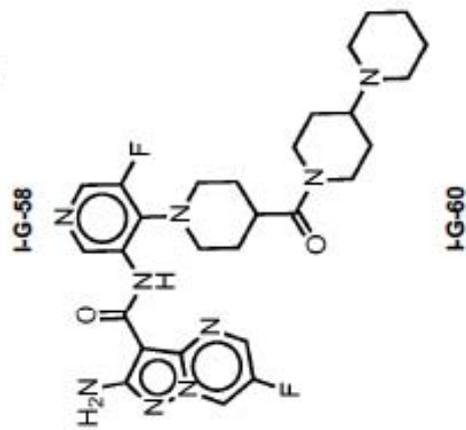
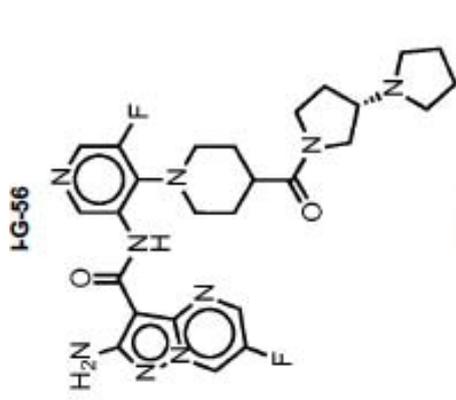
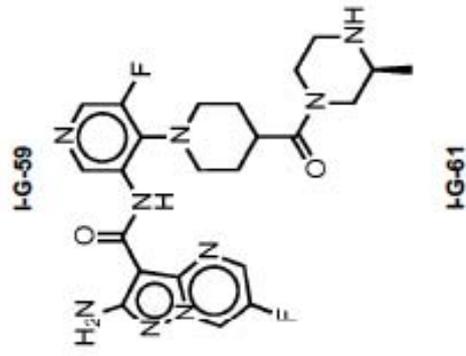
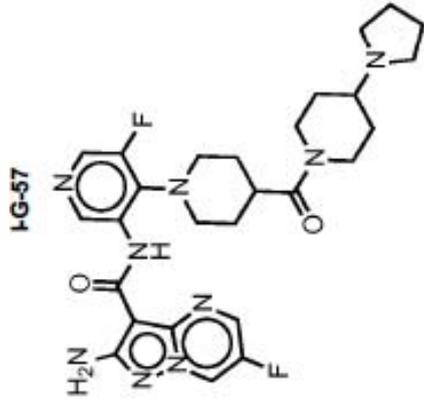


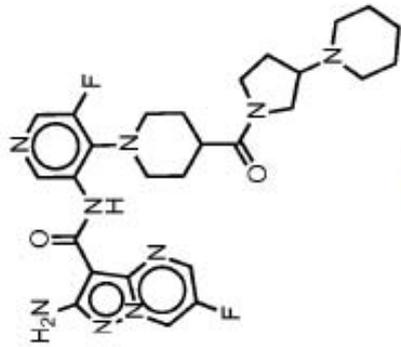
I-G-45



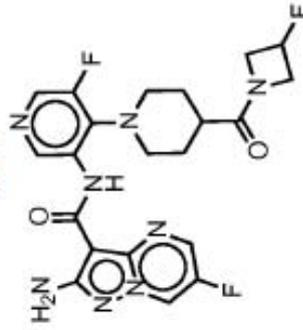
I-G-48



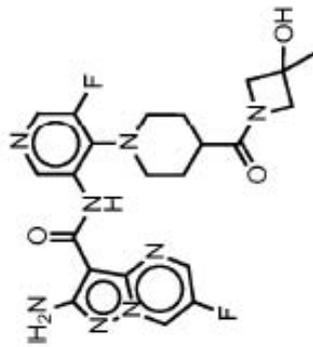




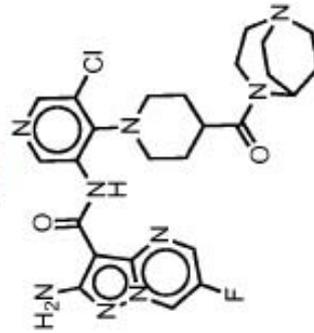
I-G-64



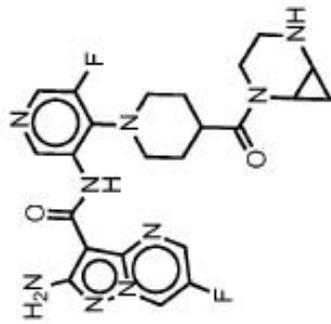
I-G-67



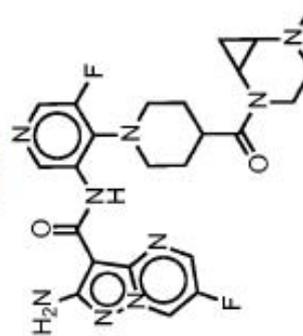
I-G-63



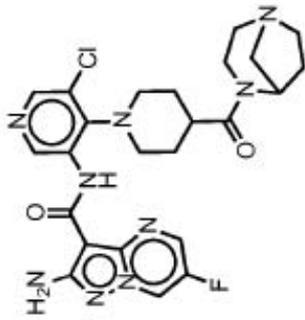
I-G-66



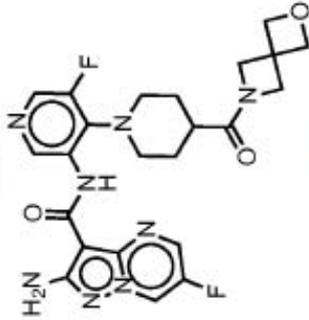
I-G-62



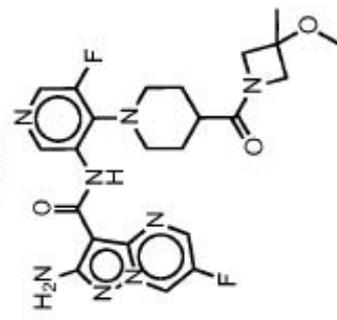
I-G-65



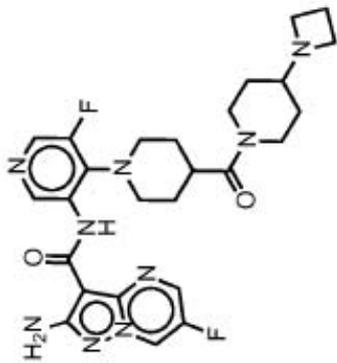
I-G-69



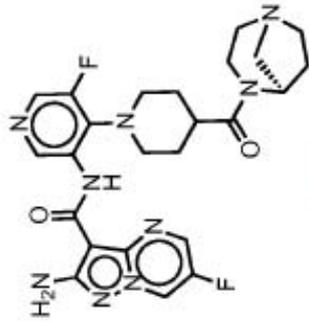
I-G-70



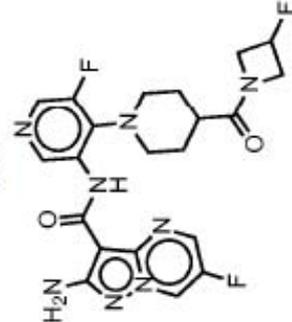
I-G-71



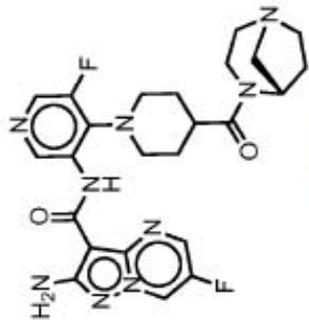
I-G-68



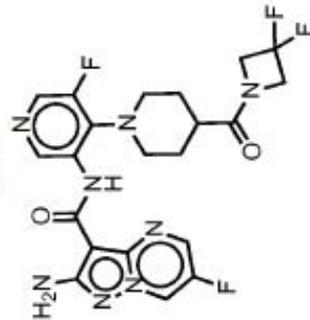
I-G-72



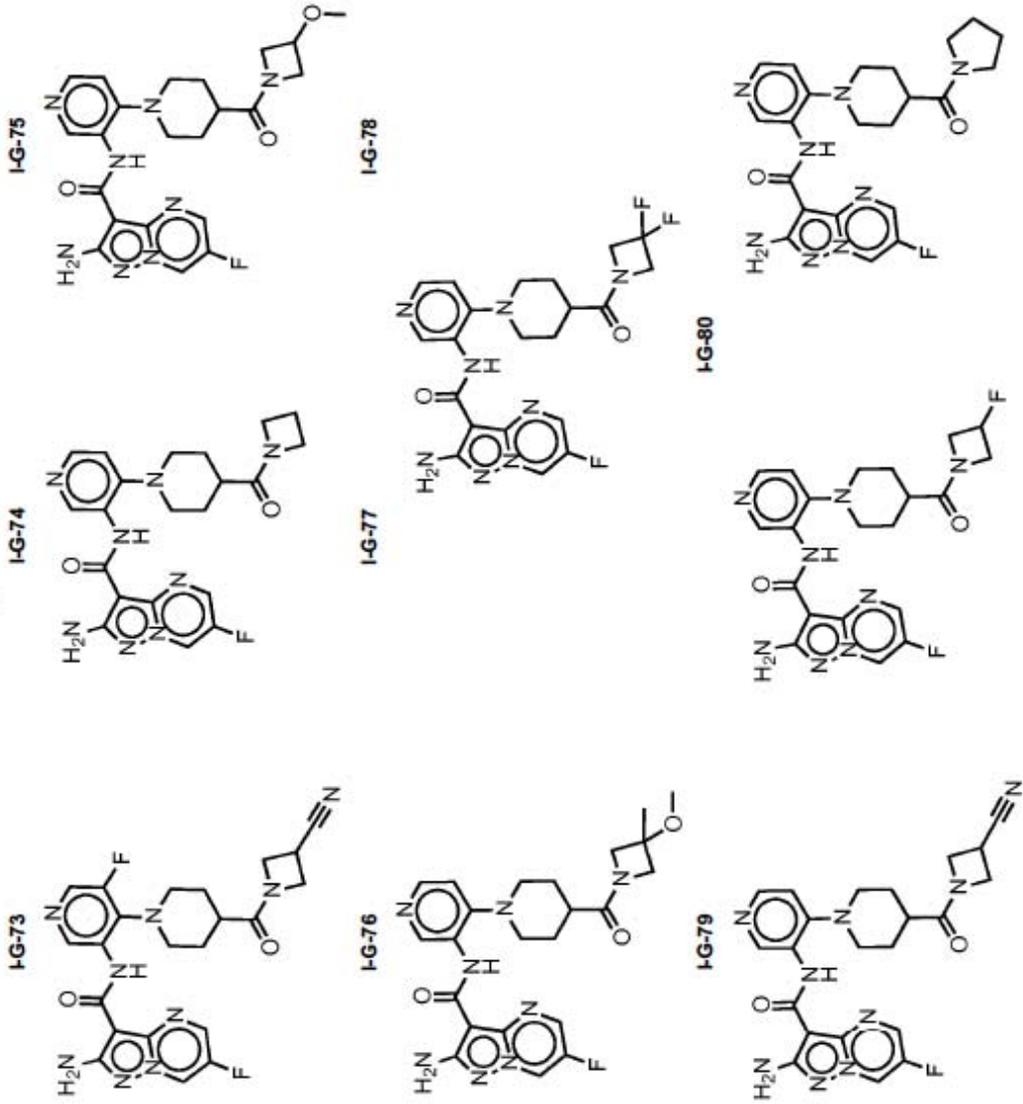
I-G-73

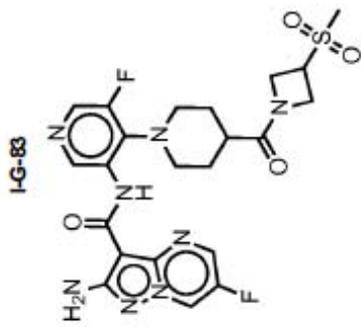


I-G-74

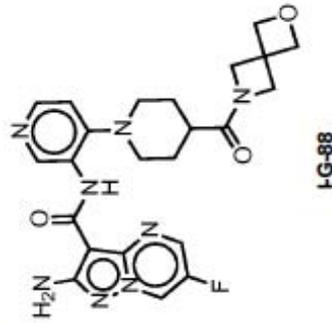


I-G-75

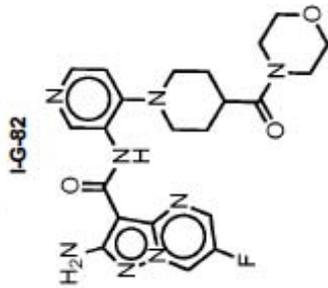




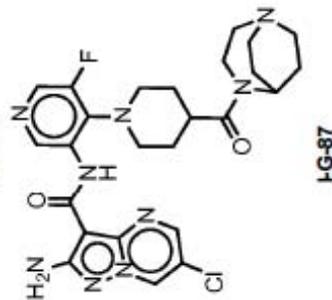
I-G-86



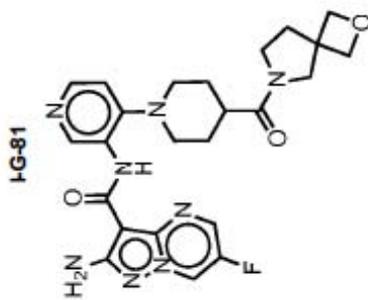
I-G-88



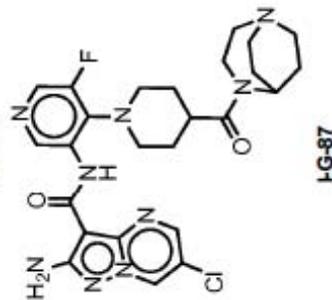
I-G-85

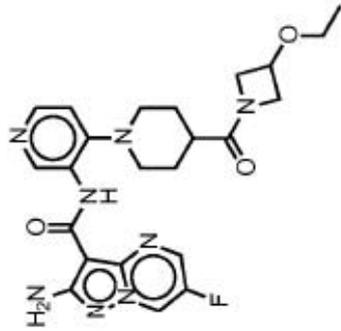


I-G-87

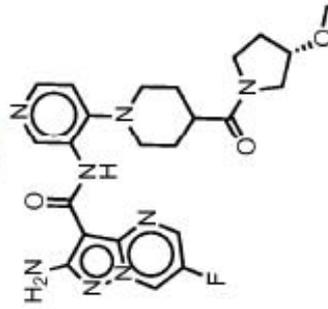


I-G-84

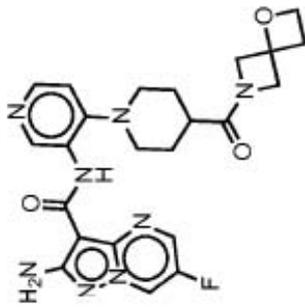




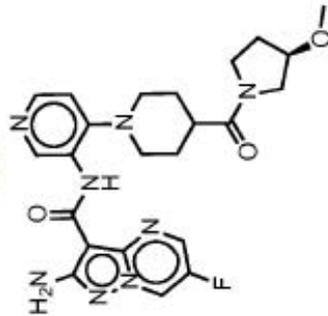
I-G-91



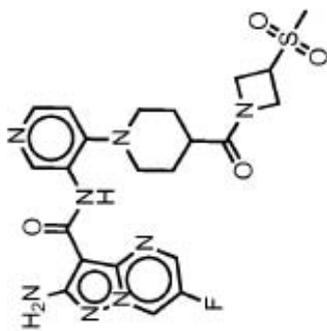
I-G-94



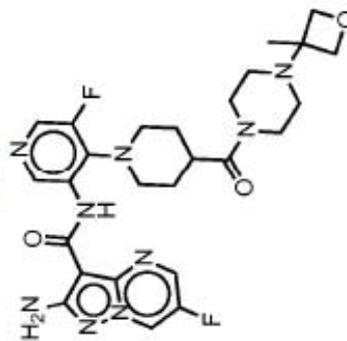
I-G-90



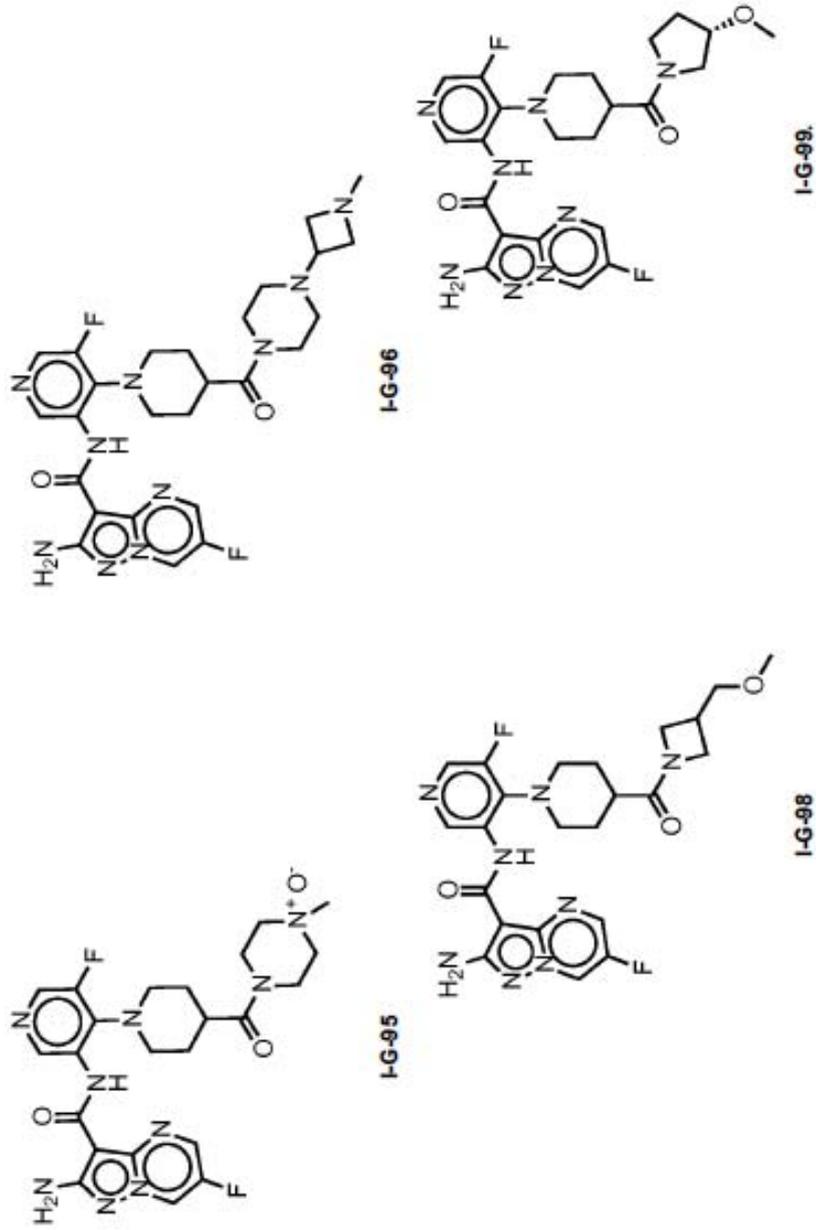
I-G-93



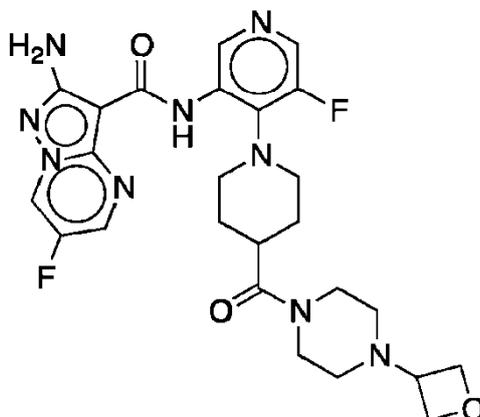
I-G-89



I-G-92



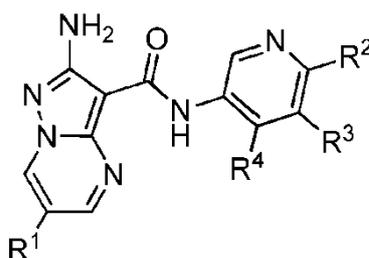
El compuesto de la presente invención tiene la estructura I-G-32:



I-G-32

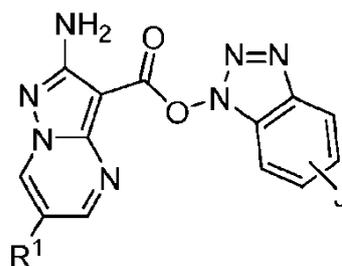
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Otro aspecto de la presente invención comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-A, definido más estrictamente en las reivindicaciones:



I-A

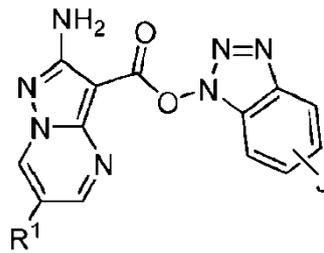
- 10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6, definido más estrictamente en las reivindicaciones:



6

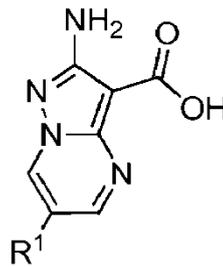
- 15 bajo condiciones adecuadas para formar un enlace amida, en donde J, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen aquí.
- En algunos ejemplos, las condiciones adecuadas para formar el enlace amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 con una 3-aminopiridina sustituida en un disolvente aprótico bajo calor. En otros ejemplos, el disolvente aprótico se selecciona de NMP, piridina opcionalmente sustituida o DMF. En otra realización, el disolvente aprótico es piridina opcionalmente sustituida. En aún otras realizaciones, la temperatura de reacción es al menos 80°C. En otra realización, la temperatura de reacción es de al menos 100°C

- 20 En otra realización, el proceso, descrito anteriormente, comprende además preparar un compuesto de fórmula 6, definido más estrictamente en las reivindicaciones:



6

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 5:



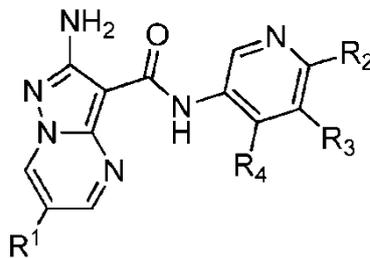
5

5

bajo condiciones adecuadas para formar un éster activado, en donde J y R<sup>1</sup> son como se definen en este documento.

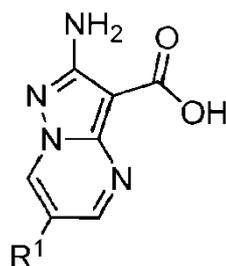
10 En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas para formar el éster activado comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 5 con un agente de acoplamiento de amida en presencia de una base orgánica. En otras realizaciones, la base orgánica es una amina alifática. En aún otras realizaciones, la base orgánica se selecciona independientemente de trietilamina o DIPEA. En una o más realizaciones, el agente de acoplamiento de amida se selecciona independientemente entre EDCI, TBTU, TCTU, HATU, T3P o COMU. En otra realización más, el agente de acoplamiento de amida se selecciona independientemente de TBTU o TCTU. En otra realización, el agente de acoplamiento de amida es TCTU.

20 Otro aspecto de la invención comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-A, definido más estrictamente en las reivindicaciones.



I-A

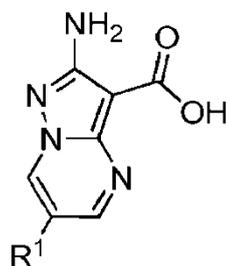
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5:



5

bajo condiciones adecuadas para formar un enlace amida, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen aquí.

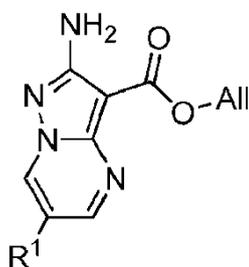
- 5 Todavía otro aspecto de la presente invención comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 5:



5

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 4:

10

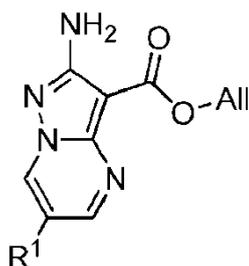


4

en condiciones hidrolíticas adecuadas, en donde  $R^1$  es como se define aquí.

- 15 En algunas realizaciones, las condiciones hidrolíticas adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un silano en presencia de un catalizador metálico. En otras realizaciones, el silano es un fenilsilano. En otra realización, el catalizador de metal es un catalizador de paladio. En otra realización más, el catalizador de paladio es  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . En otra realización, las condiciones hidrolíticas adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con 4-metilbencenosulfonato en presencia de un catalizador metálico.
- 20 En aún otras realizaciones, las condiciones hidrolíticas adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un álcali acuoso. En algunas realizaciones, el álcali acuoso se selecciona de  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$  o  $\text{KOH}$ .

Otro aspecto de la presente invención comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 4:



4

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 3:



3

5

en condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirimidina.

10 En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirimidina comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con una especie 1,3-dielectrofilica en presencia de un disolvente. En otra realización, la especie 1,3-dielectrofilica se selecciona entre 1,3-dialdehído o 3-(dialquilamino)-prop-2-enal. En otras formas de realización más, el disolvente se selecciona de DMF o DMSO en agua. En otras realizaciones, la especie 1,3-dielectrofilica se genera *in situ* a partir de una especie 1,3-dielectrofilica protegida. En otra realización, la especie 1,3-dielectrofilica se genera a partir de un cetal en presencia de un ácido sulfónico. En 15 otra realización más, el ácido sulfónico es PTSA.

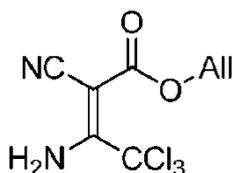
Otro aspecto de la presente invención comprende un proceso para preparar el compuesto de fórmula 3:



3

20

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2:



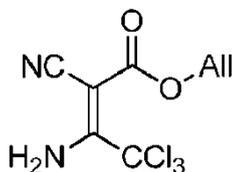
2

25 en condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirazol.

En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirazol comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 con hidrazina o hidrato de hidrazina en presencia de un disolvente aprótico en condiciones básicas. En otra realización, el disolvente aprótico es DMF. En otra realización más, las condiciones básicas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 en presencia de acetato de potasio o acetato de sodio.

5

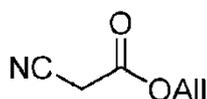
Todavía otro aspecto de la presente invención comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 2:



2

10

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1:



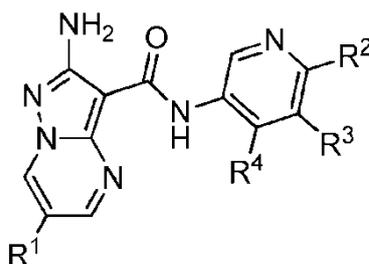
1

15 bajo condiciones de condensación de aniones adecuadas.

En algunas realizaciones, las condiciones de condensación de aniones adecuadas comprenden 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con una base, en presencia de un disolvente, para generar el anión del compuesto de fórmula 1; y 2) hacer reaccionar el anión del compuesto de fórmula 1 con tricloroacetnitrilo. En otras realizaciones más, la base es acetato de potasio. En otra realización más, el disolvente es un alcohol. En otras realizaciones, el disolvente es alcohol isopropílico.

20

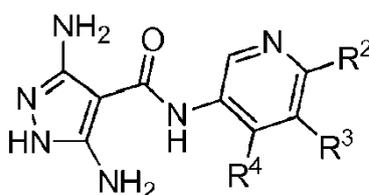
Una realización de la presente invención comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-A:



I-A

25

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 9:



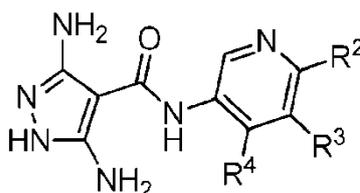
9

30

en condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirimidina, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen aquí.

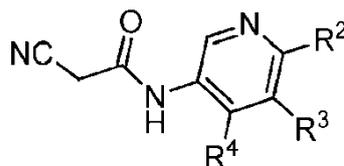
- 5 En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirimidina comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 con una especie 1,3-dielectrofílica en presencia de un disolvente. En otra realización, la especie 1,3-dielectrofílica se selecciona entre 1,3-dialdehído o 3-(dialquilamino)-prop-2-enal. En otras formas de realización más, el disolvente se selecciona de DMF o DMSO en agua. En otras realizaciones, la especie 1,3-dielectrofílica se genera *in situ* a partir de una especie 1,3-dielectrofílica protegida. En otra realización, la especie 1,3-dielectrofílica se genera a partir de un cetral en presencia de un ácido sulfónico. En otra realización más, el ácido sulfónico es PTSA.

Otra realización de la presente invención comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 9:



9

- 15 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 8:

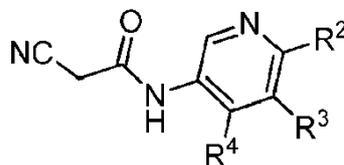


8

- 20 en condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirazol.

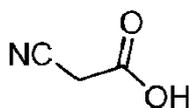
- En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirazol comprenden 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 8 con una base, en presencia de un disolvente, para generar el anión del compuesto de fórmula 1; 2) hacer reaccionar el anión con tricloroacetronitrilo; y 3) hacer reaccionar el producto a partir de 2) con hidrazina o hidrato de hidrazina en presencia de un disolvente aprótico. En otra realización, el disolvente aprótico es NMP o DMF. En algunas realizaciones, la base se selecciona entre acetato de sodio o acetato de potasio.

- 30 Aun otra realización comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 8:



8

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 7:



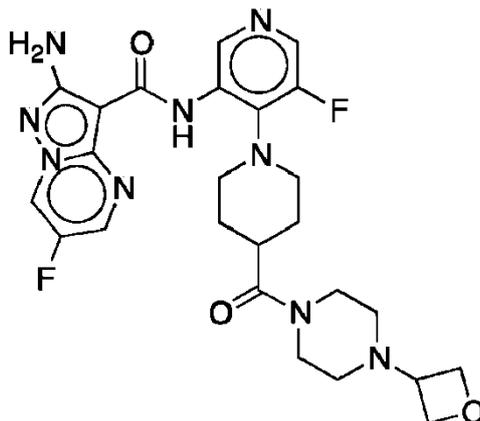
7

- 35

bajo condiciones adecuadas para formar un enlace amida.

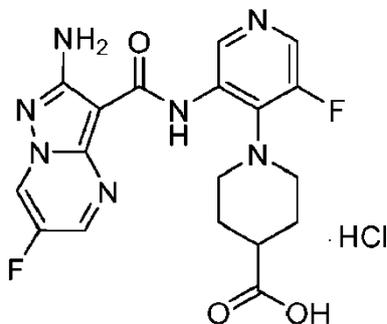
5 En algunos ejemplos, las condiciones adecuadas para formar el enlace amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con una 3-aminopiridina sustituida con un agente de acoplamiento de amida en presencia de un disolvente aprótico y una base orgánica. En otros ejemplos, el disolvente aprótico se selecciona de NMP o DMF. En otra realización, la base orgánica es una amina alifática. En aún otras realizaciones, la base orgánica se selecciona independientemente de trietilamina o DIPEA. En otra realización más, el agente de acoplamiento de amida se selecciona independientemente de TBTU o TCTU.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-G-32:



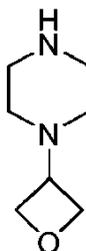
**I-G-32**

que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 30:



15 con un compuesto de fórmula 25:

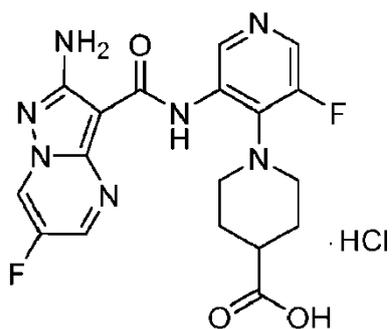
**30**



**25**

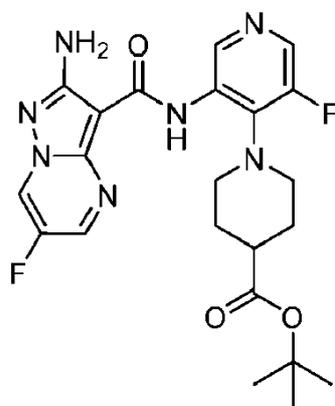
20 bajo condiciones adecuadas para formar un enlace amida.

Todavía otras realizaciones de la presente invención comprenden proporcionar un proceso para preparar el compuesto de fórmula 30:



**30**

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 28:

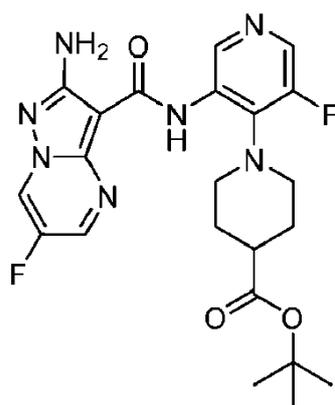


**28**

5

en condiciones de desprotección adecuadas para formar el ácido carboxílico.

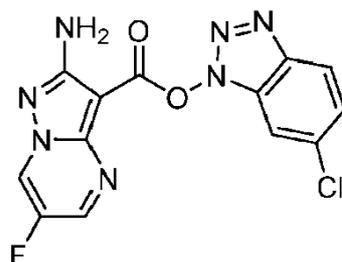
Otra realización proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula 28:



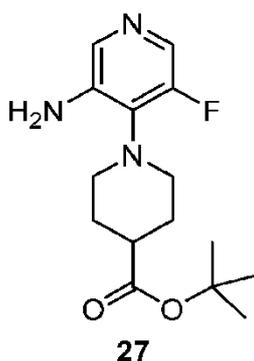
**28**

10

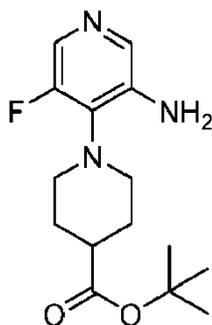
haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 6a\*:

**6a\***

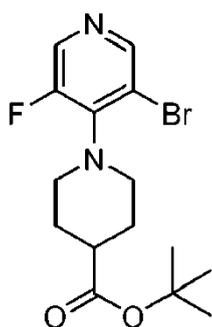
con un compuesto de fórmula 27:

**27**

- 5           bajo condiciones adecuadas para formar un enlace amida.
- 10       En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas para formar el enlace amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 30 con el compuesto de fórmula 25 en presencia de un asociado de acoplamiento de amida, un disolvente aprótico y una base. En otras realizaciones, el disolvente aprótico se selecciona independientemente de NMP, DMF o tetrahidrofurano. En otras formas de realización más, el disolvente aprótico es tetrahidrofurano. En otra realización, la base es una amina alifática. En otra realización más, la base es DIPEA. En algunas realizaciones, el asociado de acoplamiento de amida se selecciona independientemente de TBTU o TCTU. En una o más realizaciones, el asociado de acoplamiento de amida es TCTU.
- 15       En otras realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 28 con un ácido en presencia de un disolvente. En algunas realizaciones, el ácido es HCl. En otra realización, el disolvente es 1,4-dioxano.
- 20       En aún otra realización, las condiciones adecuadas para formar el enlace amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6a\* con el compuesto de fórmula 27 en un disolvente aprótico bajo calor. En aún otras realizaciones, el disolvente aprótico se selecciona independientemente de NMP, piridina o DMF. En otra realización, el disolvente aprótico es piridina. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de al menos 80°C.
- 25       Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de fórmula 27:

**27**

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 26

**26**

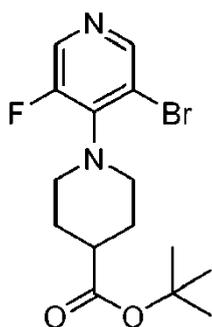
5

bajo condiciones adecuadas para formar una amina.

10

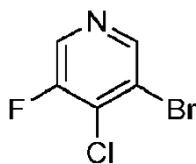
En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas para formar una amina comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 27 en condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig, conocidas por los expertos en la técnica.

Todavía otra realización proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula 26:

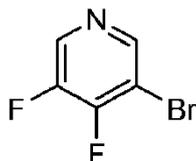
**26**

15

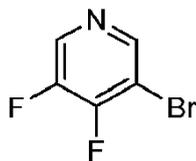
por 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 18:

**18**

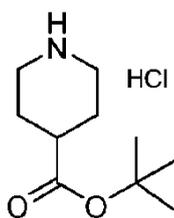
en condiciones de intercambio de halógeno adecuadas para generar el compuesto de fórmula 32

**32**

5 y 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 32:

**32**

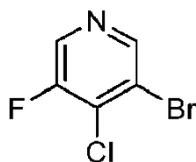
con un compuesto de fórmula 22:

**22**

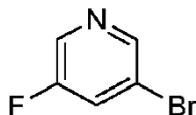
10 bajo condiciones de desplazamiento adecuadas.

15 En algunas realizaciones, las condiciones de intercambio de halógeno adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 18 con fluoruro de potasio en presencia de un disolvente aprótico y un catalizador de transferencia de fase. En otras realizaciones, el disolvente aprótico se selecciona independientemente de DMSO, DMF o sulfolano. En aún otras realizaciones, el catalizador de transferencia de fase es  $\text{Me}_4\text{NCl}$ . En aún otras realizaciones, las condiciones de desplazamiento adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 32 con un compuesto de fórmula 22 en presencia de una base. En otra realización, la base es una amina alifática. En algunas realizaciones, la amina alifática es DIPEA.

20 Otras realizaciones de la presente invención proporcionan un proceso para preparar un compuesto de fórmula 18:

**18**

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 31:



**31**

en condiciones de halogenación adecuadas.

5 En algunas realizaciones, las condiciones de halogenación adecuadas comprenden 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 31 con una base para generar un anión; y 2) hacer reaccionar el anión con un agente de cloración. En otra realización más, la base es LDA. En otra realización, el agente de cloración es 1,1,1,2,2,2-hexacloroetano.

10 Para los fines de esta solicitud, se entenderá que los términos realización, ejemplo y aspecto se usan indistintamente.

15 Para los fines de esta solicitud, se entenderá que cuando dos apariciones de  $J^Q$ , junto con  $Q^1$ , forman un sistema de anillo con puente, las dos apariciones de  $J^Q$  están unidas a átomos separados de  $Q^1$ . Además, cuando dos instancias de  $J^R$ , junto con  $Q^2$ , forman un sistema de anillo con puente, las dos apariciones de  $J^R$  se unen a átomos separados de  $Q^2$ . Además, cuando dos apariciones de  $J^T$ , junto con  $Q^3$ , forman un sistema de anillo puenteado, las dos apariciones de  $J^T$  se unen a átomos separados de  $Q^3$ . Además, cuando dos apariciones de  $J^W$ , junto con W, forman un sistema de anillo con puente, las dos apariciones de  $J^W$  se unen a átomos separados de W. Finalmente, cuando dos apariciones de  $J^G$ , junto con el anillo D, forman un sistema de anillo con puente, las dos apariciones de  $J^G$  están unidas a átomos separados del anillo D.

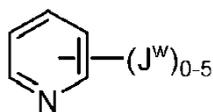
Los expertos en la técnica entenderán que la flecha en  $\rightarrow O$  representa un enlace dativo.

25 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general en este documento, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies descritas en este documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

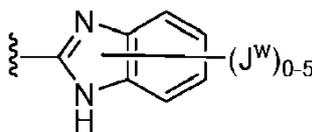
30 Como se describe en este documento, un rango de números especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1 a 4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

35 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran generalmente en este documento, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

40 A menos que se indique lo contrario, un sustituyente conectado mediante un enlace dibujado desde centro de un anillo significa que el sustituyente puede estar unido a cualquier posición en el anillo. En el ejemplo i a continuación, por ejemplo,  $J^W$  se puede unir a cualquier posición en el anillo de piridilo. Para los anillos bicíclicos, un enlace dibujado a través de ambos anillos indica que el sustituyente se puede unir desde cualquier posición del anillo bicíclico. En el ejemplo ii a continuación, por ejemplo,  $J^W$  se puede unir al anillo de 5 miembros (en el átomo de nitrógeno, por ejemplo) y al anillo de 6 miembros.



i



ii

El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "enlace dativo", como se usa en el presente documento, se define como el enlace de coordinación formado en la interacción entre especies moleculares, una de las cuales sirve como donante y la otra como un aceptor del par de electrones que se compartirá en el complejo formado.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida de cadena lineal (ramificada o no ramificada), cíclica, completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación que tiene un único punto de unión al resto de la molécula.

A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alquenoilo o alquiniilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. Ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y tert-butilo. Los grupos alifáticos también pueden ser cíclicos o tener una combinación de grupos lineales o ramificados y cíclicos. Ejemplos de dichos tipos de grupos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-ciclohexilo.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo") se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico o un hidrocarburo C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalquenoilo. Ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ciclohexilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, 2-tetrahydrofuranilo, 3-tetrahydrofuranilo, 2-tetrahydrotiofenilo, 3-tetrahydrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Los grupos cíclicos (por ejemplo, cicloalifáticos y heterociclos) pueden fusionarse linealmente, formar puentes o ser espirocíclicos.

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

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que una unidad estructural tiene una o más unidades de insaturación. Como será conocido por un experto en la técnica, los grupos insaturados pueden ser

parcialmente insaturados o completamente insaturados. Ejemplos de grupos parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación, buteno, ciclohexeno y tetrahidropiridina. Los grupos completamente insaturados pueden ser aromáticos, anti-aromáticos o no aromáticos. Ejemplos de grupos completamente insaturados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, ciclooctatetraeno, piridilo, tienilo y 1-metilpiridin-2(1H)-ona.

5 El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

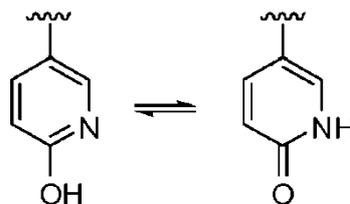
10 Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalifático", y "haloalcoxi" significan alquilo, alqueno o alcoxi, según el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como -CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

15 El término "arilo" usado solo o como parte de una unidad estructural mayor como en "arilalquilo", "arilalcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce anillos miembros, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo".

20 El término "heteroarilo", utilizado solo o como parte de una unidad estructural más grande como en "heteroarilalquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático". Ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

35 Se debe entender que el término "heteroarilo" incluye ciertos tipos de anillos de heteroarilo que existen en equilibrio entre dos formas diferentes. Más específicamente, por ejemplo, se entiende que especies tales como hidropiridina y piridinona (e igualmente hidroxipirimidina y pirimidinona) están abarcadas dentro de la definición de "heteroarilo".



40 El término "grupo de protección" y "grupo protector" como se usa en este documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferiblemente todas, las siguientes características: a) se agrega selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que ocurren en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) es selectivamente eliminable con buen rendimiento por reactivos que no atacan al grupo funcional desprotegido y regenerado. Como entenderá un experto en la técnica, en algunos casos, los reactivos no atacan a otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene, T.W., Wuts, P. G. en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). El término "grupo protector de nitrógeno", como se usa en este documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ejemplificadas para un grupo protector anterior, y ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares también son detallados en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G. en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

60 En algunas realizaciones, una unidad de metileno de una cadena alquímica o alifática se reemplaza opcionalmente con otro átomo o grupo. Ejemplos de tales átomos o grupos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno,

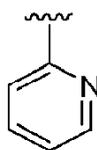
azufre,  $-C(O)-$ ,  $-C(=N-CN)-$ ,  $-C(=NR)-$ ,  $-C(=NOR)-$ ,  $-SO-$ , y  $-SO_2-$ . Estos átomos o grupos se pueden combinar para formar grupos más grandes. Ejemplos de tales grupos más grandes incluyen, pero no están limitados a,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-C(=N-CN)$ ,  $-NRCO-$ ,  $-NRC(O)O-$ ,  $-SO_2NR-$ ,  $-NRSO_2-$ ,  $-NRC(O)NR-$ ,  $-OC(O)NR-$  y  $-NRSO_2NR-$ , donde R es, por ejemplo, H o alifático  $C_{1-6}$ . Debe entenderse que estos grupos se pueden unir a las unidades de metileno de la cadena alifática a través de enlaces sencillos, dobles o triples. Un ejemplo de un reemplazo opcional (átomo de nitrógeno en este caso) que está unido a la cadena alifática a través de un doble enlace sería  $-CH_2CH=N-CH_3$ . En algunos casos, especialmente en el extremo terminal, un reemplazo opcional se puede unir al grupo alifático a través de un triple enlace. Un ejemplo de esto sería  $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ . Debe entenderse que, en esta situación, el nitrógeno terminal no está unido a otro átomo.

También debe entenderse que, el término "unidad de metileno" también puede referirse a unidades de metileno ramificadas o sustituidas. Por ejemplo, en una unidad estructural isopropilo  $[-CH(CH_3)_2]$ , un átomo de nitrógeno (por ejemplo, NR) que reemplaza a la primera "unidad de metileno" da como resultado dimetilamina  $[-N(CH_3)_2]$ . En casos como estos, un experto en la técnica entenderá que el átomo de nitrógeno no tendrá átomos adicionales unidos a él, y la "R" de "NR" estaría ausente en este caso.

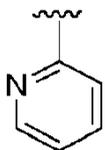
A menos que se indique lo contrario, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Reemplazos opcionales pueden ocurrir dentro de la cadena y/o en cualquier extremo de la cadena; es decir, ambos en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí dentro de una cadena, siempre que se produzca un compuesto químicamente estable. Por ejemplo, un alifático  $C^3$  puede reemplazarse opcionalmente por 2 átomos de nitrógeno para formar  $-C-N\equiv N$ . Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar por completo a todos los átomos de carbono de una cadena. Por ejemplo, un alifático  $C_3$  puede reemplazarse opcionalmente por  $-NR-$ ,  $-C(O)-$  y  $-NR-$  para formar  $-NRC(O)NR-$  (una urea).

A menos que se indique lo contrario, si el reemplazo ocurre en el extremo terminal, el átomo de reemplazo está unido a un átomo de hidrógeno en el extremo terminal. Por ejemplo, si una unidad de metileno de  $-CH_2CH_2CH_3$  se reemplaza opcionalmente por  $-O-$ , el compuesto resultante podría ser  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$  o  $-CH_2CH_2OH$ . En otro ejemplo, si una unidad de metileno de  $-CH_2CH_2CH_3$  se reemplaza opcionalmente con  $-NH-$ , el compuesto resultante podría ser  $-NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2NHCH_3$  o  $-CH_2CH_2NH_2$ . Se debe entender que, si el átomo terminal no contiene ningún electrón de valencia libre, entonces no se requiere un átomo de hidrógeno en el extremo terminal (por ejemplo,  $-CH_2CH_2CH=O$  o  $-CH_2CH_2C\equiv N$ ).

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E) están incluidos en esta invención. Como entenderá un experto en la técnica, un sustituyente puede girar libremente alrededor de cualquier enlace giratorio. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



también representa



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

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

Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la

sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

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

Los compuestos descritos en este documento pueden existir en forma libre, o, cuando sea apropiado, como sales. Aquellas sales que son farmacéuticamente aceptables son de particular interés ya que son útiles en la administración de los compuestos descritos a continuación con fines médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables son útiles en procesos de fabricación, para fines de aislamiento y purificación, y en algunos casos, para uso en la separación de formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención o productos intermedios de los mismos.

15 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance de un juicio médico sólido, adecuadas para usar en contacto con los tejidos humanos y animales inferiores sin efectos secundarios indebidos, tales como, toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionados con respecto a una relación beneficio/riesgo razonable.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento incluyen los derivados de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos.

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

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

45 Cuando el compuesto descrito en este documento contiene un grupo carboxi o un bioisómero suficientemente ácido, las sales de adición de base se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal así formada. En la práctica, el uso de la sal de adición de base puede ser más conveniente y el uso de la forma de sal equivale inherentemente al uso de la forma de ácido libre. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y  $\text{N}^+(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_4$ . Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos descritos en este documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización.

50 Las sales de adición básica incluyen sales de metales y amins farmacéuticamente aceptables. Sales metálicas adecuadas incluyen sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Las sales de sodio y potasio son usualmente preferidas. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases metálicas, que incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc y similares. Las sales de adición básica de amina adecuadas se preparan a partir de amins que se usan frecuentemente en química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroxiometil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efemina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, dicitlohexilamina y similares son ejemplos de sales de adición básica adecuadas.

Otros ácidos y bases, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos descritos en este documento y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

- 5 Se debe entender que esta invención incluye mezclas/combinaciones de diferentes sales farmacéuticamente aceptables y también mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

30 Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster farmacéuticamente aceptable, sal de un éster, u otro derivado o sal del mismo de un compuesto descrito en este documento que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito en el presente documento o un metabolito o residuo inhibidoramente activo del mismo. Derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que mejoran la administración del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación con la especie original.

35 Como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto descrito en este documento. Los profármacos pueden activarse tras dicha reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Ejemplos de profármacos contemplados en esta invención incluyen, pero sin limitación, análogos o derivados de compuestos de la invención que comprenden unidades estructurales biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos descritos en este documento que comprenden unidades estructurales -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO o -ONO<sub>2</sub>. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).

#### Abreviaturas

50 Se usan las siguientes abreviaturas:

DMSO dimetilsulfóxido

DCM diclorometano

55 ATP trifosfato de adenosina

<sup>1</sup>HMRN resonancia magnética nuclear protónica

60 HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento

LCMS cromatografía líquida-espectrometría de masas

Rt tiempo de retención

65 RT temperatura ambiente

	TEA	triethylamina
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
5	TFA	ácido trifluoroacético
	Bp	punto de ebullición
	DMF	dimetilformamida
10	PTSA	ácido p-toluenosulfónico
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
15	mCPBA	ácido metacloroperoxibenzoico
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HATU	hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
20	TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	T3P	Anhídrido propilfosfónico
25	COMU	1-[(1-(Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)oxi)-dimetilaminomorfolino]hexafluorofosfato de uronio
	TCTU	Tetrafluoroborato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi-(dimetilamino)metileno]-dimetilamonio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
30	LDA	litio diisopropilamida
	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

### 35 Usos de los compuestos

Un aspecto de esta invención proporciona compuestos que son inhibidores de la ATR quinasa y, por lo tanto, se usan para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, condición o trastorno en un sujeto o paciente en donde la ATR está implicada en la enfermedad, condición o trastorno.

40 Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal, y más específicamente a un humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano tal como una rata o un perro. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

45 Otro aspecto de esta invención proporciona compuestos que se usan en el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal. Dichas enfermedades incluyen una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa. Ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen, sin limitación, cáncer y trastornos mieloproliferativos

50 En algunas realizaciones, dichos compuestos se seleccionan del grupo que consiste en un compuesto de fórmula I-A. En otro aspecto, dichos compuestos se seleccionan del grupo que consiste en la fórmula I-B. En otro aspecto, dichos compuestos se seleccionan del grupo que consiste en la fórmula I o I-A-1. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a los siguientes cánceres. Oral: cavidad bucal, labio, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: células no pequeñas, carcinoma broncogénico (células escamosas o epidermoides, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma,

hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, vías biliares; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteochronfoma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoide osteoma y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico/Femenino: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botryoide (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; Hematológico: sangre (leucemia mielóide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno] células vellosas, trastornos linfoides; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, queratoacantoma, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, glándula tiroidea: carcinoma papilar de tiroidea, carcinoma tiroideo folicular, cáncer de tiroidea indiferenciado, carcinoma medular de tiroidea, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, cáncer de tiroidea medular familiar, feocromocitoma, paraganglioma; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón o páncreas. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer gástrico o cáncer de cerebro. En otras formas de realización más, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En otras realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de pulmón de células pequeñas. En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otra realización más, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es cáncer de pulmón no microcítico escamoso.

Por lo tanto, el término "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por cualquiera de las condiciones identificadas anteriormente. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer colorrectal, tiroideo o de mama. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de mama triple negativo.

El término "trastornos mieloproliferativos" incluye trastornos tales como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mielóide con mielofibrosis, síndrome hipereosinófilico, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad de mastocitos sistémica y trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia promielocítica aguda (LPA) y leucemia linfocítica aguda (LLA).

#### 45 Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona compuestos y composiciones que son útiles como inhibidores de la ATR quinasa.

50 Un aspecto de esta invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en este documento, y opcionalmente comprenden un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

55 El vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, dispersantes o auxiliares en suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, sólidos aglutinantes, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, por ejemplo produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otra manera de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso esté dentro del alcance de esta invención.

65 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como

5 albúmina sérica humana, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, 10 grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; 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; glicoles; tal como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones de alcohol étilico y regulador de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de revestimiento, edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presente en la composición, de acuerdo con el 15 juicio del formulador.

#### Terapias de combinación

20 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto o una composición para uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, dicho método comprende la administración conjunta o secuencial del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "en combinación" o "administración conjunta" se puede usar indistintamente para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos). El uso del término no restringe el orden en que las terapias (por ejemplo, agentes terapéuticos) se administran a un sujeto.

30 En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico adicional es un agente anticancerígeno. En otras realizaciones, dicho agente terapéutico adicional es un agente dañino para el ADN. En otras realizaciones más, dicho agente terapéutico adicional se selecciona de radioterapia, quimioterapia u otros agentes usados típicamente en combinación con radioterapia o quimioterapia, tales como radiosensibilizadores y quimiosensibilizadores. En otras realizaciones más, dicho agente terapéutico adicional es radiación ionizante.

35 Como sabrá un experto en la técnica, los radiosensibilizadores son agentes que se pueden usar en combinación con radioterapia. Los radiosensibilizadores funcionan de diferentes maneras, incluyendo, entre otros, hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la radioterapia, trabajando en sinergia con la radioterapia para proporcionar un efecto sinérgico mejorado, actuando de manera aditiva con radioterapia o protegiendo las células sanas circundantes del daño causado por radioterapia. Del mismo modo, los quimiosensibilizadores son agentes 40 que pueden usarse en combinación con la quimioterapia. Del mismo modo, los quimiosensibilizadores funcionan de diferentes maneras, incluyendo, entre otros, hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la quimioterapia, trabajando en sinergia con la quimioterapia para proporcionar un efecto sinérgico mejorado, actuando de manera aditiva a la quimioterapia o protegiendo las células sanas circundantes del daño causado por quimioterapia.

45 Ejemplos de agentes que dañan el ADN que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, agentes de platino, tales como carboplatino, nedaplatino, satraplatino y otros derivados; Inhibidores de Topo I, tales como Topotecan, irinotecan/SN38, rubitecan y otros derivados; Antimetabolitos, como la familia Folic (Metotrexato, Pemetrexed y relacionados); Antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (tioguanina, fludarabina, cladribina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5FU) y relacionados); Agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno (ciclofosfamida, melfalan, clorambucilo, mecloretamina, ifosfamida y relacionados); nitrosoureas (por ejemplo, Carmustina); Triazenos (dacarbazina, temozolomida); Alquilulfonatos (por ejemplo, Busulfan); Procarbazina y Aziridinas; Antibióticos, tales como hidroxiaurea, antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina y otros derivados); Antracenedionas (mitoxantrona y relacionados); 50 Familia Streptomyces (Bleomicina, Mitomicina C, actinomicina); y Luz ultravioleta.

Otras terapias o agentes anticáncers que pueden usarse en combinación con los agentes inventivos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en algunos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar algunos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar los efectos adversos (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluidos, entre otros, los agentes perjudiciales para el ADN enumerados en este documento, venenos fusiformes (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), 65 Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. (Bleomicina, Mitomicina C, actinomicina); y luz UV.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokine®); Aldesleucina (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Etiol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfan intravenoso (Busulfex®); busulfan oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Implante Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetin alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposomal (DanuoXome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileukin diftitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamicina PFS®); doxorubicina (Adriamicina®); Rubex®); doxorubicina (Adriamicina PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); propionato de dromostanolona (dromostanolona®); propionato de dromostanolona (masterone injection®); Solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); Epoetin alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); etopósido fosfato (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Aducil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hidrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamicina®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); Acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza nitrogenada (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); Methoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (mutamicina); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a proteína de paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine®); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodium (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromano (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfímero de sodio (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicase (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (tioguanina®); tiotepa (Tioplex®); topotecan (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); Uracil mostaza (Uracil Mustard Capsules®); valubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronato (Zometa®) y vorinostat (Zolinza®).

Para una discusión completa de las terapias actualizadas contra el cáncer, consulte, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck Manual, Decimoséptima Ed. 1999.

#### Composiciones para administración en un sujeto

Los inhibidores de ATR quinasa o sales farmacéuticas de los mismos pueden formularse en composiciones farmacéuticas para administración a animales o humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de ATR eficaz para tratar o prevenir las enfermedades o condiciones descritas en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención.

La cantidad exacta de compuesto requerida para el tratamiento variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad del trastorno, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente por tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; medicamentos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas. El término "paciente",

como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

En algunas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Ejemplos de agentes conocidos con los que se pueden combinar estas composiciones se enumeran anteriormente en la sección "Terapias combinadas" y también a lo largo de la memoria descriptiva. Algunas realizaciones proporcionan un uso simultáneo, separado o secuencial de una preparación combinada.

#### Modos de administración y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, como un aerosol oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad del trastorno que se trata. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. Alternativamente, el programa de dosificación de los compuestos de la presente invención puede variar.

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

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

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable disminuir la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra resolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte,

5 farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, patata o almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores.

15 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el(los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de 20 composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

25 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias 30 adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros auxiliares de formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el(los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

40 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o regulador necesario según se requiera. Formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto 45 a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

50 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

55 Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que 60 pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente 65

en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para los fines de la formulación.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen, entre otros, lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. Para la  
10 administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

15 Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, que incluyen enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

25 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

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

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, ajustada al pH, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica ajustada al pH, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalonio. Alternativamente, para usos  
40 oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros  
45 conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La cantidad de inhibidor de proteína quinasa que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones se deben formular de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0.01-  
50 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones. Alternativamente, se puede administrar una dosis de entre 0.01-50 mg/kg de peso corporal/dosis del inhibidor a un paciente que recibe estos compuestos.

También debe entenderse que una dosificación específica y régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de medicamentos y el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está  
60 tratando. La cantidad de inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

Administración con otro agente

Dependiendo de las condiciones particulares mediadas por la proteína quinasa por tratar o prevenir, se pueden  
65 administrar medicamentos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa condición, junto con los compuestos de esta invención.

Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, a partir del compuesto o composición que contiene el inhibidor de proteína quinasa. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con el inhibidor de proteína quinasa en una única composición.

5 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto o una composición para uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método la administración conjunta o secuencial de un compuesto de esta invención o un producto farmacéuticamente aceptable, una sal del mismo y un agente anticáncer. En algunas realizaciones, dicho agente anticáncer se selecciona de agentes de aplicación de platino, tales como Cisplatino, Oxaloplatino Carboplatino, Nedaplatino, o Satraplatino y otros derivados; Inhibidores de Topo I, tales como camptotecina, topotecan, irinotecan/SN38, rubitecan y otros derivados; Antimetabolitos, como la familia Folic (Methotrexate, Pemetrexed y relacionados); Familia de la purina (tioguanina, fludarabina, cladribina, 6-mercaptapurina y relacionados); Familia de pirimidinas (citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo y relacionados); Agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno (ciclofosfamida, melfalan, clorambucilo, mecloretamina, ifosfamida y relacionados); nitrosoureas (por ejemplo, Carmustina); Triazenos (dacarbazina, temozolomida); Alquilsulfonatos (por ejemplo, Busulfan); Procarbazina y Aziridinas; Antibióticos, como Hidroxiurea; Antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina y otros derivados); Antracenedionas (mitoxantrona y relacionados); Familia Streptomyces (Bleomicina, Mitomicina C, actinomicina) y luz ultravioleta.

20 Otra realización proporciona la administración de un compuesto de esta invención con un agente terapéutico adicional que inhibe o modula una proteína reparadora de la escisión de base. En algunas realizaciones, la proteína de reparación de escisión de bases se selecciona de UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ADN glicosilasas); APE1, APEX2 (AP endonucleasas); LIG1, LIG3 (ADN ligasas I y III); XRCC1 (accesorio LIG3); PNK, PNKP (polinucleótido quinasa y fosfatasa); PARP1, PARP2 (poli(ADP-ribosa) polimerasas); PolB, PolG (polimerasas); FEN1 (endonucleasa) o Aprataxin. En otras realizaciones, la proteína de reparación de escisión de bases se selecciona de PARP1, PARP2 o PolB. En otras realizaciones más, la proteína de reparación de escisión de bases se selecciona de PART1 o PARP2. En algunas realizaciones, el agente se selecciona de Olaparib (también conocido como AZD2281 o KU-0059436), Iniparib (también conocido como BSI-201 o SAR240550), Veliparib (también conocido como ABT-888), Rucaparib (también conocido como PF- 01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 o AZD2461.

#### Muestras biológicas

35 Como inhibidores de ATR quinasa, los compuestos y composiciones de esta invención también son útiles en muestras biológicas. Un aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de ATR quinasa en una muestra biológica, método que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto descrito en el presente documento o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra *in vitro* o *ex vivo*, que incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. El término "compuestos descritos en el presente documento" incluye compuestos de fórmula I, I-A, I-A-1 e I-B.

45 La inhibición de la actividad de ATR quinasa en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos y almacenamiento de muestras biológicas.

#### Estudio de proteínas quinasas

50 Otro aspecto de esta invención se refiere al estudio de proteínas quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales proteínas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteína quinasas. Ejemplos de tales usos incluyen, pero no se limitan a, ensayos biológicos tales como ensayos enzimáticos y ensayos basados en células.

55 La actividad de los compuestos como inhibidores de proteína quinasa se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasa o la actividad de ATPasa de la quinasa activada. Los ensayos alternos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína quinasa y pueden medirse por radiomarcación del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido, o realizando un experimento de competencia donde nuevos inhibidores se incuban con la quinasa unida a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de ATR se exponen en los ejemplos a continuación.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para modular la actividad enzimática poniendo en contacto un compuesto descrito en este documento con ATR quinasa.

65

## Compuestos o composiciones para uso en métodos de tratamiento

5 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o composición para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, condición o trastorno en donde la ATR quinasa está implicada en el estado de enfermedad. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, condición o trastorno de ATR quinasa en la que la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto o composición para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, condición o trastorno con compuestos que inhiben la actividad enzimática uniéndose a la ATR quinasa. Otro aspecto proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, condición o trastorno de quinasa inhibiendo la actividad enzimática de ATR quinasa con un inhibidor de ATR quinasa.

15 Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o composición para uso en un método para inhibir la actividad de ATR quinasa en un paciente, método que comprende administrar al paciente un compuesto descrito en el presente documento, o una composición que comprende dicho compuesto. En algunas realizaciones, dicho método se usa para tratar o prevenir una condición seleccionada de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, tales como cáncer.

20 Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratar, prevenir o disminuir la gravedad de enfermedades proliferativas o hiperproliferativas, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, dicho método se usa para tratar o prevenir el cáncer. En algunas realizaciones, dicho método se usa para tratar o prevenir un tipo de cáncer con tumores sólidos.

25 En otra realización más, dicho cáncer se selecciona de los siguientes cánceres: oral: cavidad bucal, labio, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: células no pequeñas, carcinoma broncogénico (células escamosas o epidermoides, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

30 Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma), linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, vías biliares;

40 Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosas), condromablastoma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoide osteoma y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, maligno teratoma), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botryoide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; Piel: melanoma maligno, basal carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, glándula tiroides: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, cáncer de tiroides medular familiar, feocromocitoma, paraganglioma y glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

55 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre los cánceres descritos en este documento. En algunas realizaciones, dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer gástrico o cáncer de cerebro. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón o páncreas.

60 En otras formas de realización más, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.

65

- 5 En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas y los agentes terapéuticos adicionales son cisplatino y etopósido. En otros ejemplos, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico y los agentes terapéuticos adicionales son gemcitabina y cisplatino. En otras formas de realización más, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es cáncer de pulmón no microcítico escamoso. En otra realización, el cáncer es cáncer de mama y el agente terapéutico adicional es cisplatino. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de mama triple negativo.
- 10 En ciertas realizaciones, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de dicha enfermedad.
- 15 Un aspecto proporciona un compuesto descrito en el presente documento para uso en un método para inhibir ATR en un paciente que comprende administrar dichos compuestos descritos en este documento. Otra realización proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente dicho compuesto.
- 20 Algunas realizaciones que comprenden administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente dañino para el ADN; en donde dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando; y dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicho compuesto como una forma de dosificación individual o por separado de dicho compuesto como parte de una forma de dosificación múltiple.
- 25 En algunas realizaciones, dicho agente dañino para el ADN se selecciona de radiación ionizante, neocarzinostatina radiomimética, un agente de platino, un inhibidor de Topo I, un inhibidor de Topo II, un antimetabolito, un agente de alquilación, un alquilsulfonatos, un antimetabolito o un antibiótico. En otras realizaciones, dicho agente dañino para el ADN se selecciona de radiación ionizante, un agente de platino, un inhibidor de Topo I, un inhibidor de Topo II, o un antibiótico.
- 30 Ejemplos de agentes de platino incluyen cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino, satraplatino y otros derivados. Otros agentes de platino incluyen Lobaplatino y Triplatino. Otros agentes de platino incluyen Tetranitrato, Picoplatino, Satraplatino, ProLindac y Aroplatino.
- 35 Ejemplos de inhibidor de Topo I incluyen camptotecina, topotecan, irinotecan/SN38, rubitecan y otros derivados. Otros inhibidores de Topo I incluyen Belotecan.
- Ejemplos de inhibidores de Topo II incluyen etopósido, daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, epirubicina, idarrubicina, amrubicina, pirarrubicina, valrubicina, zorrubicina y tenipósido.
- 40 Ejemplos de Antimetabolitos incluyen miembros de la familia Folic, familia de purinas (antagonistas de purina) o familia de pirimidinas (antagonistas de pirimidina). Ejemplos de la familia Folic incluyen metotrexato, pemetrexed y relacionados; ejemplos de la familia de purinas incluyen tioguanina, fludarabina, cladribina, 6-mercaptopurina y relacionados; ejemplos de la familia de pirimidinas incluyen citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo (5FU) y relacionados.
- 45 Algunos otros ejemplos específicos de antimetabolitos incluyen aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, pentostatina, cladribina, clofarabina, fludarabina, tioguanina, mercaptopurina, fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina e hidroxiurea.
- 50 Ejemplos de agentes alquilantes incluyen mostazas de nitrógeno, triazenos, alquilsulfonatos, procarbazona y aziridinas. Ejemplos de mostazas de nitrógeno incluyen ciclofosfamida, melfalan, clorambucilo y relacionados; ejemplos de nitrosoureas incluyen Carmustina; ejemplos de triazenos incluyen dacarbazina y temozolomida; ejemplos de alquilsulfonatos incluyen Busulfan.
- 55 Otros ejemplos específicos de agentes alquilantes incluyen Mecloretamina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Trofosfamida, Clorambucil, Melfalan, Prednimustina, Bendamustina, Uramustina, Estramustina, Carmustina, Lomustina, Semustina, Fotemustina, Nimustina, Ranimustina, Estreptozocina, Busulfan, Mannosulfan, Treosulfan, Carboquona, TioTEPA, Triaziquona, Trietilenemelamina, Procarbazona, Dacarbazina, Temozolomida, Altretamina, Mitobronitol, Actinomicina, Bleomicina, Mitomicina y Plicamicina.
- 60 Ejemplos de antibióticos incluyen mitomicina, hidroxiurea; Antraciclina, Antracenedionas, familia Streptomyces. Ejemplos de antraciclina incluyen doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina y otros derivados; ejemplos de antracenedionas incluyen mitoxantrona y relacionados; ejemplos de la familia Streptomyces incluyen Bleomicina, Mitomicina C y actinomicina.
- 65 En ciertas realizaciones, dicho agente de platino es cisplatino u oxaliplatino; dicho inhibidor de Topo I es camptotecina; dicho inhibidor de Topo II es etopósido; y dicho antibiótico es Mitomicina. En otras realizaciones, dicho

- 5 agente de platino se selecciona de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino o satraplatino; dicho inhibidor de Topo I se selecciona de camptotecina, topotecan, irinotecan/SN38, rubitecan; dicho inhibidor de Topo II se selecciona de Etopósido; dicho antimetabolito se selecciona de un miembro de la familia Folic, la familia de las purinas o la familia de las pirimidinas; dicho agente alquilante se selecciona de mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, triazenos, alquilsulfonatos, procarbazona o aziridinas; y dicho antibiótico se selecciona de las familias Hidroxiurea, Antraciclinas, Antracenedionas o Streptomyces.
- 10 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es radiación ionizante. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es cisplatino o carboplatino. En otras realizaciones más, el agente terapéutico adicional es etopósido. En aún otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es Temozolomida.
- 15 En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de los siguientes: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etopósido, temozolomida o radiación ionizante.
- 20 Otra realización proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en métodos para tratar cáncer de páncreas administrando dicho compuesto en combinación con otro tratamiento conocido de cáncer de páncreas. Un aspecto de la invención incluye administrar un compuesto descrito en este documento en combinación con gemcitabina. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas comprende una de las siguientes líneas celulares: PSN-1, MiaPaCa-2 o Panc-1. De acuerdo con otro aspecto, el cáncer comprende una de las siguientes líneas tumorales primarias: Panc-M o MRC5.
- 25 Otro aspecto de la invención incluye administrar un compuesto descrito en este documento en combinación con radioterapia. Todavía otro aspecto proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en un método para suprimir el punto de control G2/M inducido por radiación administrando dicho compuesto en combinación con tratamiento de radiación.
- 30 Otro aspecto proporciona un compuesto descrito en este documento para su uso en un método para tratar el cáncer de páncreas administrando a las células de cáncer de páncreas dicho compuesto en combinación con una o más terapias contra el cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto se combina con quimiorradiación, quimioterapia y/o radioterapia. Como entenderá un experto en la técnica, la quimiorradiación se refiere a un régimen de tratamiento que incluye tanto quimioterapia (tal como gemcitabina) como radiación. En algunas realizaciones, la quimioterapia es gemcitabina.
- 35 Otro aspecto más proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en un método para aumentar la sensibilidad de las células de cáncer de páncreas a una terapia contra el cáncer seleccionada de gemcitabina o terapia de radiación administrando dicho compuesto en combinación con la terapia contra el cáncer.
- 40 En algunas realizaciones, la terapia contra el cáncer es gemcitabina. En otras realizaciones, la terapia contra el cáncer es radioterapia. En otra realización más, la terapia contra el cáncer es quimiorradiación.
- 45 Otro aspecto proporciona un compuesto descrito en este documento para usar en un método para inhibir la fosforilación de Chk1 (Ser 345) en una célula de cáncer de páncreas que comprende administrar dicho compuesto después del tratamiento con gemcitabina (100 nM) y/o radiación (6 Gy) para una célula de cáncer de páncreas.
- 50 Otro aspecto proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en un método de radiosensibilizar células tumorales hipnóticas PSN-1, MiaPaCa-2 o PancM mediante la administración de dicho compuesto a la célula tumoral en combinación con radioterapia.
- 55 Otro aspecto más proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en un método de sensibilización de células tumorales PSN-1, MiaPaCa-2 o PancM hipóxicas mediante la administración de dicho compuesto a la célula tumoral en combinación con gemcitabina.
- 60 Otro aspecto proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en un método de sensibilización de células tumorales PSN-1 y MiaPaCa-2 a quimiorradiación administrando dicho compuesto a las células tumorales en combinación con quimiorradiación.
- 65 Otro aspecto proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en un método para alterar los puntos de control del ciclo celular inducidos por daño administrando dicho compuesto en combinación con terapia de radiación a una célula de cáncer de páncreas.
- Otro aspecto proporciona un compuesto descrito en este documento para usar en un método para inhibir la reparación del daño del ADN mediante recombinación homóloga en una célula de cáncer de páncreas administrando dicho compuesto en combinación con uno o más de los siguientes tratamientos: quimiorradiación, quimioterapia y radiación terapia.

En algunas realizaciones, la quimioterapia es gemcitabina.

Otro aspecto proporciona un compuesto descrito en este documento para su uso en un método para inhibir la reparación del daño en el ADN mediante recombinación homóloga en una célula de cáncer de páncreas administrando dicho compuesto en combinación con gemcitabina y terapia de radiación.

En algunas realizaciones, las células de cáncer de páncreas se derivan de una línea celular pancreática seleccionada de PSN-1, MiaPaCa-2 o Panc-1.

En otras realizaciones, las células de cáncer de páncreas están en un paciente con cáncer.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en un método para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas que comprende administrar a un paciente dicho compuesto en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos adicionales: cisplatino o carboplatino, etopósido y radiación ionizante. Algunas realizaciones comprenden administrar a un paciente un compuesto descrito en este documento en combinación con cisplatino o carboplatino, etopósido y radiación ionizante. En algunas realizaciones, la combinación es cisplatino, etopósido y radiación ionizante. En otras realizaciones, la combinación es carboplatino, etopósido y radiación ionizante.

Otra realización proporciona un compuesto o una composición descrita en este documento para uso en un método para promover la muerte celular en células cancerosas que comprende administrar a un paciente dicho compuesto, o una composición que comprende dicho compuesto.

Todavía otra realización proporciona un compuesto o una composición descrita en este documento para uso en un método para prevenir la reparación celular del daño del ADN en células cancerosas que comprende administrar a un paciente dicho compuesto, o una composición que comprende dicho compuesto. Todavía otra realización proporciona un compuesto o una composición descrita en este documento para uso en un método para prevenir la reparación celular provocada por daño en el ADN en células cancerosas que comprende administrar a un paciente dicho compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otra realización proporciona un compuesto o una composición descrita en este documento para uso en un método de sensibilizar células a agentes que dañan el ADN que comprende administrar a un paciente dicho compuesto, o una composición que comprende dicho compuesto.

En algunas realizaciones, el método se usa en una célula cancerosa que tiene defectos en la cascada de señalización ATM. En algunas realizaciones, dicho defecto es expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1. En otras realizaciones, dicho defecto es expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. De acuerdo con otra realización, el método se usa en un cáncer, célula cancerosa o célula que expresa oncogenes que dañan el ADN.

En otra realización, la célula es una célula cancerosa que expresa oncogenes que dañan el ADN. En algunas realizaciones, dicha célula cancerosa ha alterado la expresión o actividad de uno o más de los siguientes: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Ciclina E, Ciclina A y Rb.

De acuerdo con otra realización, el método se usa en un cáncer, célula cancerosa o célula que tiene un defecto en una proteína implicada en la reparación de escisión de bases (proteína de reparación de escisión de bases). Existen muchos métodos conocidos en la técnica para determinar si un tumor tiene un defecto en la reparación de la escisión de la base. Por ejemplo, la secuenciación del ADN genómico o de los productos de ARNm de cada gen de reparación de escisión de bases (por ejemplo, UNG, PARP1 o LIG1) puede realizarse en una muestra del tumor para establecer si se espera que las mutaciones que modulan la función o expresión del producto génico están presentes (Wang et al., *Cancer Research* 52: 4824 (1992)). Además de la inactivación mutacional, las células tumorales pueden modular un gen de reparación del ADN hipermetilando su región promotora, lo que conduce a una expresión génica reducida. Esto se evalúa más comúnmente usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) metilación específica para cuantificar los niveles de metilación en los promotores de los genes de reparación de escisión de bases de interés. El análisis de la metilación del promotor del gen de reparación de escisión de bases está disponible comercialmente ([http://www.sabiosciences.com/dna\\_metilation\\_product/HTML/MEAH-421A.html](http://www.sabiosciences.com/dna_metilation_product/HTML/MEAH-421A.html)).

Finalmente, los niveles de expresión de los genes de reparación de escisión de bases pueden evaluarse cuantificando directamente los niveles del ARNm y productos proteicos de cada gen usando técnicas estándar tales como reacción en cadena de la polimerasa acoplada a transcriptasa inversa cuantitativa (RT-PCR) e inmunohistoquímica (IHC). respectivamente (Shinmura et al., *Carcinogenesis* 25: 2311 (2004); Shinmura et al., *Journal of Pathology* 225: 414 (2011)).

En algunas realizaciones, la proteína reparadora de la escisión de bases es UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ADN glicosilasas); APE1, APEX2 (AP endonucleasas); LIG1, LIG3 (ADN

ligasas I y III); XRCC1 (accesorio LIG3); PNK, PNKP (polinucleótido quinasa y fosfatasa); PARP1, PARP2 (poli(ADP-ribosa) polimerasas); PolB, PolG (polimerasas); FEN1 (endonucleasa) o Aprataxin.

5 En algunas realizaciones, la proteína de reparación de escisión de bases es PARP1, PARP2 o PolB. En otras realizaciones, la proteína de reparación de escisión de bases es PARP1 o PARP2.

10 Los métodos descritos anteriormente (secuencia de gen, metilación de promotor y expresión de ARNm) también se pueden usar para caracterizar el estado (por ejemplo, expresión o mutación) de otros genes o proteínas de oncogenes interesantes, tales como ADN, expresados por un tumor o defectos en la cascada de señalización ATM de una célula.

Otra realización más proporciona un compuesto descrito en este documento para uso como un radioensibilizador o un quimiosensibilizador.

15 Otra realización más proporciona un compuesto de fórmula I para uso como un agente único (monoterapia) para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I se usan en el tratamiento de pacientes que tienen cáncer con un defecto de respuesta al daño del ADN (DDR). En otras realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX.

20 Compuestos y composiciones para su uso

Una realización proporciona un compuesto o composición como se describe en este documento para uso como un radioensibilizador o un quimiosensibilizador. Otra realización proporciona un compuesto o composición como se describe en este documento para uso como un agente único (monoterapia) para uso en el tratamiento del cáncer.

25 Otra realización proporciona un compuesto o composición como se describe en este documento para uso en el tratamiento de pacientes que tienen cáncer con un defecto de respuesta al daño del ADN (DDR). En algunas realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. En otras realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1.

30 Otra realización proporciona compuestos o composiciones descritos en este documento para su uso en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se combina adicionalmente con un agente terapéutico adicional descrito en este documento. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se combina adicionalmente con un agente dañino para el ADN descrito en este documento.

35 En algunas realizaciones, el cáncer tiene un defecto en una ruta descrita en este documento

Fabricación de medicamentos

40 Una realización proporciona el uso de un compuesto o composición descrito en este documento para la fabricación de un medicamento para uso como un radiosensibilizador o un quimiosensibilizador. Otra realización proporciona el uso de un compuesto o composición descrito en este documento para la fabricación de un medicamento para la fabricación de un medicamento para uso como agente único (monoterapia) para tratar el cáncer.

45 Otra realización más proporciona el uso de un compuesto o composición descrito en este documento para la fabricación de un medicamento para la fabricación de un medicamento para tratar pacientes que tienen cáncer con un defecto de respuesta al daño del ADN (DDR).

50 En algunas realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. En otras realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1.

55 Otra realización proporciona el uso de un compuesto o composición descrito en este documento para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se combina con un agente terapéutico adicional, tal como un agente dañino para el ADN, descrito en este documento. En otra realización, el cáncer tiene un defecto en una ruta descrita aquí.

Materiales y métodos experimentales

60 Todos los disolventes y reactivos disponibles comercialmente se usaron tal como se recibieron. Las reacciones en microondas se llevaron a cabo usando un microondas CEM Discovery. La cromatografía instantánea, por ejemplo, se llevó a cabo en un sistema ISCO® Combiflash<sup>R</sup> Companion™ eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc/éter de petróleo. Otros métodos conocidos en la técnica también se utilizaron para realizar cromatografía instantánea. Las muestras se aplicaron preabsorbidas sobre sílice. Donde se indica, la cromatografía de fluido supercrítico (SFC) se realizó en una máquina Berger Minigram SFC. Todos los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron

65

usando un instrumento Bruker Avance III 500 a 500 MHz. Las muestras de MS se analizaron en un espectrómetro de masas Waters SQD con ionización por electroaspersión que funcionaba en modo de iones positivos y negativos. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando cromatografía. Todos los productos finales tenían una pureza  $\geq 95\%$ , a menos que se especifique lo contrario en los detalles experimentales. La pureza por HPLC se midió en un sistema Waters Acquity UPLC con un instrumento Waters SQD MS equipado con una columna Waters UPLC BEH C8 de 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 50 mm y una columna de protección Vanguard BEH C8 de 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 5 mm.

Como se usa en este documento, el término "Rt(min)" se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique lo contrario, los métodos de HPLC utilizados para obtener los tiempos de retención informados son los que se describen a continuación:

#### Método A de HPLC

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS;

Columna: Waters UPLC BEH C8 de 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 50 mm con columna de protección Vanguard BEH C8 de 1.7  $\mu\text{m}$ , de 2.1 x 5 mm;

Temperatura de la columna: 45°C;

Fase A móvil: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo 95:5, pH 9;

Fase móvil B: acetonitrilo;

Detección: 210-400 nm

Gradiente: inicial: 2% B, 0-1.15 min: 2% B a 98% B, 1.15-1.35 min: mantener a 98% B, 1.35-1.40 min: 98% B a 2% B, 1.40-1.50 min: mantener a 2% B;

Rata de flujo: 1.0 mL/minuto;

#### Método B de HPLC

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS;

Columna: Waters UPLC BEH C8 de 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 50 mm con columna de protección Vanguard BEH C8 de 1.7  $\mu\text{m}$ , de 2.1 x 5 mm;

Temperatura de la columna: 45°C;

Fase A móvil: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo 95:5, pH 9;

Fase móvil B: acetonitrilo;

Detección: 210-400 nm

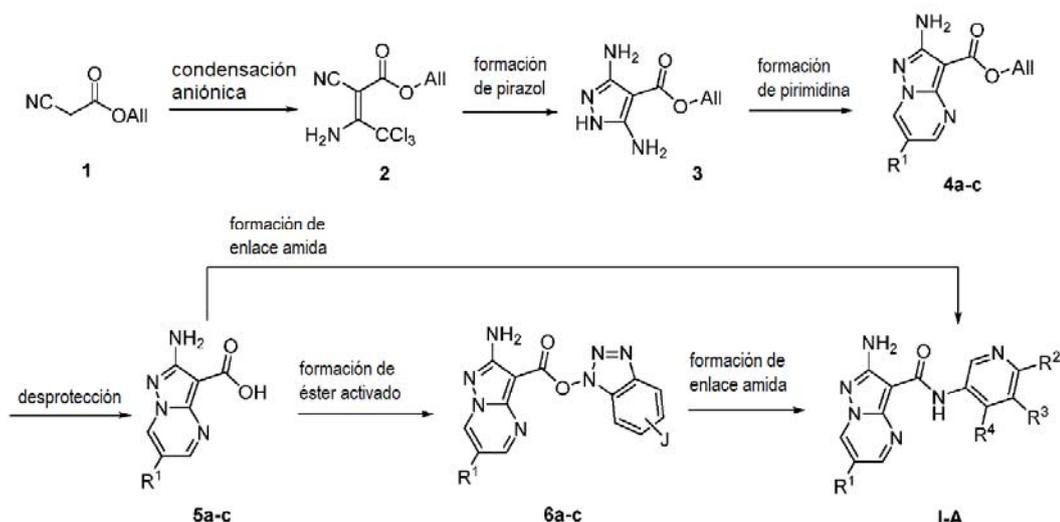
Gradiente: 0-0.40 min: 2% B, 0.40-4.85 min: 2% B a 98% B, 4.85-4.90 min: 98% B a 2% B, 4.90-5.00 min: mantener a 2% B;

Velocidad de flujo: 0.6 mL/minuto;

#### Ejemplos y esquemas

Los compuestos de la divulgación se pueden preparar a la luz de la especificación usando etapas conocidas en general por los expertos en la técnica. Esos compuestos se pueden analizar mediante métodos conocidos, que incluyen, pero no se limitan a, LCMS (espectrometría de masas por cromatografía líquida) y RMN (resonancia magnética nuclear). Los siguientes esquemas genéricos y ejemplos ilustran cómo preparar los compuestos de la presente descripción. Los ejemplos tienen solo fines de ilustración y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención de ninguna manera.

Se entenderá que cuando existe una incoherencia entre la estructura química y el nombre correspondiente proporcionado aquí, prevalecerá la estructura química.

**Esquema 1: enfoque general para la preparación de compuestos I-A**

Los compuestos de esta invención se pueden sintetizar de acuerdo con métodos similares al ilustrado en el Esquema 1.

5

El anión del cianoacetato de alilo 1 comercialmente disponible puede reaccionar con tricloroacetoniitrilo para proporcionar el intermedio 2. En la etapa de condensación aniónica, el anión del cianoacetato de alilo 1 comercialmente disponible se puede generar con una base tal como acetato de potasio en un disolvente apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico). El anión reacciona con el tricloroacetoniitrilo a temperatura ambiente (se proporcionan detalles específicos en la Preparación 1, Etapa 1 a continuación).

10

El Intermedio 2 luego reacciona con hidrazina para formar el diaminopirazol 3. En la etapa de formación de pirazol, el intermedio 2 se hace reaccionar con hidrazina (o su hidrato) en un disolvente aprótico, tal como DMF, para proporcionar el diaminopirazol 3. La reacción ocurre en condiciones básicas (por ejemplo, en presencia de acetato de potasio o AcONa) con calentamiento (por ejemplo, 110°C) para garantizar la ciclización completa (se proporcionan detalles específicos en la Preparación 1, Etapa 2 a continuación).

15

El Intermedio 3 puede condensarse adicionalmente con un asociado de acoplamiento dieléctrico para formar la pirimidina 4a-c. En la etapa de formación de pirimidina, el intermedio 3 reacciona con una especie 1,3-dielectrofilica (por ejemplo, un 1,3-dialdehído o un 3-(dialquilamino)-prop-2-enal) en diversos tipos de disolventes (por ejemplo, DMF) o DMSO/agua) para proporcionar los núcleos bicíclicos 4a-c. Cuando uno o dos de los centros electrofílicos están protegidos/enmascarados (por ejemplo, aldehído enmascarado como cetal), se requiere la introducción de un ácido sulfónico (por ejemplo, PTSA) para liberar el grupo funcional reactivo (los detalles específicos se dan en la Preparación 4, Etapa 1 a continuación).

20

25

La desprotección, por ejemplo, por hidrólisis, del éster alílico conduce a los ácidos carboxílicos 5a-c. En la etapa de desprotección, el compuesto 4a-c se somete a condiciones hidrolíticas que son conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de 4a-c con fenilsilano o 4-metilbencenosulfonato en presencia de una cantidad catalítica de paladio (por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) conduce a la formación del correspondiente ácido carboxílico 5a-c. Alternativamente, los compuestos 4a-c podrían tratarse con álcali acuoso (por ejemplo, NaOH, KOH) para producir ácidos 5a-c (los detalles específicos se dan en la Preparación 4, Etapa 2 a continuación).

30

En la etapa de formación de éster activado, los ácidos carboxílicos 5a-c se hacen reaccionar con agentes de acoplamiento de amida conocidos por los expertos en la técnica. Cuando el agente de acoplamiento se elige apropiadamente, las reacciones pueden proceder rápidamente (~1 h) a temperatura ambiente en presencia de una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, DIPEA) para proporcionar los ésteres activados 6a-c. Por ejemplo, cuando se usan los agentes de acoplamiento de amida TBTU [J=H] o TCTU [J=Cl], los compuestos 6a-c se obtienen fácilmente por filtración de la mezcla de reacción (se dan detalles específicos en la Preparación 4, Etapa 3 a continuación).

35

40

Generalmente se prefiere la formación de los ésteres activados 6a-c antes de la formación del enlace amida para preparar I-A, aunque también es posible una conversión directa de 5a-c en los compuestos de fórmula I-A de esta

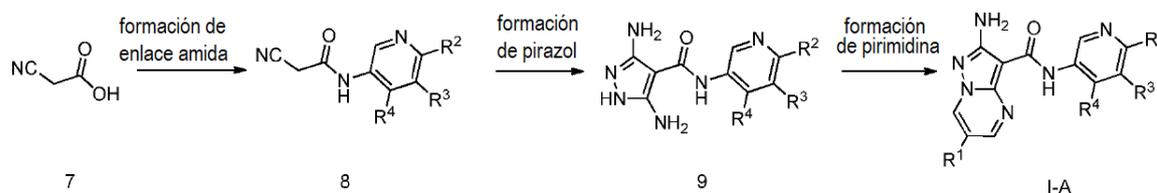
invención. También se pueden utilizar ésteres activados alternativos (aislados o formados *in situ*) y serán conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, usando TBTU, TCTU, HATU, T3P, agentes de acoplamiento COMU).

5 En la etapa de formación de enlace amida, los ésteres activados 6a-c pueden reaccionar con una 3-aminopiridina sustituida para proporcionar compuestos de fórmula I-A de esta invención. Las condiciones de reacción para el acoplamiento de amida generalmente están en un disolvente aprótico (por ejemplo, NMP, piridina, DMF, etc.) con calentamiento (por ejemplo,  $\geq 90^\circ\text{C}$ ) (se proporcionan detalles específicos en el Ejemplo 1 a continuación). La 3-aminopiridina puede funcionalizarse adicionalmente después de la formación del enlace amida.

10 Alternativamente, los dos pasos descritos anteriormente se pueden combinar: los ácidos carboxílicos 5a-c se pueden usar como puntos de partida para la formación del enlace amida, generando los ésteres activados *in situ*, usando los mismos agentes de acoplamiento de amida que los descritos anteriormente. Los compuestos I-A de esta invención se aíslan de una manera similar a la descrita anteriormente (se proporcionan detalles específicos en el Ejemplo 3a a continuación).

15 Los compuestos de fórmula I, I-A-1 e I-B también se pueden preparar usando métodos similares.

### Esquema 2: enfoque alternativo para la preparación de compuestos I-A



20 Alternativamente, los compuestos de la presente descripción se pueden preparar de acuerdo con métodos similares al ilustrado en el Esquema 2.

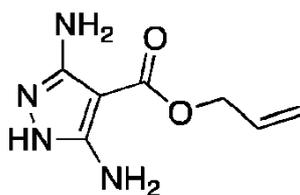
25 La amida 8 puede prepararse fácilmente a partir del ácido cianoacético 7 comercialmente disponible. En la etapa de formación del enlace amida, el ácido cianoacético 7 puede reaccionar con una 3-aminopiridina sustituida para proporcionar los compuestos 8 de esta invención. Las condiciones de reacción para el acoplamiento de amida generalmente están en un disolvente aprótico (por ejemplo, DCM, NMP, DMF, etc.), en presencia de una base orgánica, tal como una amina alifática (por ejemplo, trietilamina o DIPEA) y un agente de acoplamiento de amida conocido por los expertos en la técnica: por ejemplo, EDCI, TBTU, COMU, T3P, etc. (se proporcionan detalles específicos en el Ejemplo 3e, Etapa 1 a continuación).

30 En la etapa de formación de pirazol, el anión de cianoamida 8 puede generarse con una base (tal como acetato de potasio o sodio) en un disolvente apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol). El anión reacciona luego con el tricloroacetronitrilo a temperatura ambiente (se proporcionan detalles específicos en el Ejemplo 3e, Etapa 2 a continuación). El sólido resultante, que se puede recoger por filtración, se hace reaccionar luego con hidrazina (o su hidrato) en un disolvente aprótico, como DMF o NMP, para proporcionar el diaminopirazol 9, este último se condensa adicionalmente con un asociado de acoplamiento dieléctrico para formar la porción de pirimidina de los compuestos de fórmula I-A de esta invención.

35 En la etapa de formación de pirimidina, el intermedio 9 se hace reaccionar con una especie 1,3-dielectrofilica (por ejemplo, un 1,3-dialdehído o un 3-(dialquilamino)-prop-2-enal) en diversos tipos de disolventes (por ejemplo, iPrOH/agua, DMF o DMSO/agua) para proporcionar los productos deseados I-A. Cuando uno o dos de los centros electrofílicos están protegidos/enmascarados (por ejemplo, aldehído enmascarado como un cetral), se requiere la introducción de un ácido sulfónico (por ejemplo, PTSA) para liberar el grupo funcional reactivo. (los detalles específicos se dan en el Ejemplo 3e, Etapa 3 a continuación).

40 Los compuestos de fórmula I, I-A-1 e I-B también se pueden preparar usando métodos similares.

Preparación 1: 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilato de alilo



## 3

Etapa 1: 3-amino-4,4,4-tricloro-2-ciano-but-2-enoato de alilo 2

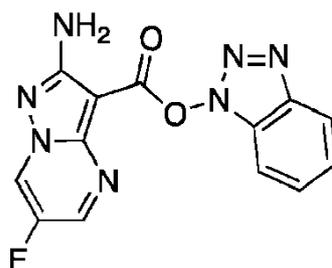
- 5 A una solución de KOAc (589.4 g, 6.006 moles) en isopropanol (3 L) se añadió cianoacetato de alilo (429.4 g, 403.2 mL, 3.432 mol) y la mezcla de reacción se enfrió a 5°C. Se añadió tricloroacetoniitrilo (495.5 g, 3.432 mol) en porciones de 50 mL, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 20°C y se agitó durante 3 h. Se añadió agua (~4 L) para disolver los materiales inorgánicos y precipitar el producto deseado. La mezcla se agitó durante 20 minutos y el sólido se aisló por filtración a vacío. Este sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 0.5 L) y se secó en un horno de vacío durante la noche a 40°C para proporcionar 3-amino-4,4,4-tricloro-2-ciano-but-2-enoato de alilo como un polvo blanquecino (787 g, 85%).

Etapa 2: 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilato de alilo 3

- 15 A una suspensión de 3-amino-4,4,4-tricloro-2-ciano-but-2-enoato de alilo 2 (619 g, 2.297 mol) y KOAc (676.3 g, 6.891 mol) en DMF (2.476 L) a 0°C se añadió lentamente hidrato de hidrazina (172.5 g, 167.6 mL, 3.446 mol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 h, en cuya etapa <sup>1</sup>H RMN muestra el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción luego se calentó durante una noche a 110°C antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 48 h. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para eliminar el sólido precipitado y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un líquido espeso. Se añadió DCM (aproximadamente 2 L) y la mezcla se filtró de nuevo para eliminar los sólidos adicionales que habían precipitado. El filtrado se purificó a través de un tapón de gel de sílice de 1 kg (gradiente de DCM/MeOH como eluyente), y el disolvente se eliminó para proporcionar un sólido naranja que se suspendió en acetonitrilo y se calentó a aproximadamente 70°C hasta que todo el sólido entró en solución, en cuyo punto la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego a 2°C. El precipitado que se formó se aisló por filtración a vacío, se lavó con MeCN enfriado (~50 mL) y se secó a masa constante en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino (171,2 g, 41%).

Preparación 2a: 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo

30



## 6a

Etapa 1: 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de alilo 4a

- 35 A una suspensión de 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilato de alilo 3 (42.72 g, 234.5 mmol) en DMSO (270.8 mL)/agua (270.8 mL), se añadió hidrato de p-TsOH (46.72 g, 245.6 mmol) y 3-(diisopropilamino)-2-fluoro-prop-2-enal (descrito en Tetrahedron Letters, 33(3), 357-60; 1992) (38.69 g, 223.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h, tiempo durante el cual un sólido precipitó lentamente fuera de la solución. La suspensión naranja se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo 4a como un sólido de arena (45.05 g, 85% de rendimiento).

40

## Etapa 2: ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5a

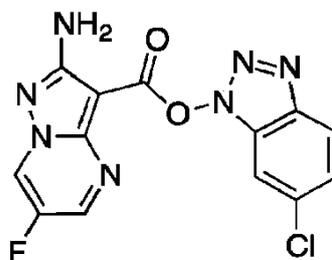
A una suspensión de 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de alilo 4a (45 g, 190.5 mmol) en DCM (1.35 L) se añadió fenilsilano (41.23 g, 46.96 mL, 381.0 mmol), seguido de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8.805 g, 7.620 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM para dar un sólido amarillo claro (43.2 g). Este sólido se trituró adicionalmente en DCM (225 mL) a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se filtró y se secó durante la noche a vacío para proporcionar ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5a como un sólido amarillo claro (37.77 g, 100% de rendimiento).

En un método alternativo, se suspendió 4-metilbencenosulfonato (anhidro, 1.2 eqv, 22.6 g, 127 mmol) en DMSO seco (20 volúmenes, 500 ml). La mezcla agitada se calentó a 30°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la disolución completa, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2% en moles, 2.4 g, 2.1 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 25-30°C, después de lo cual estaba presente una solución turbia de color amarillo. Se añadió en porciones 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de alilo (25 g, 105.8 mmol), manteniendo la temperatura a 25-30°C. Una vez que se completó la adición, la solución turbia se agitó hasta que la reacción se completó por HPLC (2-3 horas). Se formó un precipitado fuerte después de 15 minutos de la adición del sustrato. La mezcla se hizo más espesa a medida que avanzaba la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua (125 ml) y se añadió HCl 2M (66 ml) lentamente, manteniendo la temperatura a 25-30°C. La suspensión se agitó durante 30 minutos, luego se filtró. La filtración fue lenta (2 horas). El sólido resultante se lavó con agua y luego se secó sobre el sinterizado. El sólido se suspendió en DCM (8 vol) durante 1 hora. El sólido se filtró (filtración rápida) y se lavó con DCM. El sólido se volvió a suspender en cloroformo (8 vol) durante 1 hora. El ácido se filtró y se secó en el sinterizador. Se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50°C durante 24 h. El producto se obtuvo como un sólido blanquecino (18.6 g, 85%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.14 (1H, brs), 9.31 (1H, dd), 8.69 (1H, m), 6.47 (2H, brs); <sup>19</sup>F RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 153.65; MS (ES<sup>+</sup>) 197.1.

## Etapa 3: 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo 6a

A una suspensión de ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5a (20 g, 102.0 mmol) en cloroformo (300 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (11.35 g, 15.63 ml, 112.2 mmol). La suspensión se agitó durante ~5 minutos y luego se añadió boro tetrafluoruro de (benzotriazol-1-iloxi-dimetilamino-metileno)-dimetilamonio (32.75 g, 102.0 mmol). La suspensión se calentó a 60°C durante 1 h antes de dejar enfriar la suspensión espesa hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, se lavó con cloroformo (200 mL) y se secó a vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título 6a como un polvo amarillo claro (32.5 g, 88%).

## Preparación 2b: (6-clorobenzotriazol-1-il)-2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato 6a\*

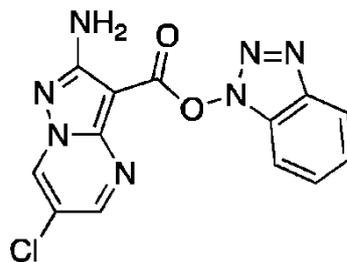


6a\*

En un matraz de tres bocas de 2.5 L equipado con barra agitadora, condensador, línea de nitrógeno y sonda de temperatura Hanna se cargó ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5a (60 g, 305.9 mmol), cloroformo (900.0 ml) y trietilamina (32.44 g, 44.68 ml, 320.6 mmol). [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi(dimetilamino)metileno]-dimetilamonio (ion boro tetrafluoruro (1)) (87.00 g, 244.7 mmol) se añadió en porciones durante 5 minutos (la interna disminuyó de 22.7 a 21.5°C en la adición completa). Mezcla calentada a 60°C (temperatura interna) durante 2 h, siendo una suspensión color crema. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se recogió el sólido por filtración, se lavó bien con cloroformo (hasta que el filtrado se hizo esencialmente incoloro) y se secó por succión para dejar el producto 6a\* como un sólido crema (82.2 g, 77% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H) and 6.87 (s, 2H). MS (ES<sup>+</sup>) 348.1.

En un método alternativo, el ácido 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5a (30 g, 153 mmol) se suspendió en acetonitrilo (540 ml). Se añadió trietilamina (22.5 ml, 153 mmol), seguido de tetrafluoroborato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi(dimetilamino)metileno]-dimetilamonio (TCTU, 54.4 g, 153 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se aisló por filtración, la torta del filtro se lavó con acetonitrilo (2x60 ml) (49.3 g, 93%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H) y 6.87 (s, 2H); <sup>19</sup>F RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -150.1; MS (ES<sup>+</sup>) 348.1.

Preparación 3: 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo 2-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato



**6b**

5 Etapa 1: 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato 4b

A una suspensión de 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilato de alilo 3 (1 g, 5.489 mmol) en DMF (5 mL) se añadió hexafluorofosfato de (Z)-2-cloro-3-dimetilamino-prop-2-enilideno]-dimetilamonio (1.683 g, 5.489 mmol), seguido de trietilamina (722.1 mg, 994.6  $\mu$ L, 7.136 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h, tiempo durante el cual un sólido precipitó lentamente desde la solución. La suspensión marrón se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de alilo 4b como un sólido marrón (1.092 g, 72% de rendimiento).

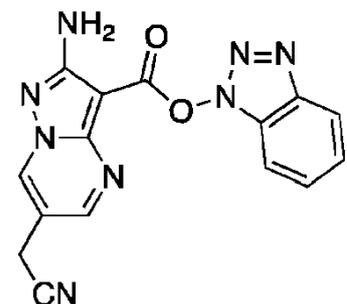
15 Etapa 2: ácido 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5b

A una suspensión de alil 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato 4b (1 g, 3.96 mmol) en DCM (15 mL) se añadió fenilsilano (856.6 mg, 0.9756 mL, 7.916 mmol), seguido de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (182.9 mg, 0.1583 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM para dar un sólido amarillo claro (43.2 g). Este sólido se trituró adicionalmente en DCM (225 mL) a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se filtró y se secó durante la noche a vacío para proporcionar ácido 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico 5b como un sólido amarillo (791 m, 94% de rendimiento).

Etapa 3: 2-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo 6b

25 A una solución de ácido 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5b (1.51 g, 7.103 mmol) en cloroformo (15.1 mL) se añadió tetrafluoruro de boro TBTU (2.737) g, 8.524 mmol) y TEA (862.5 mg, 1.188 mL, 8.524 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una hora. La suspensión resultante se filtró y el sólido se trituró en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título 6b como un sólido amarillo (2.05 g, 88%).

30 Preparación 4: 2-amino-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo



**6c**

35 Etapa 1: 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de alilo 4c

A una suspensión de 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilato de alilo 3 (63.49 g, 348.5 mmol) en una mezcla de DMSO (340 mL) y agua (340 mL), se añadió 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxi-butanonitrilo (Esquema 3, a continuación) (85 g, 418.2 mmol), seguido de hidrato de ácido para-tolueno-sulfónico (1) (11.27 g, 59.24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. La mezcla se diluyó con EtOAc (680 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1.36 L). El precipitado se filtró y purgó con

agua, luego con una mezcla de agua y EtOAc. El sólido marrón se secó a vacío para dar 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de alilo 4c como un sólido marrón (55.94 g, 62% de rendimiento).

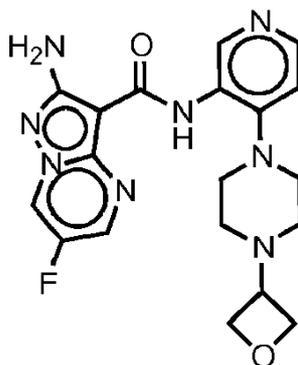
Etapa 2: ácido 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5c

5 A una suspensión de 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo 4c (10.2 g, 39.65 mmol) en DCM (350 mL) se añadió fenilsilano (8.581 g, 9.773 mL, 79.3 mmol), seguido de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.5 g, 1.298 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5c como un sólido amarillo (8.61 g, 100% de rendimiento).

Etapa 3: 2-amino-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo 6c

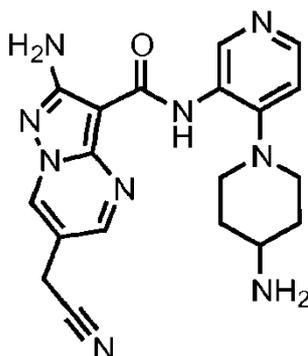
15 A una solución de ácido 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico 5c (5.11 g, 23.53 mmol) en DCM (51 mL) se añadió tetrafluoruro de boro TBTU (9.067 g, 28.24 mmol) y TEA (2.858 g, 3.937 ml, 28.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La suspensión resultante se filtró y el sólido se trituró en cloroformo caliente para proporcionar el compuesto del título 6c como un sólido beige (6.59 g, 84%).

20 Ejemplo 1: 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-1- compuesto de referencia)



25 A una suspensión de 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de benzotriazol-1-ilo 6a (preparado según métodos similares al ilustrado en la Preparación 2a) (5 g, 15.62 mmol) en NMP (78.27 mL) se añadió 4-[4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il]piridin-3-amina (preparada según métodos similares a la descrita en la Preparación N-1, descrita a continuación) (3.660 g, 15.62 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se hizo pasar a través de un cartucho SCX prehumedecido (cartucho de 2 x 50 g) y el cartucho se lavó con metanol. El producto se eluyó con amoniaco 2M en metanol y el eluyente se concentró a vacío para dejar un sólido oscuro que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando ISCO Companion, eluyendo con DCM y DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> 90:10:1 (Gradiente 0-100%, columna de 40 g). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dejar el producto como un sólido amarillo que luego se recristalizó en metanol para dejar el producto puro como un sólido amarillo. MS (ES+) 413.2.

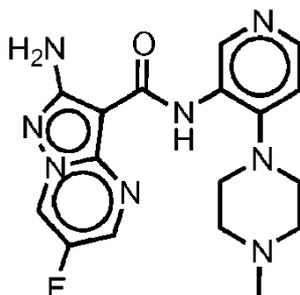
Ejemplo 2: 2-amino-N-(4-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-2 - compuesto de referencia)



40

A una solución de N-[1-[3-[[2-amino-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil]amino]-4-piridil]-4-piperidil] carbamato de tert-butilo preparado de acuerdo con un método similar al descrito en el Ejemplo 1 (70 mg, 0.1424 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (1 mL, 12.98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC: 10-90% de ACN en agua (modificador de TFA) y las fracciones se liofilizaron. El residuo sólido se disolvió en metanol (1 mL) y se cargó en un cartucho SCX-2 de 2 g previamente humedecido (metanol 15 mL). El cartucho se lavó con metanol (2x15 mL) y luego el producto se eluyó como una base libre usando amoniaco 2M en solución de metanol (3x15 mL). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad, se redisolviaron en agua/metanol y se liofilizaron para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (17 mg, 31%). MS (ES+) 391.1.

Ejemplo 3a: 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-3- compuesto de referencia)



Una mezcla de 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (preparada según métodos similares a la representada en la Preparación N-1, descrita a continuación) (588.1 mg, 3.059 mmol), ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5a (preparado según métodos similares a los representados en la secuencia Etapa 1 - Etapa 2 de la Preparación 2a) (500 mg, 2.549 mmol), TBTU (1.146 g, 3.569 mmol) y Et<sub>3</sub>N (515.9 mg, 710.6 µL, 5.098 mmol) en NMP (7 mL) se agitó a 110°C en un tubo sellado, durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró después de la filtración. El sólido se trituroó en DCM y luego se separó por filtración. Se purificó adicionalmente mediante Fraction Lynx HPLC para producir el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (ES+) 371.3.

Alternativamente, el compuesto I-N-3 puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3b.

Ejemplo 3b: 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-3 - compuesto de referencia)

Etapa 1: 2-ciano-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)acetamida 8

A una solución enfriada con hielo de ácido 2-cianoacético 7 (1.15 g, 13.52 mmol) en DCM (40 mL) se añadió cloruro de oxalilo (1.3 mL, 14.90 mmol) gota a gota, seguido de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a vacío para eliminar el disolvente. El residuo se añadió a una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (preparada de acuerdo con métodos similares a la representada en la Preparación N-1, descrita a continuación) (1.3 g, 6.762 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.026 g, 1.413 mL, 10.14 mmol) en THF (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato y salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 2-ciano-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)acetamida 8 como un aceite amarillo. MS (ES+) 260.1.

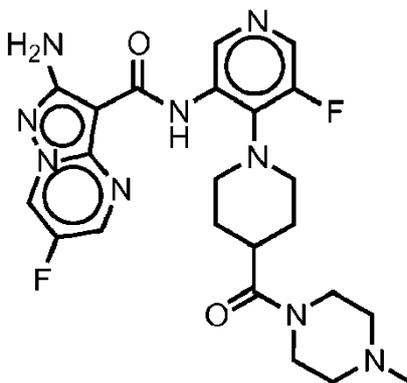
Etapa 2: 3,5-diamino-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]-1H-pirazol-4-carboxamida 9

A una suspensión de 2-ciano-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]acetamida 8 (1.6 g, 6.170 mmol) en etanol (40 mL) se añadió acetato de sodio (1.052 g, 12.83 mmol), seguido de tricloroacetoniitrilo (1.042 g, 733.8 µL, 7.219 mmol) gota a gota. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en NMP (30 mL). Se añadió hidrato de hidrazina (803 mg, 780.4 µL, 16.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se trituroó en DCM para formar un sólido marrón que se aisló por filtración para proporcionar 3,5-diamino-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]-1H-pirazol-4-carboxamida 9 (1 g, 51%). MS (ES+) 317.1.

Etapa 3: 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

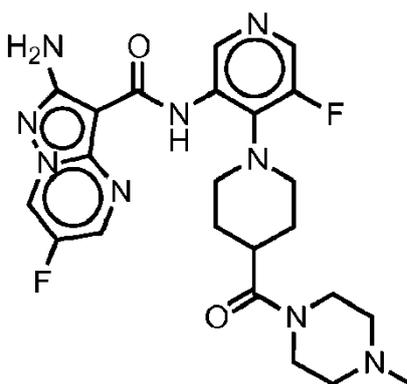
Una mezcla de (Z)-3-(diisopropilamino)-2-fluoro-prop-2-enal (Tetrahedron Letters (1992), 33(3), 357-60) (22.81 mg, 0.1317 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico (Agua (1)) (30.05 mg, 0.1580 mmol), 3,5-diamino-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]-1H-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 0.1580 mmol) en DMSO (1 mL)/H<sub>2</sub>O (0.5 ml) se agitó a 140°C durante 25 min. La mezcla en crudo se purificó por Fraction Lynx HPLC. Las fracciones acuosas se combinaron y se liofilizaron para producir 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. (10 mg, 21%).

Ejemplo 3c: 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-4 - compuesto de referencia)



Una suspensión de 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de benzotriazol-1-ilo 6a (6.271 g, 20.02 mmol), hidrobromuro de [1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona 17a (6.98 g, 16.68 mmol) y DIPEA (2.802 g, 3.776 mL, 21.68 mmol) se colocó en piridina (63 mL) en un tubo sellado y calentado a 100°C por 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se cargó en sílice y se purificó por cromatografía (330 g de SiO<sub>2</sub>, 0.5-7.5% de MeOH (que contenía hidróxido de amonio al 10%)/DCM). El residuo se agitó en etanol durante 5 minutos y el sólido que se formó se recogió por filtración, se lavó con mínimo etanol, se secó por succión durante 2 h, proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo pálido. (4.71 g, 56.5%). MS (ES+) 500.2; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.63 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.25 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.95 (tt, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (qd, J = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.72 (m, 2H).

Ejemplo 3d: 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-4 - compuesto de referencia)

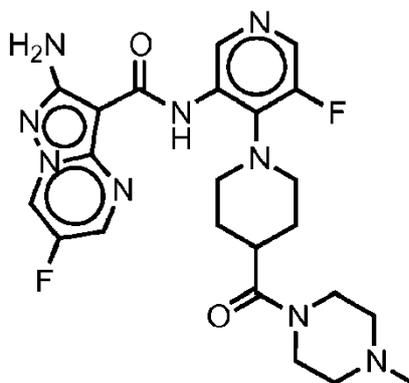


En un método alternativo al descrito en el Ejemplo 3c, el compuesto I-G-4 se puede preparar de la siguiente manera:

Se cargó un matraz de 2 L equipado con un agitador superior, un condensador de aire, un termómetro y una línea de nitrógeno con ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico 5a (14.19 g, 72.36 mmol), luego piridina (353 mL) seguida de trifluoroborato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi(dimetilamino)metileno]-dimetilamonio (22.14 g, 65.78 mmol), con agitación a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 50°C durante 1 h período. Luego se añadió DIPEA (17.85 g, 24.06 mL, 138.1 mmol), seguido de hidrocloreuro de [1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona 17b (preparado de acuerdo con la preparación N-14) (23.54 g, 65.78 mmol). La temperatura interna se elevó a 90°C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 13 h. La mezcla se dejó enfriar lentamente y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se suspendió en DCM (250 mL) y el sólido naranja se sometió a partición entre DCM (1 L) y carbonato de sodio 2M (200 mL). La capa orgánica se separó, se

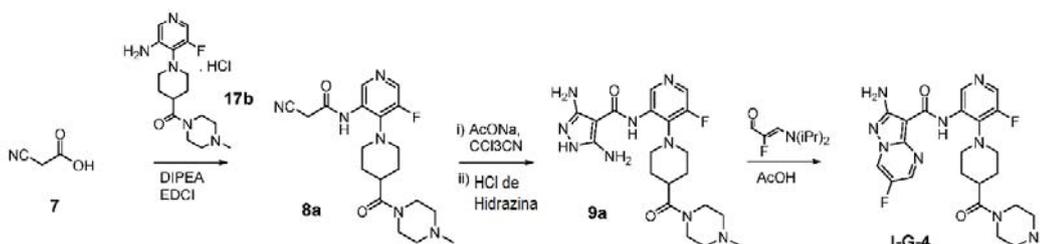
lavó con carbonato de sodio 2M (200 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío para dejar un sólido naranja. Este residuo sólido se suspendió adicionalmente en EtOH (115 mL) durante 10 minutos, luego se recogió mediante filtración, se lavó con más etanol (aproximadamente 100 mL), se secó para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido, 18,75 g, 57%.

5 Ejemplo 3e: 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-4 - compuesto de referencia)



10 En un método alternativo a los descritos en el Ejemplo 3c y 3d, el compuesto I-G-4 se puede preparar de la siguiente manera:

#### Esquema 2a:



15 Etapa 1: 2-ciano-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)acetamida 8a

20 A una solución de hidrocloreto de [1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona 17b (300 mg, 0.8383 mmol) y DIPEA (541.8 mg, 730.2  $\mu\text{L}$ , 4.192 mmol) en DCM (8 mL) se añadió ácido cianoacético 7 (106.9 mg, 1.257 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se añadió EDCI (241.0 mg, 1.257 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con agua (2 x 10 ml), luego con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado 8a como una espuma naranja (292 mg, 90%). MS (ES+) 389.2.

25 Etapa 2: 3,5-diamino-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida 9a

30 Se suspendió 2-ciano-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]acetamida 8a (290 mg, 0.7466 mmol) en etanol (3.3 mL). Se añadió acetato (127.4 mg, 1.553 mmol), seguido de tricloroacetnitrilo (129.4 mg, 91.13  $\mu\text{L}$ , 0.8959 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se formó un precipitado blanquecino. El sólido se recogió por filtración, se lavó con un mínimo de etanol y luego con agua mínima y se secó por succión para dar un sólido blanco (155 mg). El filtrado se concentró a vacío para eliminar el etanol y a continuación la solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío para dejar un aceite viscoso que se trituró en EtOAc (5 mL) para formar un precipitado blanquecino que se recogió por filtración, se lavó con Mínimo EtOAc y se secó por succión. dejar una segunda cosecha de sólido (49 mg). Un total de 204 mg (51%) de 3-amino-4,4,4-tricloro-2-ciano-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]but-2-enamida se aisló; MS (ES+) 532.0.

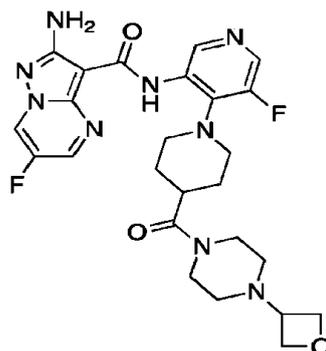
40

3-Amino-4,4,4-tricloro-2-ciano-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]but-2-enamida (4.1 g, 7.695 mmol) se disolvió en N-metilpirrolidina (40 mL). Se añadió hidrato de hidrazina (1.002 g, 973.8  $\mu$ L, 20.01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se calentó a 80°C durante 3.5 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se sometió a partición luego entre EtOAc/agua. La capa orgánica orgánica se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco. (64%). MS (ES+) 446.1, <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) 11.03 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 7.36 (br s, 4H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.23 - 4.21 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 2H) 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.76 (m, 4H), 1.73 - 1.71 (m, 4H).

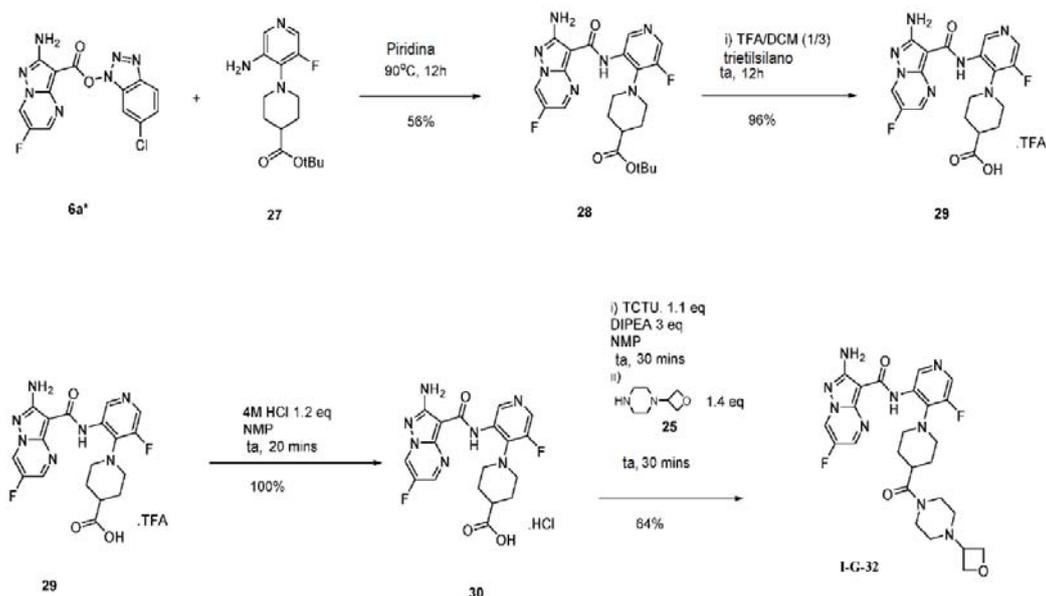
Etapa 3: 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il]piridin-3-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida I-G-4

A una suspensión de 3,5-diamino-N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]-1H-pirazol-4-carboxamida 9a (106 mg, 1.19 mmol) en IPA/agua (1:1, 1 mL) y ácido acético (71.46 mg, 67.67  $\mu$ L, 0.1078 mmol) se añadió 3-(diisopropilamino)-2-fluoro-prop-2-enal (41.21 mg, 0.2379 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. El IPA se eliminó a vacío, y la solución acuosa resultante se sometió a partición entre DCM y solución de carbonato de sodio 2M. La capa orgánica se lavó con 1:1 de salmuera/agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para dejar un sólido amarillo que se agitó como una suspensión en etanol (0.5 mL) durante 2 h. El sólido se recogió por filtración para dar el compuesto deseado I-G-4 (63 mg, 53%).

Ejemplo 3f: 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-G-32)



### Esquema 2b: Preparación del compuesto I-G-32



Etapa 1: de tert-butilo 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxilato 28

5 Una mezcla de (6-clorobenzotriazol-1-il) 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato 6a\* (44.02 g, 126.6 mmol) y tert-butilo1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato 27 (preparado de acuerdo con la Preparación N-15) (34 g, 115.1 mmol) en piridina (510.0 mL) se calentó a 95°C internamente durante la noche (18 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente (producto precipitado), luego se añadió etanol (340.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se recogió el sólido amarillo por filtración, se lavó bien con etanol, se secó por succión, luego en una línea de alta aspiración durante 1 h para dejar el producto 28 como un sólido amarillo (32.5 g, rendimiento del 56%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.45 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.51 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.15 - 2.93 (m, 4H), 2.55 - 2.47 (señal enmascarada, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). MS (ES+) 474.2.

15 Etapa 2: trifluorocetato de ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico 29

20 A una suspensión de 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 28 (69.7 g, 147.2 mmol) en DCM (348.5 mL) y trietilsilano (18.83 g, 25.87 mL, 161.9 mmol) se añadió TFA (151.1 g, 102.1 mL, 1.325 mol) (la mezcla se solidifica en el inicio la adición de TFA luego entra en solución después de la adición completa). La solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió TFA adicional (16.78 g, 11.34 mL, 147.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla luego se calentó a 40°C durante 20 minutos para forzar la reacción hasta su finalización. La mezcla se concentró a vacío, se añadió cloroformo (300 mL) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío para dejar una suspensión sólida naranja. La mezcla se trituró en DCM (aproximadamente 200 mL), se agitó durante 20 minutos y luego se recogió el sólido por filtración, se lavó con DCM mínimo y se secó por succión para dejar un sólido amarillo. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se resuspendió en DCM (aproximadamente 50 mL), se agitó durante 20 minutos y después se recogió el sólido por filtración, se lavó con DCM mínimo y se secó para dejar un sólido amarillo que se combinó con la primera cosecha de sólido. Se secó sólido a vacío durante la noche para dejar el producto deseado 29 como un sólido amarillo (82.8 g, 96%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.44 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.50 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 3.13 - 3.10 (m, 4H), 2.57 - 2.47 (señal enmascarada, 1H) y 2.08 - 1.93 (m, 4H). MS (ES+) 418.1.

35 Etapa 3: hidrocloruro del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico 30

40 A una solución de ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico (ácido trifluoroacético) 29 (73 g, 124.7 mmol) en NMP (662.7 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano) (37.40 mL de 4 M, 149.6 mmol). Después de unos segundos se formó un precipitado amarillo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se recogió el sólido por filtración, se lavó con NMP mínimo y luego con MTBE, y se secó por succión para dejar el producto 30 puro como un sólido amarillo claro (59.7 g, rendimiento cuantitativo). MS (ES+) 418.1.

45 Etapa 4: 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-G-32)

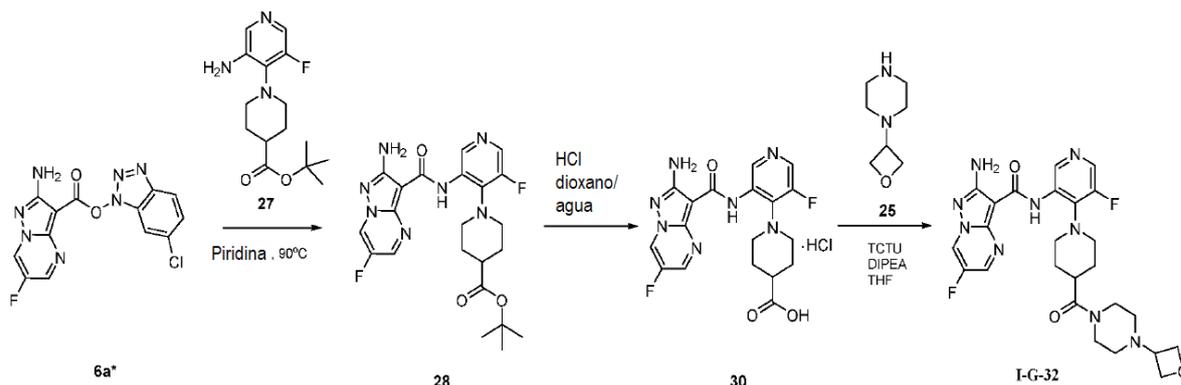
50 A una suspensión amarilla de 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin- El ácido 4-carboxílico (ácido clorhídrico) 30 (59.7 g, 131.5 mmol) en NMP (477.6 mL) se añadió DIPEA (50.99 g, 68.72 mL, 394.5 mmol) y luego [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi(dimetilamino)metileno]-dimetilamonio (Tetrafluoruro de boro Ion (1)) (51.44 g, 144.7 mmol). Se forma una suspensión amarilla después de unos minutos. La mezcla se mezcló durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió 1-(oxetan-3-il)piperazina 25 (preparada según la preparación N-32, a continuación) (26.18 g, 184.1 mmol). La suspensión de crema/canela se convierte en una solución de naranja (exotermas de 23.9 a 29.4°C). El matraz se colocó en un baño de hielo/agua hasta que la temperatura interna estuvo a 24°C, luego se retiró el baño de hielo y la temperatura interna se estabilizó a 24°C a partir de entonces.

55 La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se enfrió en un baño de hielo/sal/agua a 10°C antes de la lenta adición de agua (1.015 L) en porciones de 100 mL. Antes de agregar los siguientes 100 mL de agua, espere a que la exotermia esté entre 17°C y 20°C (interna) y luego deje que se enfríe entre 10 y 15°C. Se repitió hasta que se agregó toda el agua. Una vez que cesó la exotermia, se retiró el baño de hielo/sal/agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos (formas espesas de suspensión de color amarillo/crema). El sólido se recogió por filtración a través de un embudo de sinterización, se lavó bien con agua y luego se secó por succión durante 10 minutos. Se retiró el vacío y se suspendió en agua sólida en el embudo de sinterización, luego se volvió a aplicar al vacío y se secó en sólido por succión durante la noche, luego se secó en un horno de vacío durante 24 horas a 40°C <10 mBar.

65

Sólido (54.5 g) suspendido en etanol (545 mL, 10 vol eq.) y calentado a reflujo durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con un mínimo de etanol y se secó por succión durante 1 h para dejar el producto como un sólido amarillo pálido. Sólido colocado en un horno de vacío a 23.5°C y <10 mBar durante la noche para dejar el producto I-G-32 como un sólido amarillo pálido, (51 g, 64% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.64 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.26 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.34 (t, 0.7H), 3.61 (dt, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 2.5H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 3.99 - 2.93 (m, 1H), 2.28 (dt, 4H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.07 (t, 2H). MS (ES+) 542.3.

### Esquema 2c: enfoque alternativo para preparar el compuesto I-G-32



10 Etapa 1: 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 28

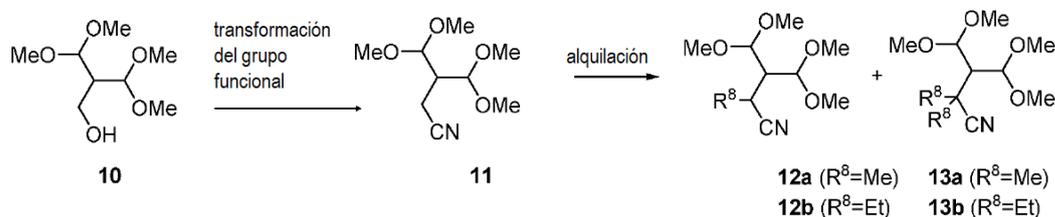
15 6-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato 6a\* (45g, 129.4 mmol) y 1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 27 (40.1 g, 135.9 mmol) se suspendieron en piridina (675 ml). La mezcla se calentó a 95°C bajo nitrógeno hasta que se completó la reacción (determinada por análisis de HPLC). La mezcla se enfrió y se añadió etanol (450 ml) gota a gota. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (2x70 ml). La torta húmeda se secó para dar el producto 28 como un sólido cristalino amarillo (47.7 g, 78%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.45 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.51 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.15 - 2.93 (m, 4H), 2.55 - 2.47 (señal enmascarada, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); <sup>19</sup>F RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 153.5, -136.3; MS (ES+) 474.2.

25 Etapa 2: hidrocloreto de ácido 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxílico 30

30 De tert-butilo 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato 28 (36 g, 76 mmol) suspendido en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4M, 670 ml). Se añadió agua (36 ml) gota a gota a la suspensión rápidamente agitada. La mezcla se agitó en nitrógeno hasta que se completó la reacción (determinada por análisis de HPLC). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (180 ml) y se filtró. La torta del filtro se lavó con TBME (2x72 ml). La torta húmeda se secó para dar un sólido marrón pálido (sal de hidrocloreto, 32.7 g, 95%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.34 (s, 1H), 9.53-9.49 (m, 2H), 8.82 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 3.13 - 3.22 (m, 4H), 2.57 - 2.47 (señal enmascarada, 1H) and 2.08 - 1.93 (m, 4H); <sup>19</sup>F RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 152.9, -133.8; MS (ES+) 418.1.

35 Etapa 3: 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (compuesto I-G-32)

40 A una solución de 1-(oxetan-3-il)piperazina (525 mg, 3.69 mmol) en THF (12 ml) se añadió DIPEA (1.72 ml, 9.91 mmol), seguido de 1-(3-(2-amino)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxílico (sal de hidrocloreto, 1.5 g, 3.3 mmol). Se añadió tetrafluoroborato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi(dimetilamino)metileno] -dimetilamonio (TCTU, 1.29 g, 3.64 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno hasta la finalización de la reacción (determinada por análisis de HPLC). La mezcla se enfrió y se añadió agua (24 ml) gota a gota. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, luego se filtró. La torta del filtro se lavó con (3x3 ml). La torta húmeda se secó al vacío (con una purga de nitrógeno) a 40°C. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (1.54g, 86%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.64 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.26 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.34 (t, 0.7H), 3.61 (dt, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 2.5H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 3.99 - 2.93 (m, 1H), 2.28 (dt, 4H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.07 (t, 2H); <sup>19</sup>F RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 152.8, - 136.1; MS (ES+) 542.3.

**Esquema 3 - Preparación de intermedios de butanonitrilo**

Etapa 1: 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxibutanonitrilo **11**

- 5 2-(dimetoximetil)-3,3-dimetoxipropan-1-ol **10** (Journal of the American Chemical Society (1973), 95(26), 8741) (92 g, 473.7 mmol) se disolvió en seco THF (920 mL) y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió trietilamina (143.8 g, 198.1 mL, 1.421 mol) de una vez, seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (59.69 g, 40.33 mL, 521.1 mmol), durante 1 h y manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (920 mL) y agua (920 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se aisló, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y luego con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar [2-(dimetoximetil)-3,3-dimetoxipropil]metanosulfonato como un aceite naranja (125.31 g, 97%) que se usó directamente sin purificación adicional.
- 10
- 15 Se añadió cianuro de tetraetilamonio (142.3 g, 910.8 mmol) en porciones durante 10 minutos a una solución de [2-(dimetoximetil)-3,3-dimetoxipropil]metanosulfonato (124 g, 455.4 mmol) en MeCN (1.24 L). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, luego se dividió en porciones entre acetato de etilo (1.24 L) y agua (1.24 L). Las capas se separaron y la capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxibutanonitrilo **11** en forma de un aceite de color pardo oscuro (86.1 g).
- 20

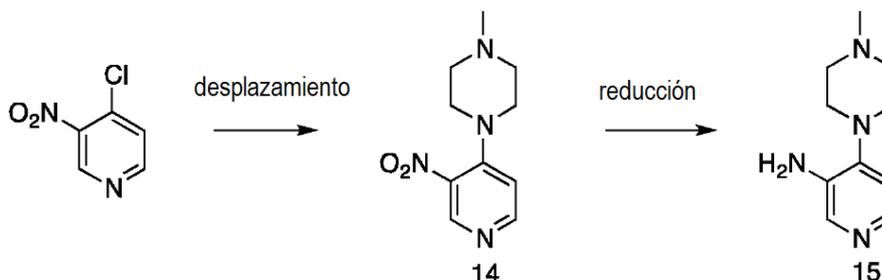
Etapa 2: 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxi-2-metilbutanonitrilo **12a** y 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxi-2,2-dimetilbutanonitrilo **13a**

- 25 A una solución de 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxi-butanonitrilo **11** (250 mg, 1.205 mmol) en THF (3 mL) a -75°C se añadió una solución de yodometano (513.1 mg, 225.0 µL, 3.615 mmol) en THF (1 mL). A continuación, se añadió una solución en THF de (bis(trimetilsilil)amino)de sodio (1.808 mL de 2M, 3.615 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -75°C durante 2 horas y luego se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). La mezcla se diluyó con agua y éter y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:EtOAc de 100:0 a 80:20. Los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar un aceite transparente (194 mg). La RMN demostró que este aceite era una mezcla de 80% de compuesto de monometilo **12a** con y 20% de compuesto de bismetilo **13a**. Esta mezcla se usó directamente en pasos posteriores.
- 30
- 35

Etapa 3: 3-(dimetoximetil)-2-etil-4,4-dimetoxibutanonitrilo **12b** y 3-(dimetoximetil)-2-dietil-4,4-dimetoxibutanonitrilo **13b**

- 40 Cuando se usó yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo en un procedimiento similar al Esquema 3, Etapa 2, anterior, se aisló una mezcla de compuesto monosustituido **12b** y compuesto disustituido **13b** y se usó directamente en etapas posteriores.

Preparación N-1: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina **15**

**Esquema 4**

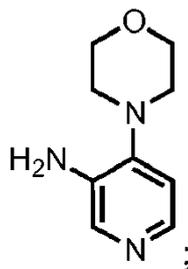
Etapa 1: 1-metil-4-(3-nitro-4-piridil)piperazina 14

- 5 Se trató 4-cloro-3-nitro-piridina (2 g, 12.61 mmol) en dioxano (15 mL) con 1-metilpiperazina (1.515 g, 1.678 mL, 15.13 mmol) y DIPEA (2.445 g, 3.295 mL, 18.92 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar un aceite naranja que se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 5-10%/EtOAc/NH<sub>4</sub>OH al 0.5-1% para dar 1-metil-4-(3-nitro-4-piridil) piperazina 14 como un aceite amarillo profundo que cristalizó al dejarlo en reposo. (2.56 g, 11.52 mmol, 91.36%). MS (ES+) 223.4.

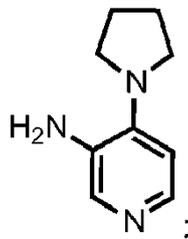
Etapa 2: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina 15

- 15 Se trató 1-metil-4-(3-nitro-4-piridil)piperazina 14 (2.56 g, 11.52 mmol) en metanol (200 mL) con paladio sobre carbono (10% en peso de Degussa) (300 mg) y se hidrogenó bajo presión con globo a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina 15 como un sólido incoloro (2.124 g, 11.05 mmol, 95.89%). MS (ES+) 193.1.
- 20 Los siguientes intermedios de 3-aminopiridina se prepararon usando la Preparación N-1:

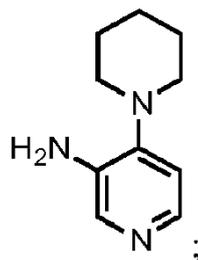
4-morfolinopiridin-3-amina;



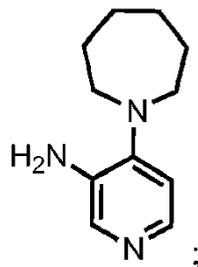
25 4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina:



4-(piperidin-1-il)piridin-3-amina:

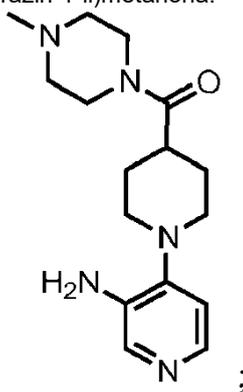


4-(azepan-1-il)piridin-3-amina:

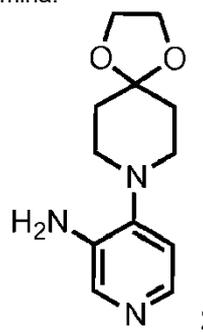


5

(1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:

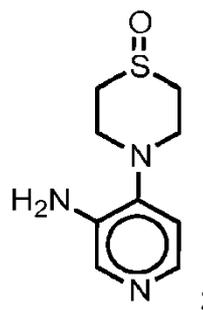


4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-amina:

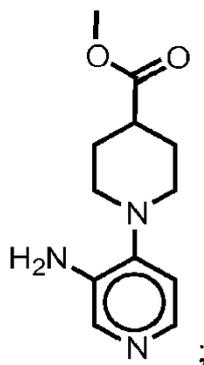


10

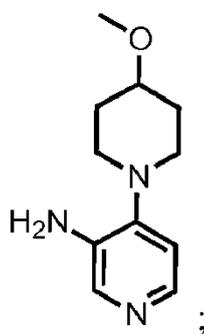
4-(3-aminopiridin-4-il)tiomorfoline 1-óxido:



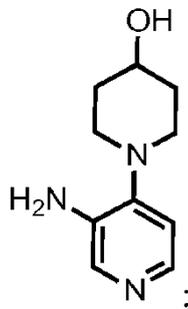
1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de metilo:



5 4-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-amina:

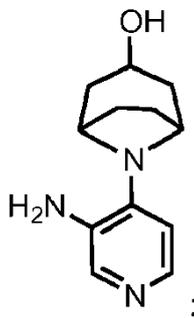


1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-ol:

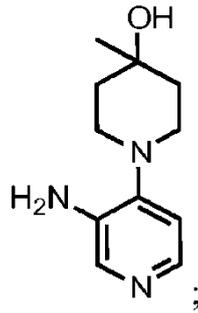


10

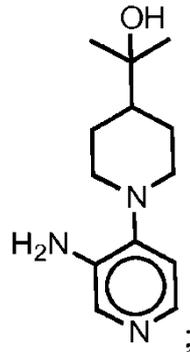
8-(3-aminopiridin-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol:



1-(3-aminopiridin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol:

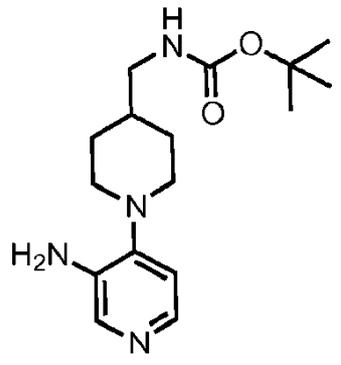


2-(1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-il)propan-2-ol:



5

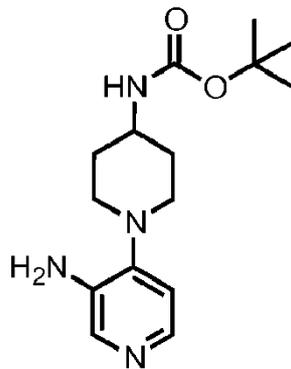
((1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo:



;

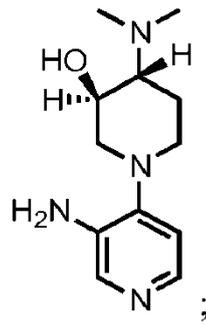
10

(1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo:

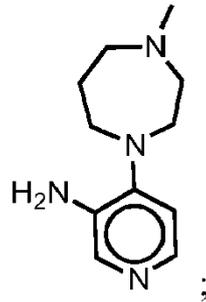


;

(3R,4R)-1-(3-aminopiridin-4-il)-4-(dimetilamino)piperidin-3-ol:

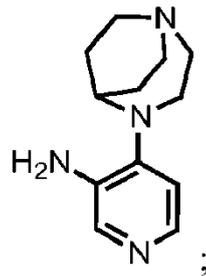


4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-amina:

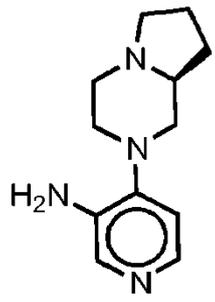


5

4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-3-amina:

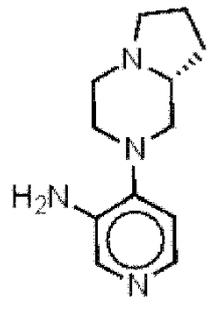


(S)-4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-3-amina:

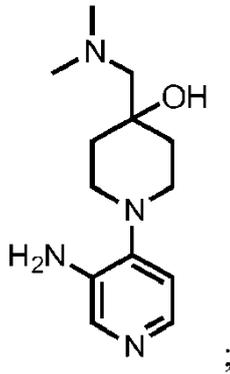


10

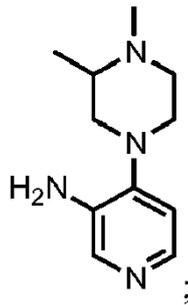
(R)-4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-3-amina:



15 1-(3-aminopiridin-4-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-ol:

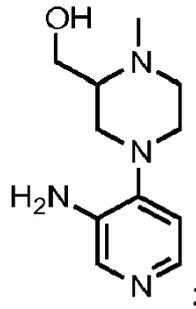


4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-amina:

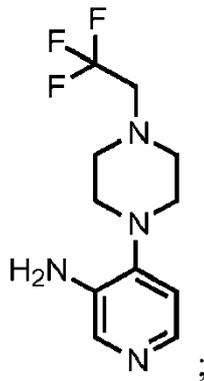


5

(4-(3-aminopiridin-4-il)-1-metilpiperazin-2-il)methanol:

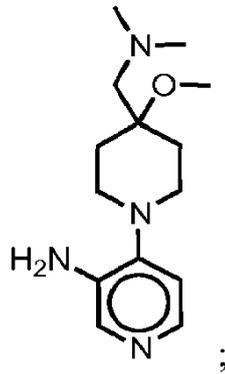


4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-amina:

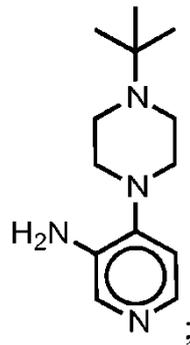


10

4-(4-((dimetilamino)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-amina:

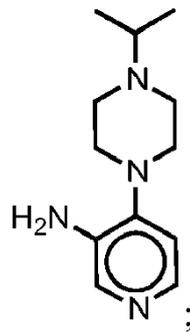


4-(4-(tert-butyl)piperazin-1-yl)piridin-3-amina:

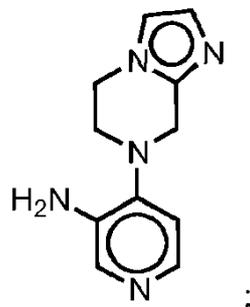


5

4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-amina:

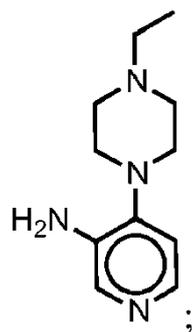


4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)piridin-3-amina:

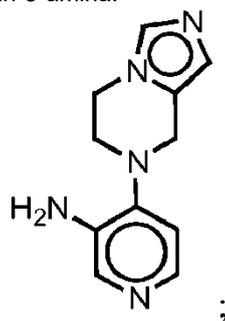


10

4-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-amina:

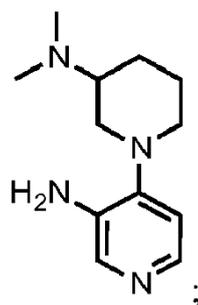


4-(5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)piridin-3-amina:

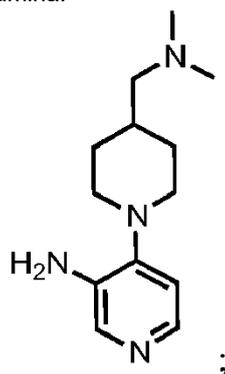


5

4-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

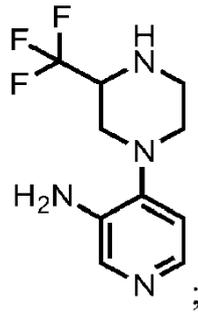


4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

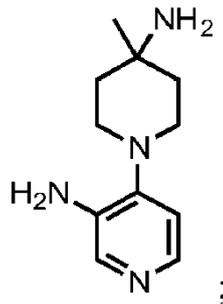


10

4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)piridin-3-amina:

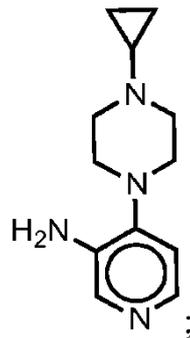


4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-amina:

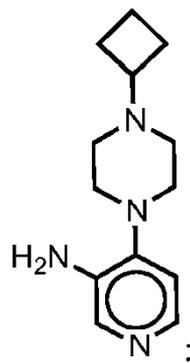


5

4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-amina:

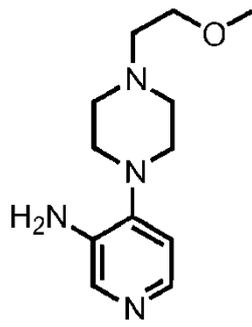


4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)piridin-3-amina:

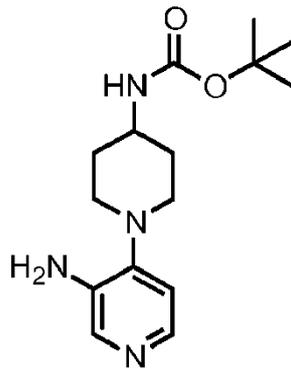


10

4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-amina:

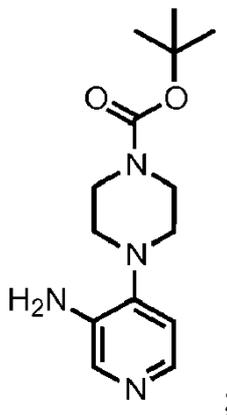


(1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo:



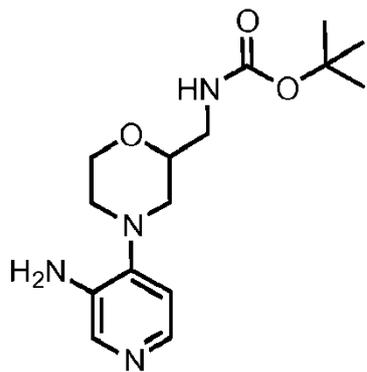
5

4-(3-aminopiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo:



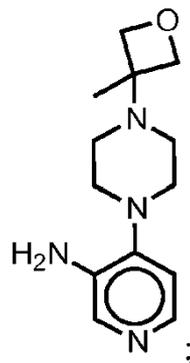
10

((4-(3-aminopiridin-4-il)morfolin-2-il)metil)carbamato de tert-butilo:

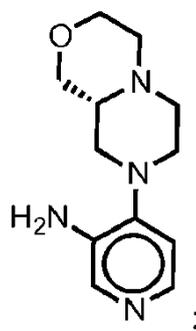


15

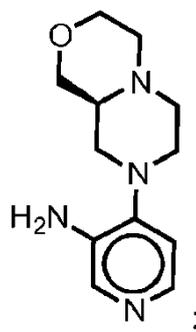
4-(4-(3-metiloxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina:



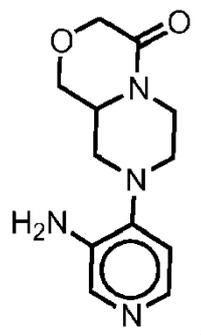
5 (R)-4-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-amina:



10 (S)-4-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-amina:

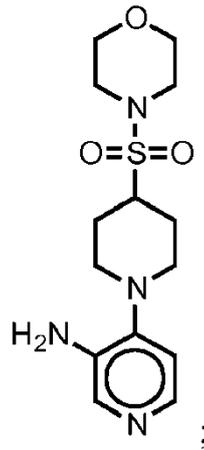


8-(3-aminopiridin-4-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona:

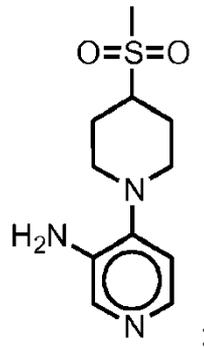


15

4-(4-(morfolinosulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

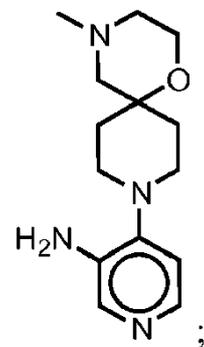


4-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-amina:



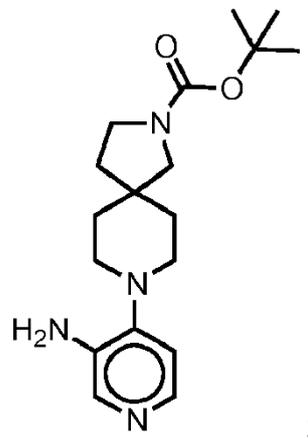
5

4-(4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)piridin-3-amina:

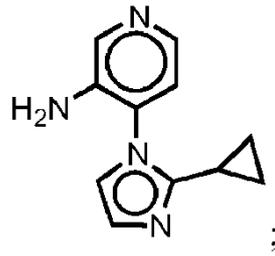


10

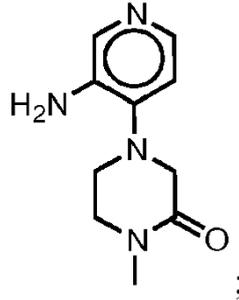
8-(3-aminopiridin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decane-2-carboxilato de *tert*-butilo:



4-(2-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-amina:

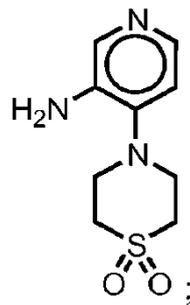


4-(3-aminopiridin-4-il)-1-metilpiperazin-2-ona:



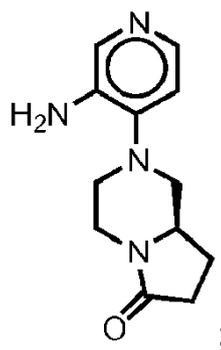
5

4-(3-aminopiridin-4-il)tiomorfoline 1,1-dióxido:



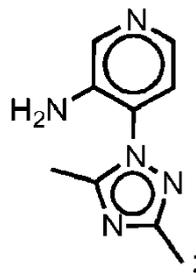
10

(*R*)-2-(3-aminopiridin-4-il)hexahidropirrololo[1,2-*a*]pirazin-6(2*H*)-ona:

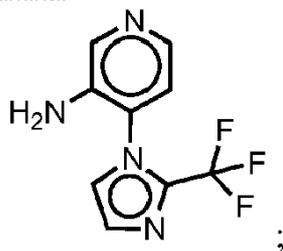


15

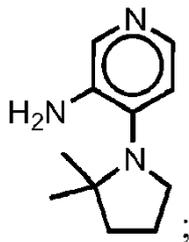
4-(3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina:



4-(2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-amina:

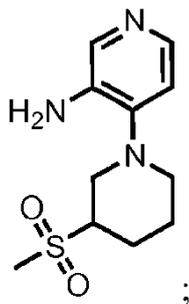


4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-amina:

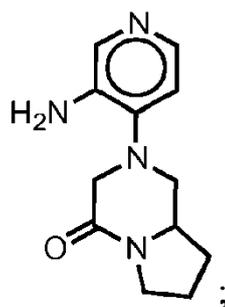


5

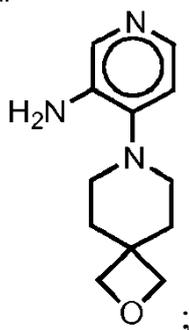
4-(3-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-amina:



10 2-(3-aminopiridin-4-il)hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-4(1*H*)-ona:

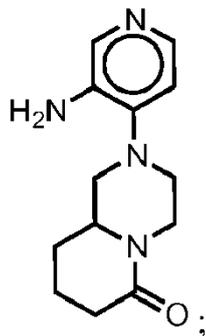


4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-amina:

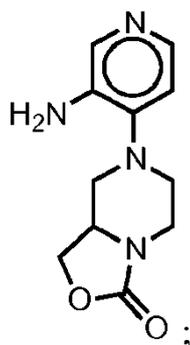


15

2-(3-aminopiridin-4-il)hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-6(2*H*)-ona:

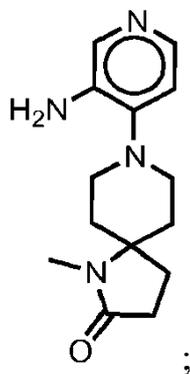


5 7-(3-aminopiridin-4-il)tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-3(5*H*)-ona:

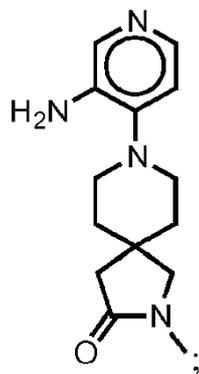


10

8-(3-aminopiridin-4-il)-1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona:

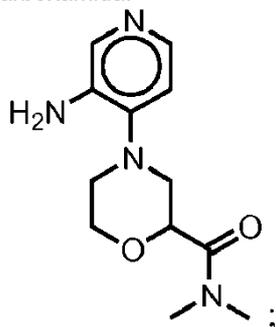


8-(3-aminopiridin-4-il)-2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona:

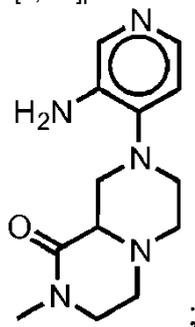


15

4-(3-aminopiridin-4-il)-*N,N*-dimetilmorfolin-2-carboxamida:

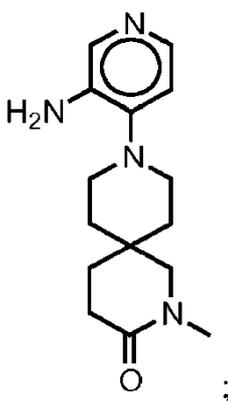


8-(3-aminopiridin-4-il)-2-metiloctahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1-ona:



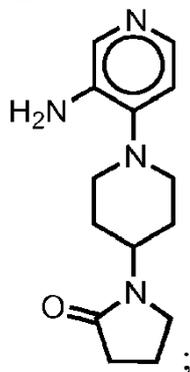
5

9-(3-aminopiridin-4-il)-2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona:

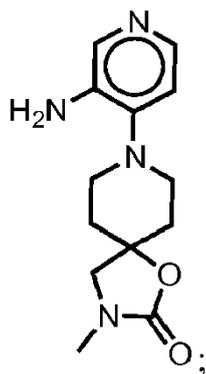


10

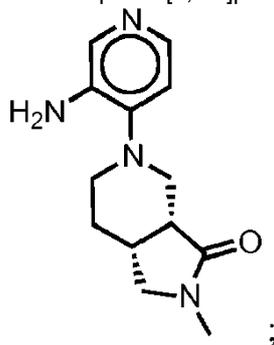
1-(1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona:



8-(3-aminopiridin-4-il)-3-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona:

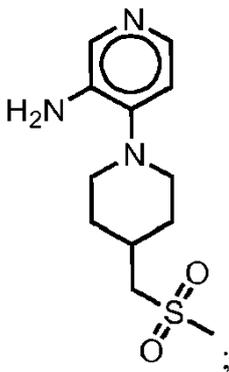


(3a*S*,7a*S*)-5'-(3-aminopiridin-4-il)-2-metilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona:

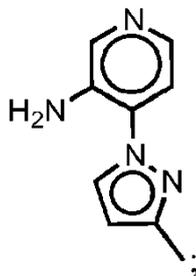


5

4-(4-((metilsulfonil)metil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

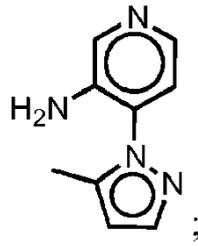


4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-amina:

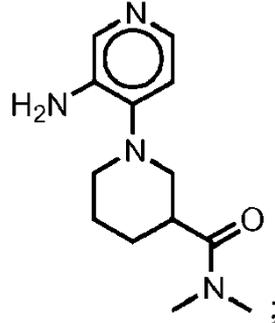


10

4-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-amina:

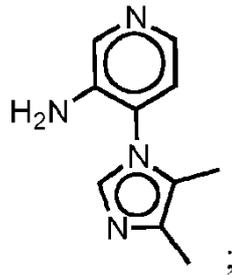


1-(3-aminopyridin-4-il)-*N,N*-dimetilpiperidin-3-carboxamida:

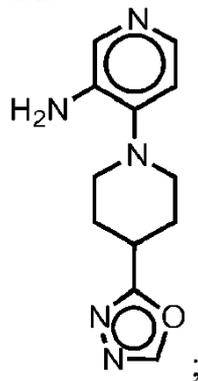


5

4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-amina:

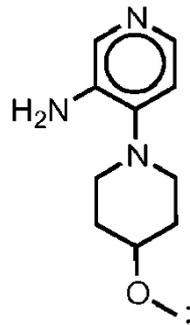


4-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

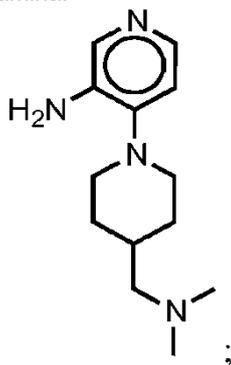


10

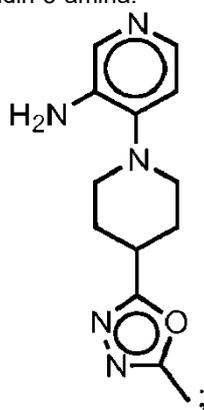
4-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-amina:



4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

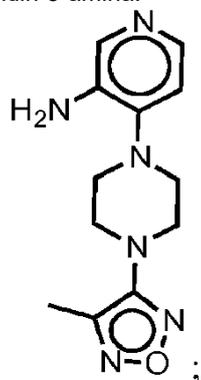


4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

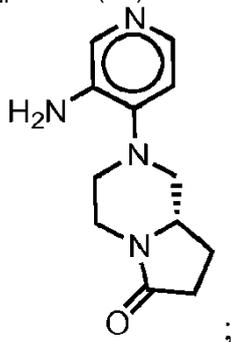


5

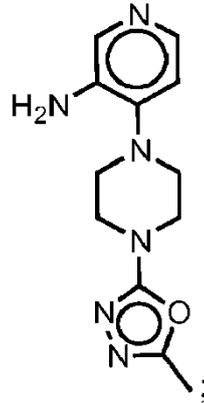
4-(4-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina:



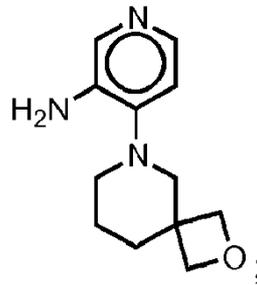
10 (S)-2-(3-aminopiridin-4-il)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona:



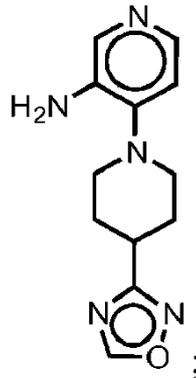
4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina:



5 4-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)piridin-3-amina:

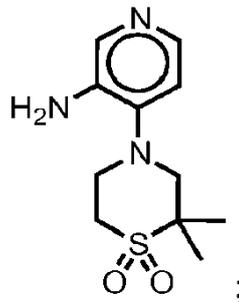


4-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)piridin-3-amina:



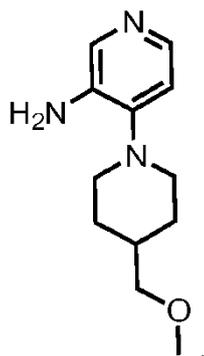
10

4-(3-aminopiridin-4-il)-2,2-dimetiltiomorfolin-1,1-dióxido:



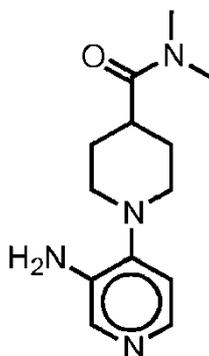
15 y

4-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:



Preparaciones misceláneas de aminopiridinas

5 Preparación N-2: 1-(3-aminopiridin-4-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida



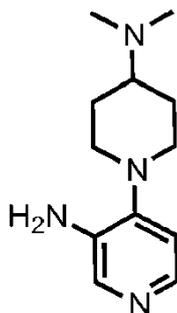
Etapa 1: ácido 1-(3-amino-4-piridil)piperidin-4-carboxílico

- 10 Se cargó un vial de microondas con 1-(3-amino-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de metilo (preparado según métodos similares al ilustrado en la Preparación N-1) (176 mg, 0.7106 mmol), MeOH (3 mL) y H<sub>2</sub>O (0.1 mL). Se añadió LiOH (51.06 mg, 2.132 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 50°C. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de HCl hasta que se alcanzó un pH=3-4. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida para producir ácido 1-(3-amino-4-piridil)piperidin-4-carboxílico que se usó sin purificación adicional. MS (ES+) 222.1.
- 15

Etapa 2: 1-(3-aminopiridin-4-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

- 20 Se cargó un vial de microondas con ácido 1-(3-amino-4-piridil)piperidin-4-carboxílico (125 mg, 0.197 mmol), TBTU (200 mg, 0.62 mmol) y N-metilmetanamina (3.5 mL, 2M en MeOH). El tubo se selló y la mezcla se agitó durante 3 h a 120°C. El producto crudo se redisolvió en MeOH y se cargó en una columna SCX prelavada con MeOH, se purgó con MeOH y el producto se liberó con amoníaco metanólico. Los extractos de amoníaco se concentraron a presión reducida para producir 1-(3-aminopiridin-4-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida. MS (ES+) 249.2.
- 25

Preparación N-3: 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-amina



30

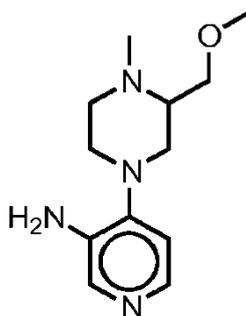
Etapa 1: (1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de tert-butilo

5 A una solución de N-[1-(3-nitro-4-piridil)-4-piperidil]carbamato de tert-butilo (2100 mg, 6.514 mmol) (preparado según métodos similares al ilustrado en la Etapa 1) de la Preparación N-1) y yodometano (4.623 g, 2.028 mL, 32.57 mmol) en DMF a 0°C se añadió en porciones hidruro de sodio (312.7 mg, 7.817 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo vertiendo la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron y se evaporaron para dejar un sólido naranja. Al sólido en crudo disuelto en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (10%) (346 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La reacción se filtró a través de celite y se evaporó para dejar (1-(3-aminopiridin-4-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de tert-butilo como un aceite amarillo. (600 mg, 20%) MS (ES+ -tBu) 251.1.

Etapa 2: 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-amina

15 Se añadió gota a gota una solución de LiAlH<sub>4</sub> (49.57 mg, 1.306 mmol) a una solución de N-[1-(3-amino-4-piridil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de tert-butilo (100 mg, 0.3264 mmol) en THF a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 50°C durante 3 h, luego a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de THF húmedo. La mezcla de reacción se sometió a partición entre NaOH 1N (50 mL) y éter dietílico (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dejar 4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-amina como un aceite amarillo. MS (ES+) 221.1.

Preparación N-4: 4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina



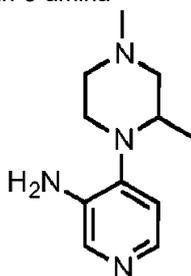
25 Etapa 1: 2-(metoximetil)-1-metil-4-(3-nitropiridin-4-il) piperazina

30 A (1-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazin-2-il)metanol (preparado según métodos similares al ilustrado en la Etapa 1 de la Preparación N-1) (250 mg, 0.9910 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C se añadió NaH (59.43 mg, 1.486 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de añadir MeI (281.3 mg, 123.4 µl, 1.982 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX prelavada, se purgó con MeOH y el producto se liberó con amoníaco metanólico. Los extractos de amoníaco se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 1-15% de MeOH:DCM produciendo 2-(metoximetil)-1-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazina (84 mg, 32%). MS (ES+) 237.1.

Etapa 2: 4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

40 A una solución de 2-(metoximetil)-1-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazina (84 mg, 0.31 mmol) en metanol se añadió Pd en C (10%, húmedo, Degussa) (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina como una película. (72 mg, 96%). MS (ES+) 267.1.

45 Preparación N-5: 4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-amina



## Etapa 1: 2-metil-1-(3-nitro-4-piridil)piperazina

5 A una solución de 3-metil-4-(3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (preparado según métodos similares al ilustrado en la Etapa 1 de la Preparación N-1) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1.445 g, 976.4  $\mu$ L, 12.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente, luego el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se redisolvió en MeOH y se cargó en una columna SCX prelavada con MeOH, se purgó con MeOH y el producto se liberó con amoníaco metanólico. Los extractos de amoníaco se concentraron a presión reducida para producir 2-metil-1-(3-nitro-4-piridil)piperazina (334 mg, 71%). MS (ES+) 223.1.

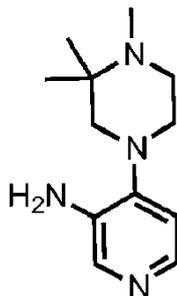
## 10 Etapa 2: 2,4-dimetil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperazina

A 2-metil-1-(3-nitro-4-piridil)piperazina en DMF (1.5 mL de 0.3 M, 0.4500 mmol) a 0°C se añadió NaH (18.00 mg, 0.4500 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y luego se añadió Mel (60.68 mg, gel 26.61, 0.4275 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. El crudo se cargó en una columna SCX prelavada con MeOH, se purgó con MeOH y el producto se liberó con amoníaco metanólico. Los extractos de amoníaco se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 1-15% de MeOH: DCM para producir 2,4-dimetil-1-(3-nitropiridin-4-il)piperazina. MS (ES+) 237.2.

## 20 Etapa 3: 4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

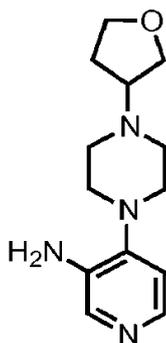
Una solución de 2,4-dimetil-1-(3-nitro-4-piridil)piperazina (89 mg, 0.3767 mmol) en metanol (4 mL) y Pd sobre C (10%, húmedo, Degussa) (20 mg) se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (globo). El catalizador se separó por filtración a través de un cartucho de Celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida produciendo 4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (71 mg, 91%). MS (ES+) 207.2.

## Preparación N-6: 4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)piridin-3-amina



30 A 4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (preparada según métodos similares a la descrita en la Preparación N-1) (120 mg, 0.5817 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C se añadió NaH (20.94 mg, 0.5235 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y luego se añadió Mel (276.3  $\mu$ L, 0.5526 mmol, 2M en TBDME). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se cargó en una columna SCX prelavada con MeOH, se purgó con MeOH y el producto se liberó con amoníaco metanólico. Los extractos de amoníaco se concentraron a presión reducida para producir 4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (128 mg, 73%). MS (ES+) 221.1.

## 40 Preparación N-7: 4-(4-(tetrahidrofurán-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina



Etapa 1: 1-(3-nitropiridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina

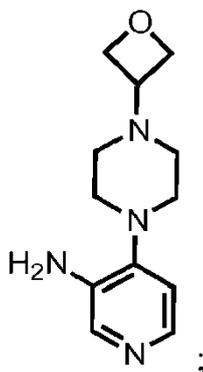
5 Se cargó un matraz de fondo redondo con 1-(3-nitro-4-piridil)piperazina (preparado según métodos similares al ilustrado en la Etapa 1 de la Preparación N-1), dihidrofuran-3(2H)-ona (98 mg), 1.13 mmol) y ácido acético (129  $\mu$ L, 2.27 mmol) en MeCN (4 mL). Se añadió  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (482.4 mg, 2.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida para dar 1-(3-nitropiridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina como un sólido amarillo. MS (ES+) 279.1.

10 Etapa 2: 4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina

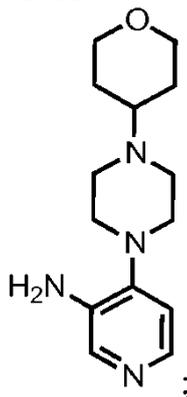
15 Una solución de 1-(3-nitropiridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina (316 mg, 1.13 mmol) en MeOH (15 mL), Pd en C (10%, húmedo, Degussa) (120 mg) se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. El producto crudo se redisolvió en MeOH y se cargó en una columna SCX prelavada con MeOH, se purgó con MeOH y el producto se liberó con amoníaco metanólico. Los extractos de amoníaco se concentraron a presión reducida para dar 4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina como un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (300 mg, pureza 77%, rendimiento 82%). MS (ES+) 249.2.

20 Se prepararon las siguientes aminopiridinas según métodos similares al ilustrado en la Preparación N-7:

4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina:

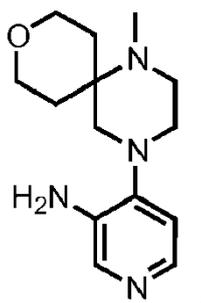


25 4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina:

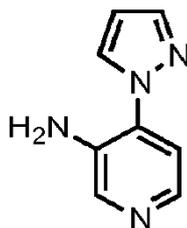


y

30 4-(1-metil-9-oxa-1,4-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)piridin-3-amina:



Preparación N-8: 4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina



5

Etapa 1: 3-nitro-4-(1H-pirazol-1-il)piridina

Se agitó una suspensión de pirazol (150 mg, 2.2 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (526 mg, 1.6 mmol) en MeCN anhidro (3.5 mL) durante 20 minutos en una atmósfera inerte. Luego se añadió 4-cloro-3-nitro-piridina (233 mg, 1.47 mmol) y se agitó durante la noche a 75°C. El insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida produciendo 3-nitro-4-(1H-pirazol-1-il)piridina que se usó sin purificación adicional. (410 mg, 98%). MS (ES+) 191.1.

15

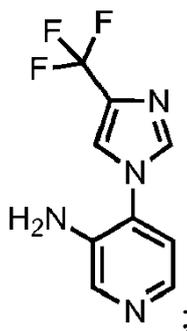
Etapa 2: 4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

A una solución de 3-nitro-4-(1H-pirazol-1-il)piridina (410 mg, 2.15 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pd en C (10%, húmedo, Degussa) (129 mg) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (globo). El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida produciendo 4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina. (285 mg, 82%). MS (ES+) 161.1.

20

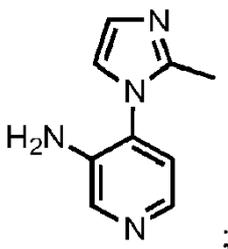
La siguiente aminopiridina se preparó de acuerdo con métodos similares a la descrita en la Preparación N-8:

4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina:

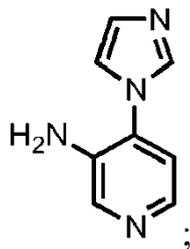


25

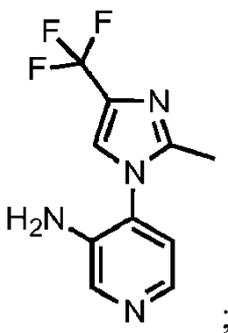
4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina:



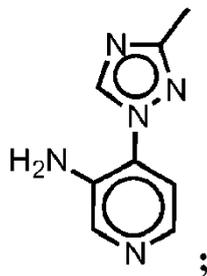
4-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina:



5 4-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina:

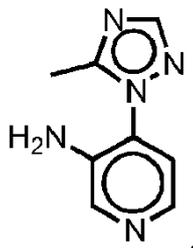


10 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina:

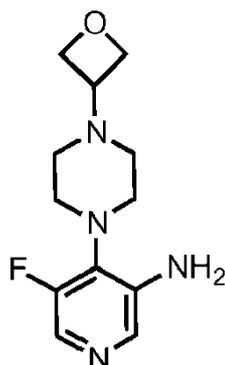


y

15 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina:



Preparación N-9: 5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina



## Etapa 1: 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperazina

- 5 En un recipiente/bomba de reacción sellado de 100 mL, se tomó 3-cloro-5-fluoro-4-yodo-piridina (5600 mg, 21.75 mmol) en NMP (12 mL). A la solución marrón clara resultante se añadió DIPEA (3.373 g, 4.546 mL, 26.10 mmol) seguido de piperazina (2.810 g, 32.62 mmol). El recipiente se selló y se calentó térmicamente a 120°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío para proporcionar una goma marrón que se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de DCM-DCM:MeOH: NH<sub>3</sub>(90:10:1) 100-0 a 0:100. Las fracciones que contenían el producto limpio se recogieron y se concentraron a vacío para proporcionar 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperazina en forma de un sólido de color crema. (3.52 g, 75%). MS (ES+) 216.0.

## Etapa 2: 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-(oxetan-3-il)piperazina

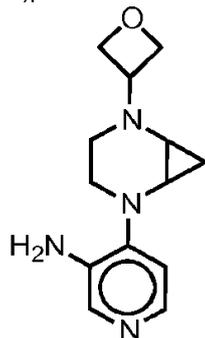
- 15 A una suspensión de 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperazina (900 mg, 4.173 mmol) en THF (9.000 mL) se añadió 3-oxetanona (601.4 mg, 8.346 mmol). A esta mezcla, bajo N<sub>2</sub>, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.034 g, 9.598 mmol) en porciones durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (2 ml) al matraz antes de concentrar la mezcla a vacío. El residuo se sometió a partición entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se basificó a pH 7-8 con NH<sub>4</sub>OH. Las fases orgánicas combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-(oxetan-3-il)piperazina como un sólido cremoso que se usó en la siguiente Etapa sin más purificación. MS (ES+) 272.1.

## Etapa 3: 5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina

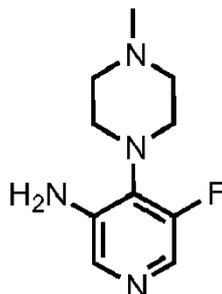
- 25 En un tubo a presión que contenía 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-(oxetan-3-il)piperazina (800 mg, 2.944 mmol) se añadió dioxano (6 mL). A esta solución se añadió carbamato de tert-butilo (517.3 mg, 4.416 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.918 g, 5.888 mmol), xantphos (85.17 mg, 0.1472 mmol) seguido de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (134.8 mg, 0.1472 mmol). El tubo se selló y se calentó térmicamente durante 60 h a 115°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en un lecho de celite. La torta se lavó con EtOAc y el filtrado combinado se concentró a vacío para dar un aceite negro. El residuo se recogió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (3 ml). La solución transparente de color marrón oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX-2 (10 g). Se purgó con MeOH (x3, CV) antes de eluir el producto deseado con NH<sub>3</sub> 2M en MeOH (x3 CV). El eluyente básico se concentró al vacío para proporcionar un aceite marrón oscuro que se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM-DCM:MeOH: NH<sub>3</sub> (90:10:1) un gradiente de 100-0 a 30:70. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina como un sólido marrón claro. 295 mg; MS (ES+) 253.2.

Las siguientes aminopiridinas se prepararon de acuerdo con métodos similares al ilustrado en la Preparación N-9:

- 40 4-(5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)piridin-3-amina:



## Preparación N-10: 5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-amina



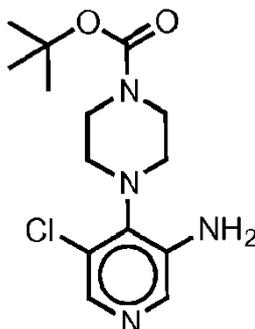
## 5 Etapa 1: 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4-metilpiperazina

Una solución de 3-cloro-5-fluoro-4-yodo-piridina (2.18 g, 8.468 mmol), 1-metilpiperazina (1.272 g, 1.409 ml, 12.70 mmol) y DIPEA (2.189 g, 2.950 mL, 16.94 mmol) en MeCN (13.08 mL) se calentó a 130°C en el microondas durante 300 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dejar 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4-metilpiperazina como un aceite amarillo/marrón. (1.16 g, 59%). MS (ES+) 230.0.

## Etapa 2: 5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

Una mezcla de carbamato de tert-butilo (709.9 mg, 6.060 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.291 g, 10.10 mmol), xantphos (146.1 mg, 0.2525 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (231.2 mg, 0.2525 mmol) y 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-metilpiperazina (1.16 g, 5.050 mmol) en dioxano (11.60 mL) se calentó a 110°C durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió carbamato de tert-butilo (709.9 mg, 6.060 mmol), xantphos (146.1 mg, 0.2525 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (231.2 mg, 0.2525 mmol) y la mezcla se calentó adicionalmente a 120°C en el microondas por 1 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un lecho de celite y se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, usando el sistema ISCO Companion eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para producir 5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina en forma de un aceite viscoso de color marrón claro. (642 mg, 60%). MS (ES+) 211.1.

## 25 Preparación N-11: 4-(3-amino-5-cloropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo



## 30 Etapa 1: 4-(3-cloro-5-nitropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-5-nitro-piridina (700 mg, 2,948 mmol), piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (823.6 mg, 4.422 mmol) y DIPEA (762.0 mg, 1.027 mL, 5.896 mmol) en NMP (2.5 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida para producir 4-(3-cloro-5-nitropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo que se usó en la siguiente Etapa sin purificación adicional (1 g, 99%). MS (ES+) 343.1.

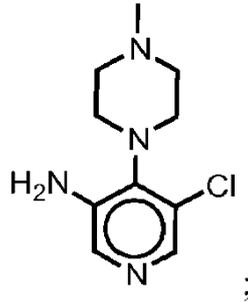
## Etapa 2: 4-(3-amino-5-cloropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-(3-cloro-5-nitropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (900 mg, 2.626 mmol) y ZnBr<sub>2</sub> (118.3 mg, 28.16 μL, 0.5252 mmol) en metanol (27.00 mL) se añadió Pd sobre C (10%, húmedo, Degussa) (300 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir 4-(3-amino-5-cloropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo que se usó sin purificación adicional (820 mg, 99%). MS (ES+) 313.2.

45

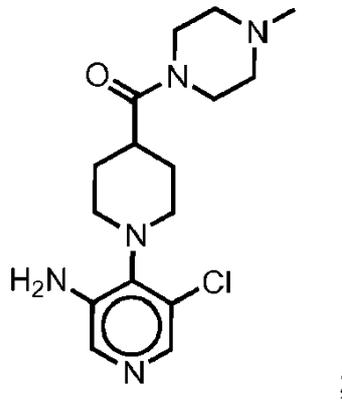
Las siguientes aminopiridinas se prepararon de acuerdo con métodos similares al ilustrado en la Preparación N-11:

5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina:



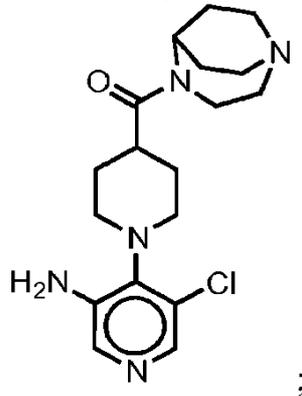
5

(1-(3-amino-5-cloropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:

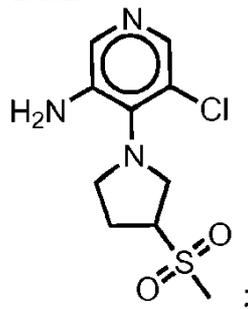


10

(1-(3-amino-5-cloropiridin-4-il)piperidin-4-il)(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)metanona:

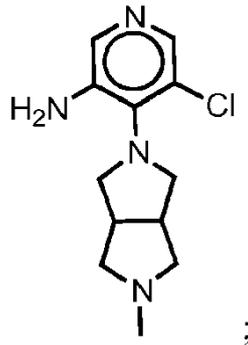


5-cloro-4-(3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)piridin-3-amina:

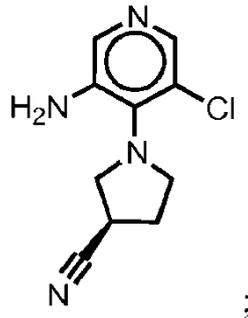


15

5-cloro-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-3-amina:

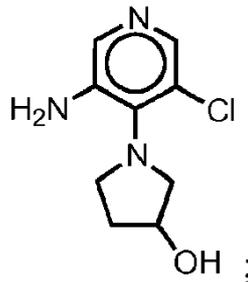


(R)-1-(3-amino-5-cloropiridin-4-il)pirrolidin-3-carbonitrilo:



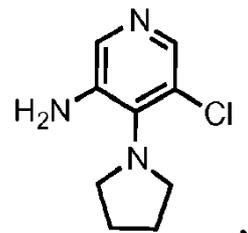
5

1-(3-amino-5-cloropiridin-4-il)pirrolidin-3-ol:

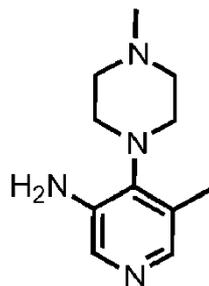


y

10 5-cloro-4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina:



Preparación N-12: 1-metil-4-(3-metil-5-nitropiridin-4-il)piperazina



15

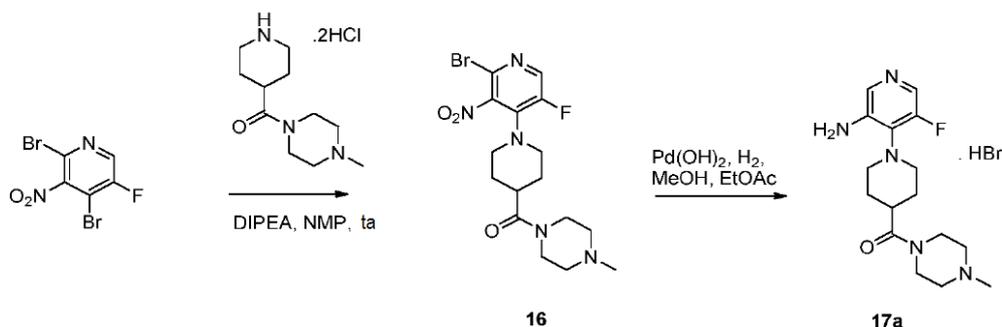
## Etapa 1: 1-metil-4-(3-metil-5-nitro-4-piridil)piperazina

5 A un matraz secado en estufa en atmósfera de nitrógeno se añadió 1-(3-bromo-5-nitro-4-piridil)-4-metil-piperazina (sintetizada a partir de 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina de acuerdo con métodos similares al representado en la Etapa 1 de la Preparación N-1) (750 mg, 2.491 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (34.21 mg, 0.03736 mmol) y X-Phos (35.62 mg, 0.07473 mmol). Se añadió THF anhidro (37.50 mL) seguido de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano trimetilaluminio (638.6 mg, 2.491 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando el sistema ISCO Companion (columna de 24 g, acetato de etilo/éter de petróleo (EtOAc al 0-100%)) para producir 1-metil-4-(3-metil-5-nitro-4-piridil)piperazina como un aceite amarillo. (290 mg, 49%). MS (ES+) 237.1.

## Etapa 2: 5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

15 Una suspensión de Pd en C, (10%, húmedo, Degussa) (130.6 mg, 0.1227 mmol) con 1-metil-4-(3-metil-5-nitro-4-piridil) piperazina (290 mg, 1.227 mmol) en metanol (5.800 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol y acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío para dejar 5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina como un aceite amarillo (243 mg, 96%). MS (ES+) 207.1.

20 Preparación N-13: (1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (hidrobromuro) 17a

**Esquema 5**

25 Etapa 1: (1-(2-bromo-5-fluoro-3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 16

30 Se cargó un matraz de fondo redondo con dihidrocloruro de (4-metilpiperazin-1-il)-(4-piperidil)metanona (16.45 g, 57.89 mmol) y DIPEA (23.20 g, 31.27 mL, 179.5 mmol) en NMP (160 mL). Se añadió 2,4-dibromo-5-fluoro-3-nitropiridina (17.36 g, 57.89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dihidrocloruro de (4-metilpiperazin-1-il)-(4-piperidil)metanona adicional (1.65 g, 0.1 eq) y DIPEA (1 mL, 0.1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía (330 g de SiO<sub>2</sub>, 0 a 5% de MeOH (que contenía hidróxido de amonio al 10%)/DCM) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (20.24 g, 81%). MS (ES+) 432.0.

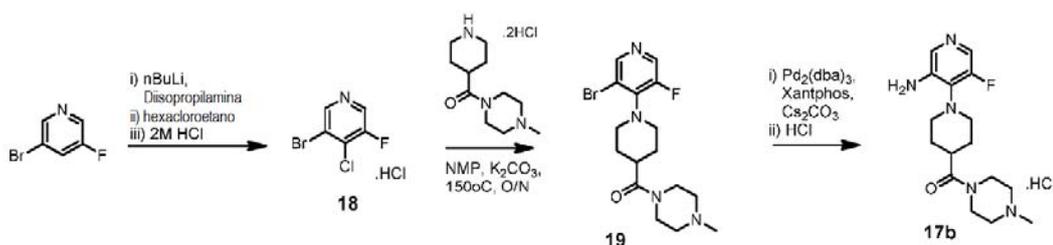
35 Etapa 2: hidrobromuro de (1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 17a

40 [1-(2-Bromo-5-fluoro-3-nitro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona 16 (20.24 g, 47.04 mmol) se disolvió/suspendió en MeOH (389 mL)/EtOAc (78 mL) y Pd(OH)<sub>2</sub> (1.651 g, 2.352 mmol). La mezcla resultante se desgasificó mediante ciclos de vacío/nitrógeno (x5) y la atmósfera se intercambió mediante ciclos de vacío/hidrógeno (x5). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 6 horas. Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> adicional (4.95 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo hidrógeno. La mezcla se filtró a través de celite, lavando con metanol. El filtrado se concentró a vacío para dejar una goma de naranja. Aproximadamente se añadieron 150 mL de etanol y la mezcla se hizo girar sobre buchi durante 10 minutos, habiéndose formado un precipitado amarillo durante este tiempo. La suspensión se sometió a sonicación durante 5 minutos y luego el sólido se recogió por filtración, se lavó con mínimo etanol y se secó por succión durante 1 h para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido. Se obtuvo una segunda cosecha de producto concentrando el filtrado al vacío. El residuo se suspendió luego en mínimo etanol y se sometió a sonicación durante 5 minutos,

luego se recogió el sólido por filtración, se secó por succión para dejar la segunda cosecha del producto como un sólido amarillo. Ambos cultivos de producto se combinaron para proporcionar el producto como un sólido amarillo (15.8 g, 79%). MS (ES+) 322.2.

5 Preparación N-14: (1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (hidrocloruro) 17b

**Esquema 6**



Etapa 1: hidrocloreto de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina 18

10 A una solución de diisopropilamina (6.899 g, 9.555 mL, 68.18 mmol) en THF (75 mL) enfriada a -78°C, se añadió  
 15 butillitio (25 mL de 2.5 M en hexanos, 62.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a -20°C y luego se enfrió  
 de nuevo a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-5-fluoro-piridina (10 g, 56.82 mmol) en THF  
 20 (25 mL) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C (aproximadamente 30 minutos). La mezcla de reacción se  
 agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1,1,2,2,2-hexacloroetano (14.8 g,  
 62.5 mmol) en THF (20 mL), manteniendo la temperatura debajo de -70°C (durante aproximadamente 30 minutos).  
 La mezcla se agitó a -78°C durante 20 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, se enfrió de nuevo a 0°C y  
 se inactivó con agua (100 mL). Luego se añadió EtOAc (400 mL), y la capa orgánica se separó, se lavó con agua  
 (2x), salmuera (1x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para dejar un sólido marrón. El sólido se trituró  
 en pentano (100 mL) durante 10 minutos, luego se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el  
 producto como un aceite marrón que se volvió sólido cristalino en reposo, 11.85 g, 89%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78  
 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

25 A una solución de 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina (7.56 g, 32.18 mmol) en pentano (100 mL) se añadió cloruro de  
 hidrógeno (2M en éter) (17.7 mL de 2 M, 35.4 mmol). Un precipitado blanquecino se formó al instante. La mezcla se  
 agitó durante 5 minutos, luego el sólido se recogió por filtración, se lavó con pentano y se secó por succión para  
 proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (4.79 g, 60%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77 (s, 1H),  
 8.75 (s, 1H).

30 Etapa 2: (1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 19

35 Una mezcla de dihidrocloreto de (4-metilpiperazin-1-il)-(4-piperidil)metanona (50.65 g, 178.2 mmol), hidrocloreto de  
 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina 18 (40 g, 162 mmol) y carbonato dipotásico (94.04 g, 680.4 mmol) en NMP (400  
 mL) se calentó a 150°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente luego se filtró para eliminar  
 las sales inorgánicas y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (800 mL), se lavó con  
 40 salmuera (100 mL x 4), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite viscoso  
 marrón. Este residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (aproximadamente 800 g de sílice), se cargó en  
 sílice en DCM, luego se eluyó con 3% de metanol (que contiene 10% de hidróxido de amonio)/DCM para  
 proporcionar el producto deseado en forma de un aceite marrón que cristalizó en de pie (27.44 g, 44%). MS (ES+)  
 387.1.

Etapa 3: hidrocloreto de (1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 17b

45 Se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3.818 g, 4.169 mmol) y Xantphos (4.824 g, 8.337 mmol) a una mezcla desgasificada (3 x  
 vacío/N<sub>2</sub> ciclos) de difenilmetanimina (16.62 g, 15.39 mL, 91.71 mmol), [1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)-(4-  
 metilpiperazin-1-il)metanona 19 (32.12 g, 83.37 mmol), carbamato de tert-butilo (3.649 g, 31.15 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
 (81.49 g, 250.1 mmol) en dioxano (550 mL) en un matraz de fondo redondo bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se lavó  
 con nitrógeno a través de 2 x ciclos de vacío/N<sub>2</sub> y a continuación se agitó a 100°C durante la noche bajo N<sub>2</sub>. La  
 50 mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se sometió a partición entre EtOAc (1 L) y agua (100 mL). La  
 capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x 100 mL) y salmuera (1x 100 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se  
 concentró al vacío para proporcionar un aceite viscoso naranja oscuro (56.15 g). Este residuo crudo se disolvió  
 después en THF (482 mL) y cloruro de hidrógeno (300 mL de 2 M, 600 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante  
 30 minutos. El THF se eliminó a vacío y la solución acuosa restante se lavó con EtOAc (2x) luego se basificó a pH=8  
 con solución de NaOH 2M (aproximadamente 310 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (1x), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido naranja (25.44 g). El sólido naranja se disolvió en dioxano (300 mL) y luego HCl 4M en dioxano (19.8 mL, 79.16 mmol) se añadió lentamente durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 20 minutos y el precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con dioxano (aproximadamente 100 mL), éter dietílico (100 mL), se secó por succión para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (25.13 g, 84%) MS (ES+) 322.2.

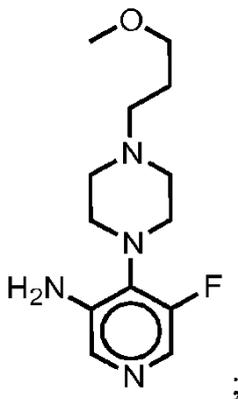
Etapa 3a: (1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 17

En un método alternativo a la Etapa 3 anterior, se añadieron Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.189 g, 1.298 mmol) y xantphos (1.502 g, 2.596 mmol) a una mezcla desgasificada (3 x vacío/ $\text{N}_2$  ciclos) de [1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona 19 (10 g, 25.96 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (16.92 g, 51.92 mmol) en dioxano (150 mL) bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se separó por filtración y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se sometió a partición entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío para dejar N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidilo]-3-piridil]carbamato de tert-butilo como un sólido rojo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ES+) 422.2.

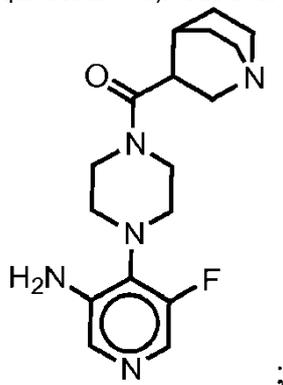
A una suspensión de N-[5-fluoro-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-piperidil]-3-piridil]carbamato de tert-butilo (3.34 g, 7.924 mmol) en dioxano (25 mL) se añadió HCl (4M en dioxano) (8 mL de 4M) y la mezcla se calentó a  $40^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración, se lavó con dioxano (15 mL) y después con EtOAc (2 x 20 ml) y se secó a vacío para dejar un sólido blanco que se sometió a partición entre EtOAc (70 mL) y 1M de carbonato de sodio (50 mL). El extracto orgánico combinado se secó y se concentró a vacío para producir 2.26 g de un sólido blanquecino que se suspendió en MeCN (5 mL). El sólido se recogió por filtración, se lavó con Mínimo MeCN (3 a 5 mL) y se secó por succión para dejar (1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazina)-1-il)metanona como un sólido blanco. MS (ES+) 322.1.

Los siguientes intermedios de aminopiridina se prepararon usando un procedimiento similar a la Preparación N-13 o la Preparación N-14:

5-fluoro-4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)piridin-3-amina:

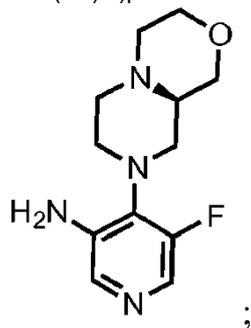


(4-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)(quinuclidin-3-il)metanona:

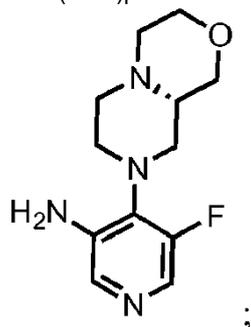


35

(R)-5-fluoro-4-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-amina:

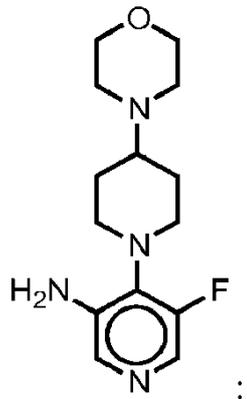


(S)-5-fluoro-4-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)piridin-3-amina:

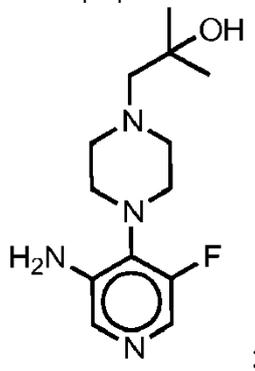


5

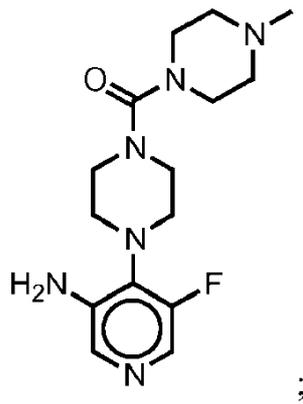
5-fluoro-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-3-amina:



10 1-(4-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilpropan-2-ol:

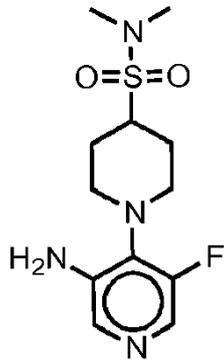


(4-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:



;

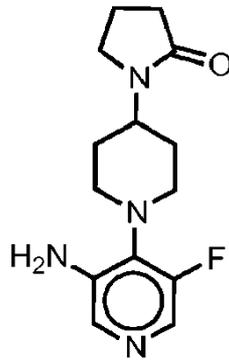
1-(3-amino-5-fluoropyridin-4-il)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-sulfonamida:



;

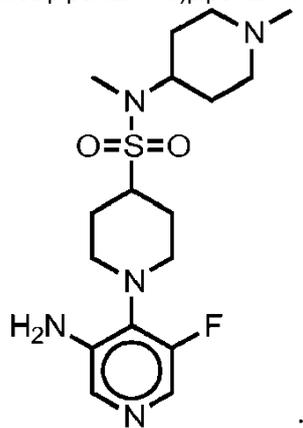
5

1-(1-(3-amino-5-fluoropyridin-4-il)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona:



;

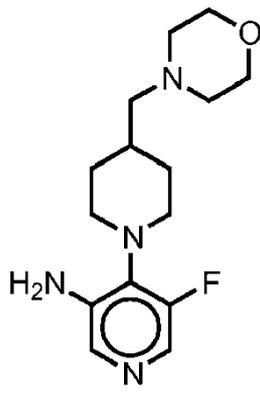
1-(3-amino-5-fluoropyridin-4-il)-*N*-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-sulfonamida:



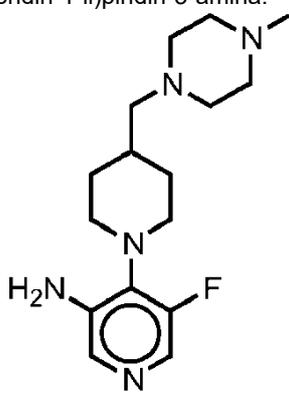
;

10

5-fluoro-4-(4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

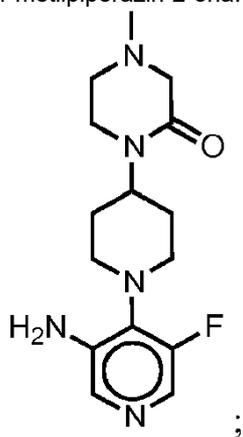


5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

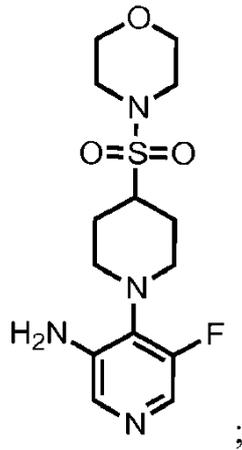


5

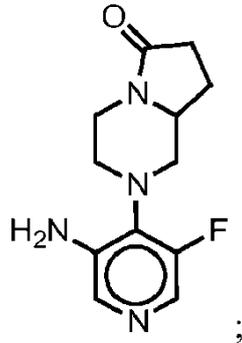
1-(1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)-4-metilpiperazin-2-ona:



10 5-fluoro-4-(4-(morfolinosulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

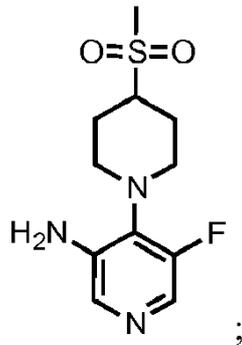


2-(3-amino-5-fluoropyridin-4-yl)hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona:

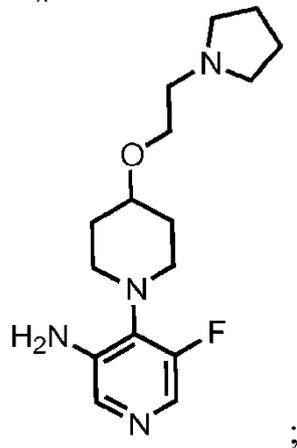


5

5-fluoro-4-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-yl)piridin-3-amina:

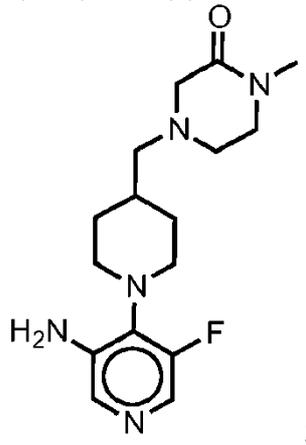


5-fluoro-4-(4-(2-(pirrolidin-1-yl)etoksi)piperidin-1-yl)piridin-3-amina:

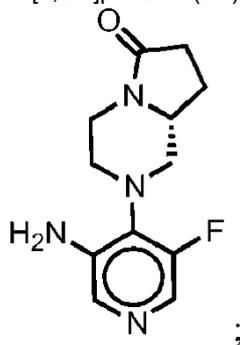


10

4-((1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)-1-metilpiperazin-2-ona:

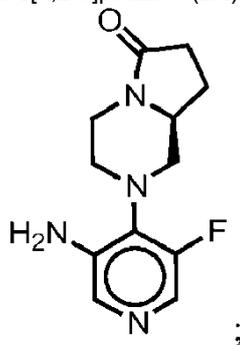


(*R*)-2-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2*H*)-ona:

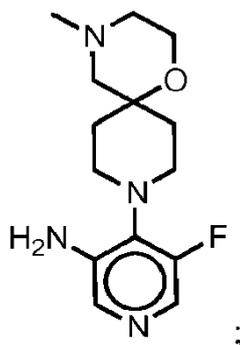


5

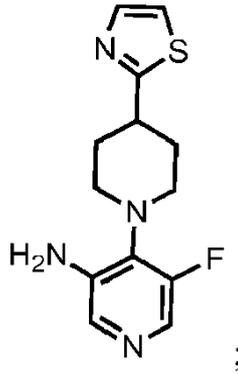
(*S*)-2-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2*H*)-ona:



10 5-fluoro-4-(4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)piridin-3-amina:

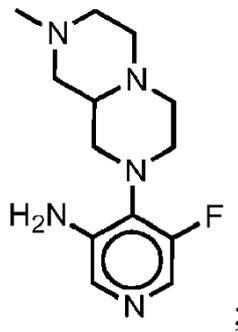


5-fluoro-4-(4-(tiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

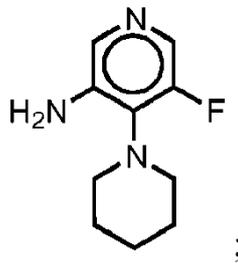


5

5-fluoro-4-(8-metilhexahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-2(6H-il)piridin-3-amina:

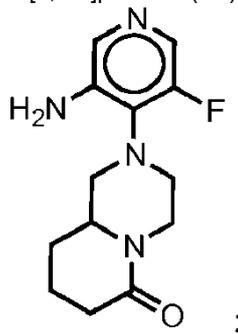


5-fluoro-4-(piperidin-1-il)piridin-3-amina:



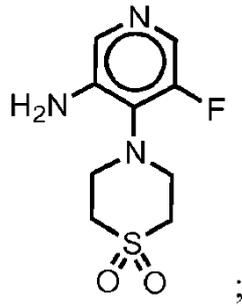
10

2-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona:

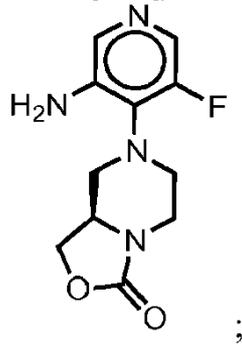


15

4-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)tiomorfolin-1,1-dióxido:

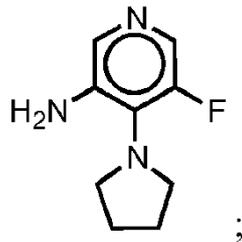


(R)-7-(3-amino-5-fluoropyridin-4-il)tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona:



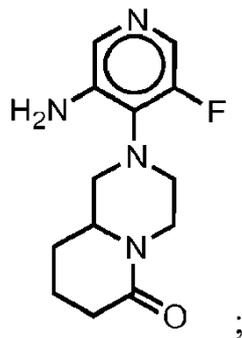
5

5-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina:

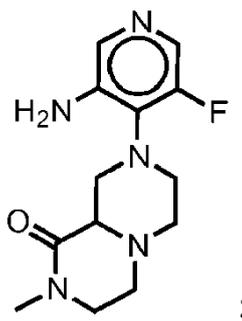


10

2-(3-amino-5-fluoropyridin-4-il)hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona:

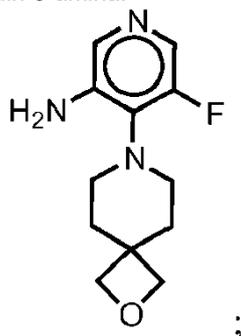


8-(3-amino-5-fluoropyridin-4-il)-2-metiloctahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-1-ona:

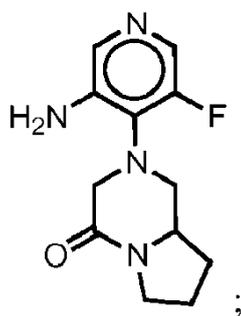


15

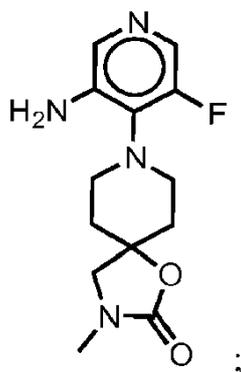
5-fluoro-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-amina:



5 2-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-4(1H)-ona:

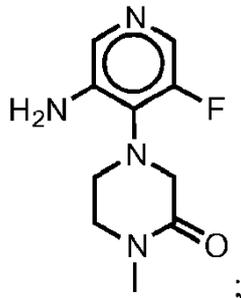


8-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)-3-metil-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona:

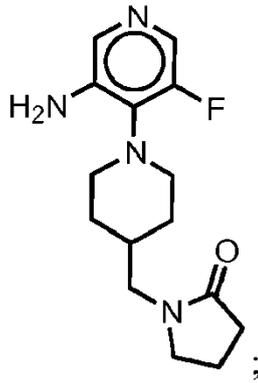


10

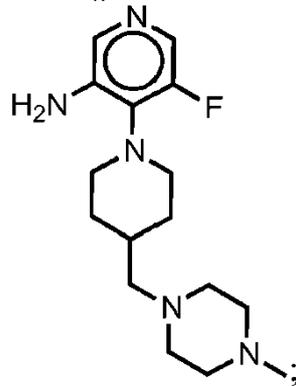
4-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)-1-metilpiperazin-2-ona:



15 1-((1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona:

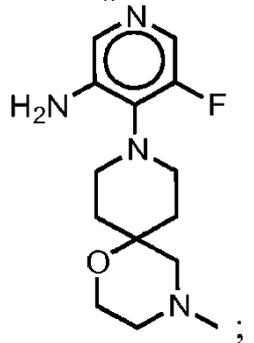


5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:



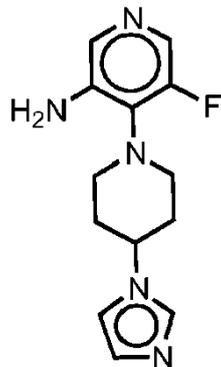
5

5-fluoro-4-(4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)piridin-3-amina:

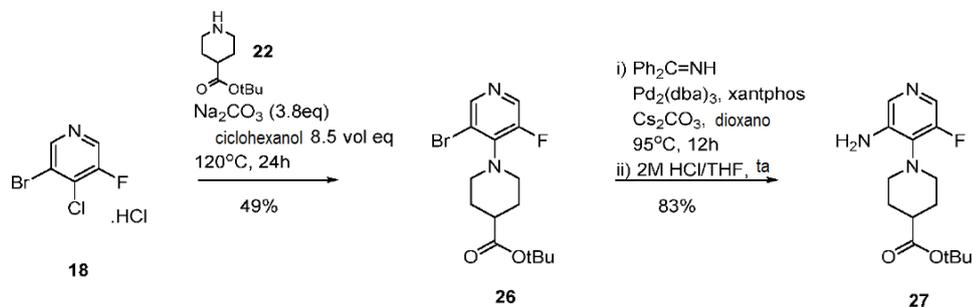


y

10 4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-amina:



Preparación N-15: 1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo

**Esquema 7a:**

## 5 Etapa 1: 1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 26

Se calienta un matraz ensanchado de 3L equipado con un termómetro, un condensador, una conducción de nitrógeno y un agitador superior a  $40^\circ\text{C}$  (externo) y luego se carga con ciclohexanol (750 mL), carbonato de disodio (129.8 g, 1.225 mol), 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina (ácido clorhídrico 18) (137.5 g, 556.8 mmol) y piperidin-4-carboxilato de tert-butilo (123.8 g, 668.2 mmol) purgado con ciclohexanol (350 mL). La mezcla se calentó a  $120^\circ\text{C}$  de temperatura interna durante la noche (18 h). La mezcla de reacción se retiró de la placa calefactora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron agua (687.5 ml) y EtOAc (687.5 mL), se agitó durante 10 minutos y luego se transfirió a un embudo de separación. Se añadió EtOAc adicional (1.238 L), se mezcló y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (687 mL), se retiró la fase acuosa, se recogió la capa orgánica. Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo con EtOAc (687.5 mL), se eliminó la capa acuosa y se combinó la fase orgánica con otras sustancias orgánicas. Las fases orgánicas se concentraron al vacío (temperatura del baño de agua =  $60^\circ\text{C}$ , vacío hasta 2 mBar) dejando un aceite marrón viscoso.

Se disolvió el aceite en 25% de EtOAc/éter de petróleo y luego se pasó a través de un lecho de sílice corta, eluyendo con 25% de EtOAc/éter de petróleo hasta que no salió más producto. El filtrado se concentró a vacío para dejar un aceite marrón, 127.1 g. El producto fue repurificado por columna ISCO Companion (1.5 kg de sílice, cargado en DCM, eluyendo de 0 a 20% de EtOAc/éter de petróleo), las fracciones de producto combinadas y concentradas in vacuo para dejar el producto deseado 26 como un sólido amarillo pálido a crema, (98 g, 49% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.12 (tt, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H) and 1.43 (s, 9H). MS (ES+) 361.0.

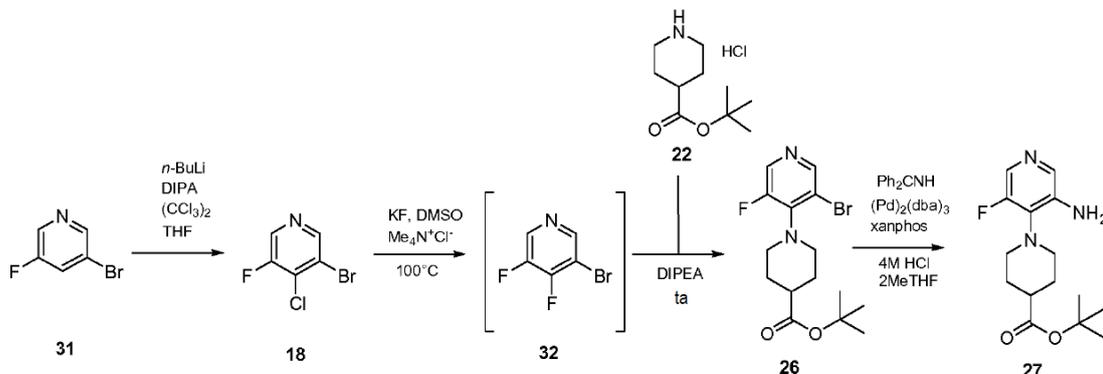
## Etapa 2: 1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 27

A una solución de 1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 26 (98 g, 272.8 mmol), difenilmetanimina (59.34 g, 54.94 mL, 327.4 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (177.8 g, 545.6 mmol) en dioxano (1.274 L) se añadió xantphos (15.78 g, 27.28 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (12.49 g, 13.64 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a  $95^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se sometió a partición entre EtOAc (1000 mL, 10 vol ec.) y agua (490 mL, 5 vol ec.). Se mezcló y se separó la capa orgánica. Las fases orgánicas se lavaron adicionalmente con agua (1 x 250 mL), salmuera (250 mL), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para dejar el producto crudo como un aceite viscoso de color rojo oscuro, 185.3 g.

Se disolvió el producto oleoso obtenido (185.3 g) en THF (882.0 mL) y se añadió HCl (545.5 ml de 2 M, 1.091 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El THF se eliminó a vacío y luego se añadió más HCl (2M) (588.0 mL). La fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc (294.0 mL). Se formó una gran cantidad de un precipitado amarillo durante la extracción en fase orgánica y acuosa, el sólido tanto de la fase orgánica como acuosa se recogió por filtración y se secó por succión. El filtrado mixto orgánico y acuoso se añadió al embudo de separación, se extrajo con HCl 2M (2 x 200 mL). Todas las fases acuosas más el sólido recogidas en sinterizado (producto) se combinaron para dar una suspensión. El pH se ajustó a 6 usando NaOH 2M y se extrajo con DCM (3 x 600 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para dejar un sólido ceroso anaranjado pálido. 112.2 g. Este sólido se suspendió en MeCN (200 mL), se agitó durante 10 minutos y luego se recogió el sólido por filtración, se lavó con Mínimo MeCN y se secó por succión para dejar el producto 27 como un sólido blanco (66.8 g, 83% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.91 (tt, 2H), 2.36 (tt, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). MS (ES+) 297.1.

50

**Esquema 7b: Síntesis alternativa de 1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil) piperidin-4-carboxilato de tert-butilo**



**Etapa 1: Hidrocloruro de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina 18**

- 5 Una solución de diisopropilamina (101.2 g, 140.2 mL, 1.000 mol) en tetrahidrofurano (1.148 L) se enfrió entre -25°C y -20°C. Se añadió butil litio (2.5M en hexanos) (400 mL de 2.5 M, 1.000 mol) a una velocidad tal que mantuviera la temperatura de reacción por debajo de -20°C (20 minutos adicionales). La mezcla se dejó calentar a 4°C durante 1 hora, luego se volvió a enfriar a -78°C. Se añadió 3-bromo-5-fluoropiridina (153.0 g, 869.6 mmol) en tetrahidrofurano (382.5 mL) durante 40 minutos. La mezcla se agitó durante 90 minutos, luego se añadió gota a gota una solución de 1,1,1,2,2,2-hexafluoroetano (205.9 g, 869.6 mmol) en tetrahidrofurano (350.0 mL) durante 40 minutos. Una vez que se completó la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y luego se transfirió a agua fría (2 L), se agitó durante 20 minutos y después se añadió MTBE (2.5 L) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos, luego se transfirió al embudo de separación y se separó la capa orgánica. El compuesto acuoso se transfirió de vuelta al recipiente de reacción y se extrajo adicionalmente con MTBE (2.5 L), se agitó vigorosamente durante 10 minutos y luego se transfirió al embudo de separación y se separó la capa orgánica. Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón. El aceite se disolvió en pentano (500 mL) y éter (300 mL). Se añadió HCl (2M en éter) (434.8 mL de 2M, 869.6 mmol) lentamente con agitación. Tras la adición completa, la mezcla se agitó durante 20 minutos, luego se recogió el sólido por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío durante 1 h para dejar el producto 18 como un sólido beige (148.9 g, 69%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77 (2H, s); <sup>19</sup>F RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -124.8; MS 210.8.

**Etapa 2: 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il) piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 26**

- 25 Se suspendió hidrocloruro de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina 18 (62 g, 251.1 mmol) en DCM (600 mL) y se agitó. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente hidróxido de sodio (276.2 mL de 1 M, 276.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla estaba separada por fases. Se añadió más DCM/agua para ayudar a la separación de fases. Algunas partículas endurecidas permanecieron en la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con heptano. La solución de heptano se filtró a través de un lecho de florsil, eluyendo con heptano. El filtrado se concentró hasta un aceite que se solidificó. Esto dio 41 g de base libre.

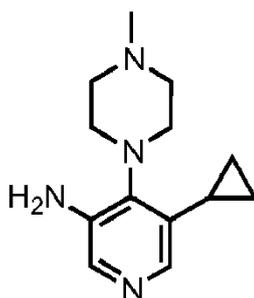
- 35 Una mezcla completamente agitada de base libre de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina (55 g, 0.26 mol), fluoruro de potasio (31 g, 0.53 mol) y Me<sub>4</sub>NCl (5.8 g, 53 mmol) en DMSO (400 mL) se calentó a 130°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron hidrocloruro de piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 22 (66 g, 0.30 mol) y DIPEA (65 g, 0.50 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se dividió en porciones entre DCM/agua. La capa orgánica se lavó con agua (3x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró sobre gel de sílice usando DCM como eluyente. El filtrado se evaporó para dar 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 26 (61 g, 65%) como un sólido amarillo claro; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.12 (tt, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H) and 1.43 (s, 9H); <sup>19</sup>F RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -135.2; MS (ES<sup>+</sup>) 361.0.

**Etapa 3: 1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 27**

- 45 Se disolvió 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il) piperidin-4-carboxilato de tert-butilo 26 (800 g, 2.23 mol) en 1,4-dioxano (7.5L). Se añadió difenilmetanimina (484 g, 2.67 moles) en una porción seguido de carbonato de cesio (1.45 kg, 4.45

moles), xantofos (129 g, 223 mmoles) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (102 g, 111 mmoles). Se añadió 1,4-dioxano adicional (2.9L) y la mezcla se calentó a  $95^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno hasta que se completó la reacción (determinada por análisis de HPLC). La mezcla se enfrió a  $20^\circ\text{C}$  y se añadieron acetato de etilo (8L) y agua (4L). La fase orgánica se aisló y se lavó con agua (4L) y salmuera (3.5L) y se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró hasta un aceite marrón (1.3 kg). El aceite se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (7.2L) y se añadió HCl 2M a  $20^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa acuosa se aisló y la capa orgánica se extrajo con HCl 2M (1.2L). La fase acuosa combinada se neutralizó con NaOH 2M (5.4L, pH 8-9). El producto se extrajo en 2-metiltetrahidrofurano (14L luego 2x5L). Los extractos combinados se lavaron con agua (1.6L) y la solución orgánica se concentró. El residuo se suspendió en acetonitrilo (2L), se filtró y se secó. Esto dio el producto 27 como un sólido blanco (568.7g, 86.5%);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.91 (tt, 2H), 2.36 (tt, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  - 140.0; MS (ES+) 297.1.

Preparación N-16: 5-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina



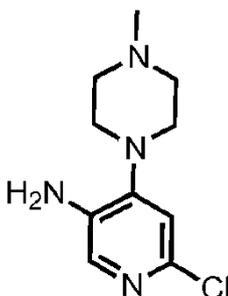
Etapa 1: 1-(3-ciclopropil-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina

Una mezcla de 1-(3-bromo-5-nitro-4-piridil)-4-metilpiperazina (sintetizada a partir de 1-metilpiperazina y 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina usando el procedimiento de la Etapa 1 de Preparación N-1) (467.4 mg, 1.552 mmol), ferroso; dicloro-bis [ciclopenta-1,4-dien-1-il(difenil)fosfonio]paladio(2-); diclorometano (63.37 mg, 0.07760 mmol), carbonato de potasio (429.0 mg, 3.104 mmol) y ácido ciclopropilborónico (200.0 mg, 2.328 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (x2). La reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  en un tubo sellado durante 18 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad, produciendo 1-(3-ciclopropil-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina como un sólido naranja oscuro que se usó directamente en la siguiente reacción sin más purificación (288 mg, 66%). MS (ES+) 263.2

Etapa 2: 5-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

A una solución de 1-(3-ciclopropil-5-nitro-4-piridil)-4-metil-piperazina (220.4 mg, 0.8403 mmol) en metanol (25 mL) se añadió Pd sobre carbono (10%, Degussa, 6.387 mg, 0.006002 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno, durante 7 h. La reacción se filtró a través de un tapón de Celite, se lavó con MeOH y el filtrado se concentró a vacío produciendo 5-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina como un residuo naranja. (194 mg, 99%).

Preparación N-17: 6-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina



Etapa 1: 1-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina

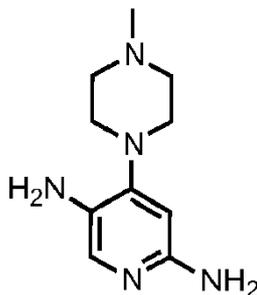
Se añadió 1-metilpiperazina (298.5 mg, 330.6  $\mu\text{L}$ , 2.980 mmol) en THF (5 mL) a una solución en agitación de 2,4-dicloro-5-nitro-piridina (500 mg, 2.591 mmol) y DIPEA (401.8 mg, 541.5  $\mu\text{L}$ , 3.109 mmol) en THF (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 40

g, eluyendo con 0 a 10% de soluciones de MeOH/DCM) para dar 1-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina como amarillo sólido (638 mg, 96% de rendimiento). MS (ES+) 257.1.

5 Etapa 2: 6-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

Se disolvió 1-(2-cloro-5-nitro-4-piridil)-4-metil-piperazina (580 mg, 2.260 mmol) en AcOH (20 mL)/agua (2 mL) y Fe (2.524 g), 45,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se cargó en 50 g de cartucho SCX-2 (prelavado con MeOH). El cartucho se lavó con mezclas de DCM/MeOH, antes de eluir el producto con NH<sub>3</sub> 2M en mezclas de MeOH/DCM. El disolvente se eliminó a vacío para dar 6-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina como un sólido púrpura (510 mg, 99% de rendimiento). MS (ES+) 227.1.

Preparación N-18: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diamina



15

Etapa 1: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-amina

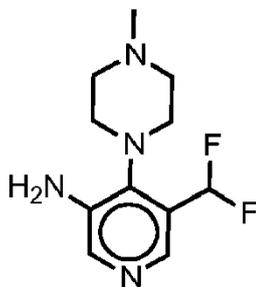
20 Se añadió 1-metilpiperazina (265.5 mg, 294.0 µL, 2.651 mmol) en THF (5 mL) a una suspensión agitada de 4-cloro-5-nitro-piridin-2-amina (400 mg, 2.305 mmol) y DIPEA (357.5 mg, 481.8 µL, 2.766 mmol) en THF (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 90 horas antes de eliminar el disolvente a vacío. El residuo se trituró a partir de DCM/MeOH y el precipitado resultante se lavó con soluciones de DCM/MeOH. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 40 g, eluyendo con 0 al 10% de NH<sub>3</sub> 2M en MeOH/DCM) para dar 4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-amina como un sólido amarillo (355 mg, 65% de rendimiento). MS (ES+) 238.1.

25

Etapa 2: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diamina

30 Se añadió Pd sobre C, (10%, húmedo, Degussa) (140 mg, 0.1316 mmol) a una solución en agitación de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-amina (355 mg, 1.496 mmol) en una mezcla de EtOAc (5 mL) y EtOH (50 mL). La reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a vacío para dar 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diamina como un sólido marrón (291 mg, 94% de rendimiento). MS (ES+) 208.1.

35 Preparación N-19: 5-(difluorometil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina



40

Etapa 1: 5-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

45 Se añadió 1-metilpiperazina (2.109 g, 21.06 mmol) en DCM (62.50 mL) a una solución en agitación de 3-bromo-4-cloro-5-nitro-piridina (5000 mg, 21.06 mmol) y DIPEA (3.266) g, 4.402 mL, 25.27 mmol) en DCM (62.50 mL) a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío. El residuo se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y DCM. El extracto orgánico combinado se secó y se concentró a vacío. El sólido naranja se suspendió en ácido acético (60.00 mL) antes de añadir hierro (7.059 g, 126.4 mmol). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió DCM:EtOAc (4:1) (400 mL) a la reacción. La suspensión parda resultante

se filtró usando un cartucho de Celite prehumedecido (25 g), lavando con más DCM:MeOH (4:1) (200 mL). El filtrado combinado se concentró a vacío para proporcionar una goma roja/marrón que se purificó por cromatografía sobre sílice (Rf Companion, cartucho de 80 g), eluyendo con DCM-DCM: MeOH:NE<sub>3</sub> (90:10:1) en un gradiente de 100-0 a 20-80. Las fracciones que contenían el producto limpio se recogieron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina como un aceite viscoso, claro, amarillo claro que solidifica al dejarlo en reposo. MS (ES+) 273.1.

Etapa 2: 1-(3-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-4-metilpiperazina

5-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (3000 mg, 11.06 mmol), hexano-2,5-diona (6.312 g, 6.487 mL 55.30 mmol) en ácido acético (20 mL) se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío produciendo un aceite que se purificó por filtración sobre sílice para producir 1-(3-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-4-metilpiperazina como un sólido blanquecino. MS (ES+) 351.1.

Etapa 3: 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinaldehído

Se enfrió una solución de 1-[3-bromo-5-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-piridil]-4-metilpiperazina (1250 mg, 3.579 mmol) en THF (35.79 mL) a -78°C y se añadió t-BuLi (2.105 mL de 1.7 M, 3.579 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C antes de añadir DMF (261.6 mg, 277.1, 3.579 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 h a -78°C. La reacción se inactivó con MeOH (5 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL y 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dejar un aceite naranja. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc a EtOAc:MeOH 20%) produjo 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinaldehído como un sólido cristalino amarillo pálido. MS (ES+) 299.2.

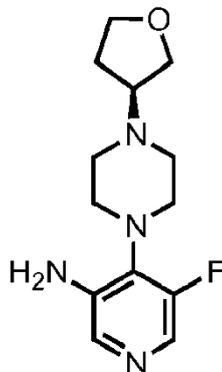
Etapa 4: 1-(3-(difluorometil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)-4-metilpiperazina

A una solución de 5-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-carbaldehído (100 mg, 0.3351 mmol) en cloruro de metileno (335.1 µL) a temperatura ambiente se añadió 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-{4}-sulfanil)etanamina (370.8 mg, 1.676 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (2 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 5 mL) para producir 1-(3-(difluorometil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-metilpiperazina como un aceite amarillo. MS (ES+) 321.2.

Etapa 5: 5-(difluorometil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina

Una solución de 1-[3-(difluorometil)-5-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-piridil]-4-metilpiperazina (80 mg, 0.2497 mmol) y NH<sub>2</sub>OH (165.0 mg, 4.994 mmol) en una mezcla de trietilamina (101.1 mg, 139.3 µL, 0.9988 mmol), etanol (1 mL) y H<sub>2</sub>O (0.25 mL) se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cargando directamente en un cartucho de SCX-2 y se eluyó con MeOH seguido de NH<sub>3</sub>/MeOH. La fracción básica se concentró al vacío produciendo 5-(difluorometil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 243.1.

Preparación N-20: (S)-5-fluoro-4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina



Etapa 1: (S)-1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina

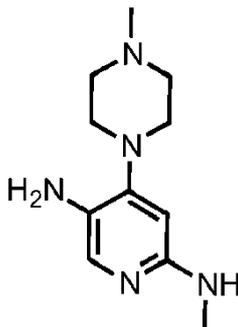
Se añadió MsCl (393.3 mg, 265.7 µL, 3.433 mmol) a una solución de (3R)-tetrahidrofuran-3-ol (275 mg, 3.121 mmol) y Et<sub>3</sub>N (379.0 mg, 522.0 µL, 3.745 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y DCM (5 mL) y las capas se

separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1 x 5 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en n-BuOH (5 mL) y se añadió 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)piperazina (1.010 g, 4.682 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 118°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100%/éter de petróleo). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dejar (S)-1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina como un sólido blanquecino. MS (ES+) 288.1.

10 Etapa 2: (S)-5-fluoro-4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-amina

Se añadieron precatalizador de BrettPhos (4.183 mg, 0.005250 mmol) y BrettPhos (2.818 mg, 0.005250 mmol) a una solución de carbamato de tert-butilo (153.7 mg, 1.312 mmol), tert-butoxido de sodio (128.7 mg, 1.339 mmol) y 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]piperazina (75 mg, 0.2625 mmol) en tolueno (1.500 mL) y la mezcla resultante sellada (reacción en un tubo de microondas) y colocado en un bloque Drysyn precalentado a 100°C y calentado durante 6 h. Se añadieron precatalizador BrettPhos adicional (4.183 mg, 0.005250 mmol) y BrettPhos (2.818 mg, 0.005250 mmol) y la mezcla de reacción se resella y se calienta a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y luego se filtró a través de un lecho de celite lavando con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dejar un aceite amarillo pálido (102 mg). El residuo se recogió en DCM (2 mL) y se añadió TFA (299.3 mg, gel 202.2, 2.625 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y se pasó a través de un cartucho SCX eluyendo el producto con amoniaco 2M en metanol. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con 0-20% de MeOH/DCM, 4 g de columna. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dejar el producto como un aceite incoloro. MS (ES+) 267.2.

Preparación N-21: N2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diamina



30

Etapa 1: 1-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-4-metilpiperazina

Se añadió 1-metilpiperazina (119.3 mg, 132.6 µL, 1.191 mmol) en THF (1.5 mL) a una solución en agitación de 2,4-dicloro-5-nitro-piridina (200 mg, 1.036 mmol) y DIPEA (160.6 mg, 216.4 µL, 1.243 mmol) en THF (3.000 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para producir 1-(2-cloro-5-nitro-4-piridil)-4-metilpiperazina. (100%) MS (ES+) 257.1.

40

Etapa 2: N-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-amina

Se calentaron durante la noche 1-(2-cloro-5-nitro-4-piridil)-4-metilpiperazina (265.9 mg, 1.036 mmol) y metilamina 2M en THF (2.590 mL de 2M, 5.180 mmol) un tubo sellado a 60°C. La mezcla se purificó por cromatografía sobre sílice (Companion12 g) eluyendo con 0.5-15% de MeOH:DCM, produciendo N-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-amina (243 mg, 93%). MS (ES+) 252.1.

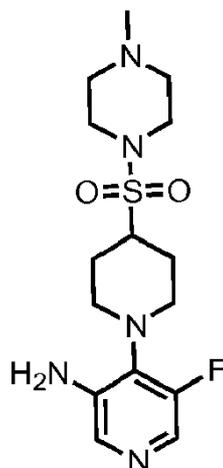
45

Paso: 3: N2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diamina

Se disolvió N-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitro-piridin-2-amina (243 mg, 0.9670 mmol) en metanol (10 mL) y se añadió Pd en C, húmedo, Degussa (50 mg, 0.4698 mmol). La reacción se evacuó y se llenó con hidrógeno tres veces y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir N2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2,5-diamina (173 mg, 81%). MS (ES+) 222.1.

55

Preparación N-22: 5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-amina



5 Etapa 1: 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-ol

A una solución de 3-cloro-5-fluoro-4-yodo-piridina (1 g, 3.885 mmol) en NMP (1 mL) se añadió DIPEA (753.1 mg, 1.015 mL, 5.828 mmol) y piperidin-4-ol (589.4 mg, 5.828 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó dos veces con agua (20 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna usando DCM y luego MeOH al 2%/DCM como eluyente, produciendo 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-ol. MS (ES+) 231.0.

15 Etapa 2: S-(1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)etanotioato

Se añadió isopropil (NE)-N-isopropoxicarboniliminocarbamato (723.1 mg, 3.576 mmol) gota a gota a una solución de 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-ol (750 mg, 3.251 mmol) y trifetilfosfina (937.9 mg, 828.5 µL, 3.576 mmol) en THF a -20°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió ácido S-etanotioico (272.2 mg, 255.6 mg, 3.576 mmol), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó dos veces con agua (20 mL) y con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 5/95 éter/éter de petróleo para eluir productos secundarios y luego 10/90 éter/éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar S-(1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)etanotioato como un sólido verde. MS (ES+) 289.0.

25 Etapa 3: Cloruro de 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-sulfonylo

A una mezcla de HCl (1.038 mL de 2M, 2.077 mmol) y MeCN (8 mL) se añadió NCS (693.4 mg, 5.193 mmol) y la mezcla se enfrió a 10°C y se agitó hasta que se disolvió la mayor parte de la NCS (693.4 mg, 5.193 mmol). Se añadió gota a gota una solución de S-[1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]etanotioato (500 mg, 1.731 mmol) en MeCN (8 mL). La solución se agitó durante 30 minutos a 10°C, se diluyó con éter y se lavó con salmuera diluida. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para producir cloruro de 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-sulfonylo como un sólido amarillo. MS (ES+) 313.0.

35 Etapa 4: 1-((1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)sulfonyl)-4-metilpiperazina

A una solución de cloruro de 1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-sulfonylo (400 mg, 1.277 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TEA (129.2 mg, 178.0 µL, 1.277 mmol) seguido de 1-metilpiperazina (255.8 mg, 2.554 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó dos veces con agua (20 mL) y con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol/DCM 5/95. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar la 1-((1-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)sulfonyl)-4-metilpiperazina como un sólido verde. MS (ES+) 377.1.

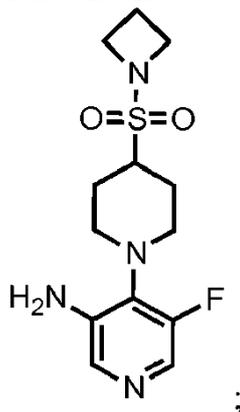
45 Etapa 5: 5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-amina

Se desgasificaron carbamato de tert-butilo (211.3 mg, 1.804 mmol), tert-butóxido de sodio (173.4 mg, 1.804 mmol), precatalizador de BrettPhos (143.7 mg, 0.1804 mmol) y Brett Phos (96.83 mg, 0.1804 mmol) en ciclos de vacío/nitrógeno (x5). Se añadió una solución de 1-[[1-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4-piperidil]sulfonyl]-4-metil-piperazina (340 mg, 0.9022 mmol) en tolueno seco (9.884 mL) y la mezcla resultante se calentó a 80°C. Después de 5 minutos

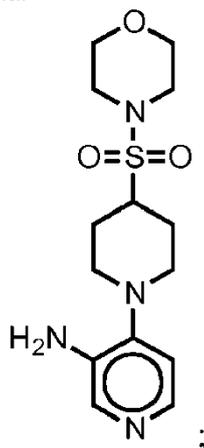
a 80°C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se purificó por cromatografía en columna usando 1% de MeOH/DCM para eluir productos secundarios y luego 5-10% de MeOH/DCM para eluir el producto. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para producir un sólido amarillo claro. Se disolvió en DCM (10 mL) seguido de la adición de TFA (1.029 g, 695.3 µmol, 9.022 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para producir 5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil) piperidin-1-il)piridin-3-amina como un sólido naranja claro. MS (ES+) 358.1.

10 Las siguientes aminas se prepararon de acuerdo con métodos similares al ilustrado en el Procedimiento N-22

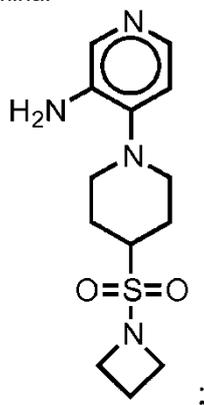
4-(4-(azetidín-1-il)sulfonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-amina:



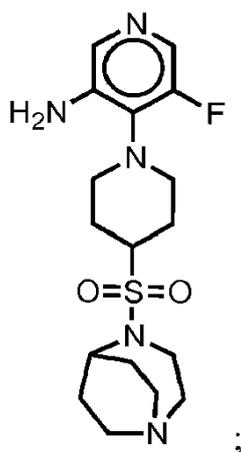
15 4-(4-(morfolinosulfonil)piperidín-1-il)piridín-3-amina:



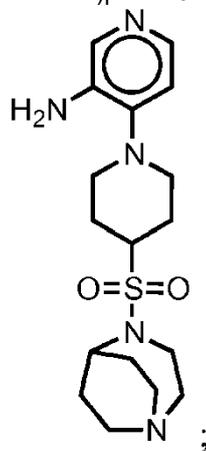
4-(4-(azetidín-1-il)sulfonil)piperidín-1-il)piridín-3-amina:



20 4-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)sulfonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-amina:

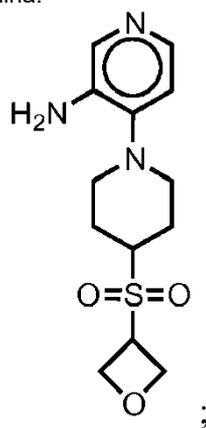


4-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-ilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:



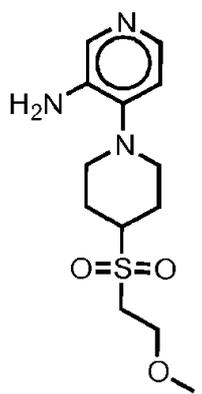
5

4-(4-(oxetan-3-ilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:

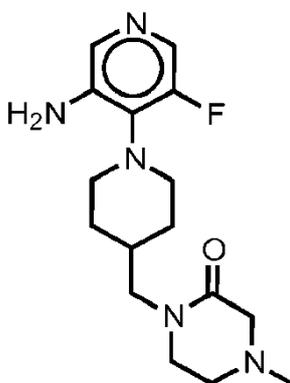


y

10 4-(4-((2-metoxietil)sulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-amina:



Preparation N-23: 1-((1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona



5

Etapa 1: 4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (186.3 mg, gel 125.9, 1.626 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (350 mg, 1.626 mmol) y DIPEA (222.8 mg, 300.3  $\mu$ L, 1.724 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se trató con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (505 mg, >100% de rendimiento) que se usó directamente suponiendo un rendimiento y pureza del 100%. MS (ES+ - t-Bu) 238.0.

15

Etapa 2: 4-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

20 Se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio (84.55 mg, 2.114 mmol) a una solución en agitación de 4-metilpiperazin-2-ona (241.3 mg, 2.114 mmol) en DMF (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 4-(metilsulfoniloximetil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (477 mg, 1.626 mmol) en DMF (5 mL) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 92 horas y luego a 50°C durante otras 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x3), se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 40 g, eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM, cargado en DCM) para dar producto de 4-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il) metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite incoloro (99 mg, 20% de rendimiento). MS (ES+) 312.2.

25

Etapa 3: 4-metil-1-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-2-ona

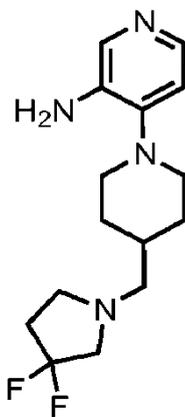
30

35 Se añadió TFA (1 mL, 12.98 mmol) a una solución en agitación de 4-[(4-metil-2-oxo-piperazin-1-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (98 mg, 0.3147 mmol) en DCM (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con DCM (x2) y éter (x2). El residuo se hizo pasar a través de un cartucho de SCX-2 de 5 g y se lavó con mezclas de MeOH/DCM. El producto se eluyó lavando el cartucho con  $NH_3$  2M en mezclas de MeOH/DCM. El disolvente se eliminó al vacío para dar 4-metil-1-(piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona como un aceite incoloro (65 mg, 98% de rendimiento). MS (ES+) 212.0.

Etapa 4: 4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se siguió la preparación N-13. MS (ES+) 322.1.

5 Preparación N-24: 4-(4-(((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-amina



10 Etapa 1: 4-(((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 3,3-difluoropirrolidina (ácido clorhídrico (1)) (965 mg, 6.722 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.720 g, 8.066 mmol), DIPEA (955.6 mg, 1.288 mL, 7.394 mmol) y 4A MS triturado (965 mg) en DCE (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (ion de sodio (1)) (2.848 g, 13.44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. La mezcla se filtró a través de Celite (lavando con DCM) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 80 g, eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM, cargado en DCM) para dar 4-(((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite incoloro que se desprotegió directamente suponiendo un rendimiento y pureza del 100%. MS (ES+) 305.1.

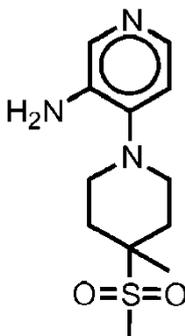
20 Etapa 2: 4-(((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)piperidina

Se añadió TFA (766.5 mg, 517.9 µL, 6.722 mmol) a una solución en agitación de 4-(((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (2.046 g, 6.722 mmol) en DCM (15 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con DCM (x2) y éter (x2). El residuo se hizo pasar a través de un cartucho SCX-2 de 50 g y se lavó con mezclas de MeOH/DCM. El producto se eluyó lavando el cartucho con NH<sub>3</sub> 2M en mezclas de MeOH/DCM. El disolvente se eliminó a vacío para dar 4-(((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)piperidina como un sólido amarillo pálido (1.15 g, 84% de rendimiento en 2 etapas). MS (ES+) 205.1.

30 Etapa 3: 4-(4-(((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-amina

Se siguió la preparación N-1. MS (ES+) 297.2.

35 Preparación N-25: 4-(4-metil-4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-amina



## Etapa 1: 1-tia-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de 1-oxa-8-azaespiro[2.5]octano-8-carboxilato de tert-butilo (1 g, 4.689 mmol) y tiourea (356.9 mg, 4.689 mmol) se añadió agua y la mezcla se agitó en la habitación temperatura durante 72 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre DCM y agua, el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para dar 1-tia-6-azaespiro [2.5]octano-6-carboxilato como un aceite amarillo pálido que se solidificó al dejarlo en reposo. (910 mg, 84%). MS (ES+ - t-Bu) 173.9.

## Etapa 2: 4-mercapto-4-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 1-tia-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (430 mg, 1.875 mmol) en THF (5 mL) se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (Ión de litio (1)) (0.9375 mL de 2M, 1.875 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la cuidadosa adición gota a gota de agua (2 mL), se agitó durante 10 minutos antes de que la mezcla de reacción se repartiera entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para dar 4-metil-4-sulfanil-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite incoloro. (380 mg, 87%). MS (ES-) 231.0.

## Etapa 3: 4-metil-4-(metiltio)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-metil-4-sulfanil-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (380 mg, 1.642 mmol) en THF (5 mL) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió LiHMDS (1.724 mL de 1M, 1.724 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos antes de añadir MeI (256.3 mg, 0.1124 mL, 1.806 mmol) y la solución se dejó calentar a  $0^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 h. La reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de cloruro de amonio saturado y se extrajo en EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron para dar un aceite amarillo (390 mg, 96%).

## Etapa 4: 4-metil-4-(metilsulfonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 4-metil-4-metilsulfanil-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (380 mg, 1.549 mmol) en DCM (15 mL) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (867.8 mg, 3.872 mmol) en porciones durante aproximadamente 10 minutos. La solución se agitó durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La reacción se inactivó con hidrogenocarbonato de sodio saturado (4 mL) y tiosulfato de sodio saturado (4 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La capa de DCM se eliminó y la acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron para dar 4-metil-4-(metilsulfonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un aceite pegajoso que se solidificó al reposar (450 mg, 100%).

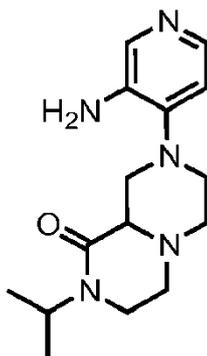
## Etapa 5: 4-metil-4-(metilsulfonil)piperidina

A una solución de 4-metil-4-metilsulfonil-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (430 mg, 1.550 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (3 mL, 38.94 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente dos veces con DCM para dar 4-metil-4-(metilsulfonil)piperidina como un aceite pegajoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 178.0.

## Etapa 6: 4-(4-metil-4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-amina

Se siguió la preparación N-1. MS (ES+) 270.1.

## Preparación N-26: 8-(3-aminopiridin-4-il)-2-isopropiloctahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-1-ona



Etapa 1: 2-isopropil-8-(3-nitropiridin-4-il)octahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-1-ona

5 Se añadieron NaH (15.87 mg, 0.3967 mmol) luego 2-yodopropano (73.56 mg, 43.19  $\mu$ L, 0.4327 mmol) a una solución de 2-(3-nitro-4-piridil)-3,4,6,7,8,9a-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a] pirazin-9-ona (100 mg, 0.3606 mmol) (preparada según un procedimiento similar a la Etapa 1 de la Preparación N-1) en THF (5 mL) ) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h, luego se sometió a partición entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para producir un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 320.1.

10 Etapa 2: 8-(3-aminopiridin-4-il)-2-isopropil-8-(3-nitropiridin-4-il)octahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-1-ona

Se siguió la Etapa 2 de la preparación N-1. MS (ES+) 290.2

Preparación N-27: (S)-5-(3-aminopiridin-4-il)hexahidro-2H-isotiazolo[2,3-a]pirazina 1,1-dióxido

15 Etapa 1: (S)-4-(metilsulfonyl)-3-(((metilsulfonyl)oxi)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

20 A una solución de (3S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (2.5 g, 11.56 mmol) en DCM (16.25 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (1.872 g, 2.579 mL, 18.50 mmol) y luego gota a gota MsCl (2.913 g, 1.968 mL, 25.43 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La suspensión se dividió entre DCM (2x50 mL) y agua (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite de color miel pálido (4.9 g). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre ISCO Companion (ELSD) eluyendo con DCM (A): metanol (B) (0-10% (B), 80 g, 16.0 CV, 60 mL/min) para proporcionar una mezcla de productos (2.3 g). Este residuo oleoso se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna sobre ISCO Companion (ELSD) eluyendo con DCM (A): acetato de etilo (B) (0-50% (B), 40 g, 25.0 CV, 40 mL/min) para proporcionar de (S)-tert-butilo 4-(metilsulfonyl)-3-(((metilsulfonyl)oxi)metil)piperazin-1-carboxilato como un aceite incoloro (1.58 g, 37%). MS (ES+) 317.0.

30 Etapa 2: (S)- tetrahidro-2H-isotiazolo[2,3-a]pirazin-5(3H)-carboxilato de tert-butilo 1,1-dióxido

35 Se añadió gota a gota a una solución de (3S)-4-metilsulfonyl-3-(metilsulfonyloximetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.342 mmol) en THF anhidro (10 mL) a -78°C. LiHMDS (1M en THF) (1.476 mL de 1.0M, 1.476 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante 90 minutos y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió gota a gota LiHMDS (1M en THF) (1.476 mL de 1.0 M, 1.476 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante 90 minutos y se agitó durante otras 2 horas. La reacción se inactivó con agua (5 mL) y se sometió a partición entre la solución acuosa y acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite naranja (490 mg). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre ISCO Companion (ELSD) eluyendo con éter de petróleo (A): acetato de etilo (B) (0-40% (B), 12 g, 21.0 min, 30 mL/min) para proporcionar (S)-tetrahidro-2H-isotiazolo[2,3-a]pirazin-5(3H)-carboxilato de tert-butilo 1,1-dióxido como un sólido crema pálido (361 mg, 97%). MS (ES+ -t-Bu) 221.0

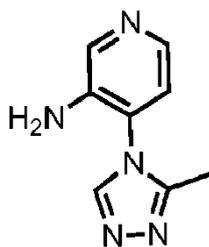
Etapa 3: (S)-hexahidro-2H-isotiazolo[2,3-a]pirazina 1,1-dióxido

45 A una solución de (3aS)-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidroisotiazolo[2,3-a]pirazin-5-carboxilato de tert-butilo (360 mg, 1.303 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añadió TFA (1.25 mL, 16.22 mmol) gota a gota y la reacción se agitó y calentó lentamente a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se adsorbió sobre un cartucho SCX-2 prehumedecido (metanol/DCM (1:1), 10 mL) (10 g) y se lavó abundantemente con DCM/metanol (1:1, 50 mL) y luego los componentes básicos se eluyeron con amoniaco 2M en metanol (50 mL). El eluyente básico se evaporó a sequedad para proporcionar (S)-hexahidro-2H-isotiazolo[2,3-a]pirazina 1,1-dióxido en forma de un aceite incoloro (192 mg, 84%).

Etapa 4: (S)-5-(3-aminopiridin-4-il)hexahidro-2H-isotiazolo[2,3-a]pirazina 1,1-dióxido

55 Se siguió la preparación N-1. MS (ES+) 269.1

Preparación N-28: 4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-3-amina



Etapa 1: 3-bromo-4-isotiocianatopiridina

5 Se suspendió 3-bromopiridin-4-amina (5 g, 28.90 mmol) en tolueno seco (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de tiofosgeno (6.646 g, 4.407 mL, 57.80 mmol) en tolueno seco (100 mL) gota a gota durante 25 minutos. La suspensión naranja/roja resultante se agitó a reflujo durante la noche. La suspensión roja se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón oscuro/rojo. Este material se sometió a partición entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM adicional (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido/goma rojo oscuro. Este material se suspendió en MeOH/DCM, se adsorbió sobre sílice a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (75% de EtOAc en hexanos, ~300 mL de sílice) para dar 3-bromo-4-isotiocianatopiridina como un aceite rojo que se solidificó al dejarlo (3.513 g, 57% de rendimiento). MS (ES+) 216.9.

15

Etapa 2: 2-acetil-N-(3-bromopiridin-4-il)hidrazinacarbotoamida

Se disolvieron 3-bromo-4-isotiocianato-piridina (1 g, 4.650 mmol) y acetilhidrazina (344.5 mg, 4.650 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 mL) y se agitaron a 80°C durante 0.75 horas. La suspensión naranja se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión viscosa se diluyó con éter y el sólido se recogió por filtración y se lavó con éter (3 x 5 mL) para dar 2-acetil-N-(3-bromopiridin-4-il)hidrazinacarbotoamida como un sólido de color rosa salmón (1.2187 g, 91% de rendimiento). MS (ES-) 288.9.

20

Etapa 3: 4-(3-bromopiridin-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol

25 Se disolvió 2-acetil-N-(3-bromopiridin-4-il)hidrazinacarbotoamida (200 mg, 0.6917 mmol) en hidrogenocarbonato de sodio (4 mL) y se agitó a 50°C durante 2 horas y a 100°C por 5 horas. La mezcla de reacción se dejó luego en reposo a temperatura ambiente durante 48 h antes de que se neutralizara cuidadosamente con HCl diluido y se sometió a partición con MeOH al 10% en DCM. La capa acuosa se extrajo con MeOH al 10% adicional en DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-(3-bromopiridin-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol como un sólido naranja (152.6 mg). MS (ES+) 272.9.

30

Etapa 4: 3-bromo-4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina

35 Se suspendió 4-(3-bromo-4-piridil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol (145 mg, 0.5348 mmol) en DCM seco (4 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente una solución de peróxido de hidrógeno (133.5 µl de 30% p/v, 1.177 mmol) en AcOH (1.5 mL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se inactivó por adición lenta de NaOH 2M y se sometió a partición con DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM adicional (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una goma/sólido amarillo (112.5 mg). Este material se redisolvió en MeOH/DCM, se adsorbió sobre sílice a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (7.5% de MeOH en DCM, ~75 mL de sílice) para dar 3-bromo-4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina en forma de un sólido de color crema (82.3 mg, 64% de rendimiento). MS (ES+) 240.9.

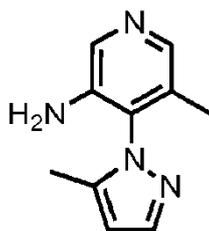
40

45

Etapa 5: 4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-3-amina

Se usó un procedimiento similar a la Etapa 3a de la Preparación N-14.

50 Preparación N-29: 5-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina



## Etapa 1: 3-bromo-4-hidrazinil-5-nitropiridina

5 Una solución de 3-bromo-4-cloro-5-nitro-piridina (500 mg, 2.106 mmol), hidrato de hidrazina (158.1 mg, 153.6  $\mu$ L, 3.159 mmol) en etanol (5.000 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado amarillo brillante se filtró, se lavó con metanol y se secó al vacío para dejar 3-bromo-4-hidrazinil-5-nitropiridina (390 mg, 79.5%). MS (ES-) 232.8.

## 10 Etapa 2: 3-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina

2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)acetaldehído (320 mg, 2.459 mmol) y (3-bromo-5-nitro-4-piridil)hidrazina (286.4 mg, 1.229 mmol) se calentaron a reflujo en etanol (2.864 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se sometió a partición entre DCM y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El extracto orgánico combinado se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró a vacío para dejar 3-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina como un aceite amarillo. (200 mg, 85%). MS (ES+) 284.9.

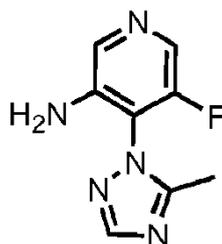
## Etapa 3: 3-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina

20 Se añadió 3-bromo-4-(5-metilpirazol-1-il)-5-nitro-piridina a un matraz seco en un horno bajo nitrógeno (200 mg, 0.6005 mmol),  $Pd_2dba_3$  (8.249 mg, 0.009008 mmol) y X-Phos (8.590 mg, 0.01802 mmol). Se añadió THF anhidro (1.700 mL), seguido de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; trimetilaluminio (153 mg, 0.6005 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente antes de enfriarse mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró al vacío para dejar una mezcla 3/1 de 3-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina y 4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-nitropiridina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (140 mg de producto aislado como una mezcla). MS (ES+) 219.0.

## 30 Etapa 4: 5-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

La reducción se realizó de acuerdo con la Etapa 2 de la Preparación N-1. MS (ES+) 189.0.

## Preparación N-30: 5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina



## 35 Etapa 1: 3-bromo-5-fluoro-4-hidrazinilpiridina

40 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina (500 mg, 2.376 mmol), hidrazina (761.4 mg, 745.7  $\mu$ L, 23.76 mmol),  $Na_2CO_3$  (503.7 mg, 4.752 mmol) en ciclohexanol se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se cargó en una columna SCX, se lavó con mezclas de DCM/MeOH y se eluyó con una solución 2M de  $NH_3$  en MeOH. El filtrado se concentró a vacío y la mezcla 3/1 de 3-bromo-5-fluoro-4-hidrazinilpiridina y 3-bromo-4-cloro-5-hidrazinilpiridina se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 205.9.

## 45 Etapa 2: 3-bromo-5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina

50 La acetamida (136.7 mg, 2.315 mmol), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (382.0 mg, 425.9  $\mu$ L, 3.206 mmol), en dioxano se calentó a 45-50°C bajo vacío de 150 mm Hg para 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo, se añadió (3-bromo-5-fluoro-4-piridil) hidrazina (367 mg, 1.781 mmol) y ácido dioxano-acético (1/1) y la mezcla se calentó a 130°C durante 1 hora y luego a 160°C durante 2 h a temperatura ambiente, el residuo se cargó

en una columna SCX, se lavó con una mezcla de MeOH/DCM. El filtrado se concentra al vacío produciendo 3-bromo-5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina pura como un aceite oscuro. MS (ES+) 257.0.

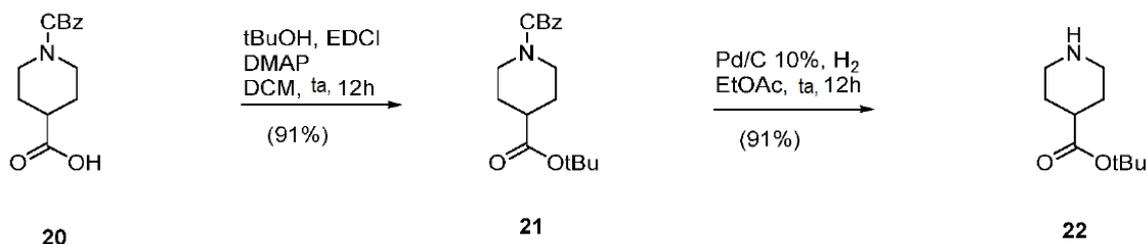
Etapa 3: 5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina

5 La reacción de aminación se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento similar a la Etapa 3 de la Preparación N-14. MS (ES+) 194.0.

Preparación N-31: piperidin-4-carboxilato de tert-butilo

10

### Esquema 8



Etapa 1: piperidin-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo O4-tert-butilo 21

15 En un matraz ensanchado de 5L se cargó ácido 1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carboxílico 20 (200 g, 759.6 mmol) en DCM (500.0 mL) seguido de DCM adicional (2.000 L), t-butanol (140.8 g, 181.7 ml, 1.899 mol) y DMAP (46.40 g, 379.8 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/sal/agua (-3.4°C interna). Se añadió 3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina (ácido clorhídrico (1)) (145.6 g, 759.6 mmol) en porciones durante 15 minutos, con el embudo de adición purgado con DCM (500.0 mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante aproximadamente 2 h. Luego se retiró el baño de hielo (temperatura interna de 3°C) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con ácido cítrico al 5% (2 x 500 mL), a continuación, con NaHCO<sub>3</sub> saturado (500 mL), agua (500 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, que luego se filtró y se concentró a vacío para dejar el producto 21 como un aceite viscoso de color amarillo claro que se convirtió en un sólido blanco al dejarse en reposo. (246.1g, 101%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.90 (dt, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.43 (tt, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 2H) and 1.45 - 1.37 (m, 11H).

20

25

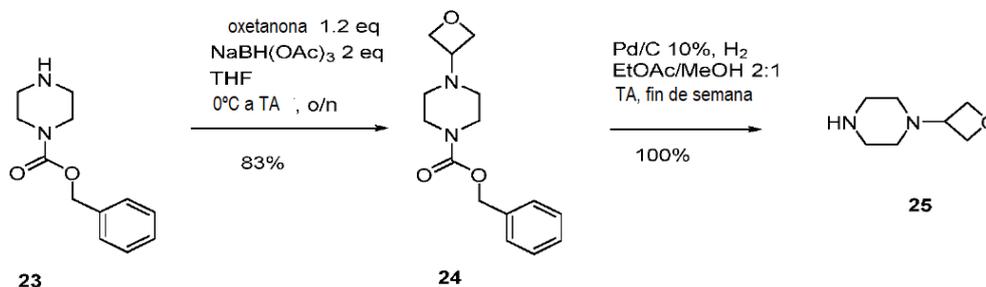
Etapa 2: tert-butilpiperidin-4-carboxilato 22

30 A un matraz florentino 3L en atmósfera de nitrógeno se le cargó Pd en C, húmedo, Degussa (10% Pd, 50% agua) (8.120 g, 76.30 mmol) luego EtOAc (1.706 L). La mezcla se desgasificó mediante N<sub>2</sub>/ciclos de vacío (3x), luego se añadió una solución de piperidin-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo O4-tert-butilo 21 (243.7 g, 763.0 mmol) en EtOAc (243.7 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se repuso el hidrógeno y la mezcla se agitó durante 3.5 h adicionales. Se añadió metanol (60 mL) para ayudar a la disolución del precipitado, luego se filtró a través de celite, lavando con metanol. El filtrado se concentró a vacío para dejar un aceite marrón con una ligera suspensión de un sólido blanco, 138.6 g. Se eliminó el sólido por filtración y se lavó con Mínimo EtOAc. El filtrado se concentró a vacío para dejar el producto deseado como un aceite marrón claro (129 g, 91%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.88 (dt, 2H), 2.44 (td, 2H), 2.23 (tt, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 2H) and 1.41 - 1.33 (m, 11H).

35

Preparación N-32: 1-(oxetan-3-il)piperazina

40

**Esquema 9**

## Etapa 1: 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo 24

5 Se disolvió bencilpiperazin-1-carboxilato 23 (27.3 mL, 142.2 mmol) en THF seco (313.1 mL) y se añadió oxetan-3-ona (12.29 g, 10.93 mL, 170.6 mmol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (59.99 g, 284.4 mmol) en porciones durante 30 minutos, añadiéndose aproximadamente un cuarto. La mezcla se retiró del baño de hielo, se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se continuó añadiendo NaBH(OAc)<sub>3</sub> en porciones durante 30 minutos. Con la adición completa, se observó una exotermia desde 22°C lentamente hasta 32°C, por lo que la mezcla se enfrió posteriormente en un baño de hielo hasta que se alcanzó una temperatura interna de 22°C. El baño de hielo se retiró y la temperatura interna de la mezcla de reacción fue constante a 22°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche.

15 La suspensión blanca resultante se inactivó mediante la adición de solución de carbonato de sodio 2M (aproximadamente 150 mL) (pH=8) y se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El producto se extrajo luego con EtOAc (3 x 250 mL). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar el producto 24 como un sólido blanco (32.7 g de 83% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.39 - 7.30 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 5H) and 2.22 (t, 4H). MS (ES<sup>+</sup>) 276.8.

## Etapa 2: 1-(oxetan-3-il)piperazina 25

25 En un maraz florentino de 1L se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (1.661 g, 2.366 mmol) bajo nitrógeno. Se añadieron MeOH (130.8 mL) y EtOAc (261.6 mL) y la mezcla se desgasificó mediante ciclos de vacío/nitrógeno (3x). Luego se añadió 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo 24 (32.7 g, 118.3 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante el fin de semana. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc y luego con metanol. El filtrado se concentró a vacío para dejar el producto 25 como un aceite naranja 1 (8.1 g, rendimiento cuantitativo). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.51 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 3.36 - 3.30 (señal enmascarada, 1H), 2.69 (t, 4H) and 2.14 (br s, 4H).

30 Los siguientes compuestos de referencia se prepararon con éxito usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1 o los Ejemplos 3a-3e:

35 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-4);

2-amino-N-(5-ciclopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-5);

40 2-amino-N-(5-cloro-4-(8-metilhexahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-2(6H-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-6);

N-(4-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-7);

45 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(2-(metilamino)etil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-8);

2-amino-N-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-9);

- (R)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-10);
- 5 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-11);
- (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-12);
- 10 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-13);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-14);
- 15 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-15);
- 20 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-16);
- 2-amino-*N*-(4-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-17);
- 25 *N*-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-18);
- (R,S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-19);
- 30 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-20);
- (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-21);
- 35 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-22);
- (R)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-23);
- 40 (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-24);
- 45 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(3-metiloxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-25);
- N*-(4-(1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-26);
- 50 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-27);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-28);
- 55 *N*-(4-(1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-29);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-30);
- 60 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-31);
- 2-amino-*N*-(5-ciclopropil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-32);
- 65

- 2-amino-*N*-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-33);
- 5 2-amino-*N*-(4-(4-(*tert*-butil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-34);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-((3*S*,4*S*)-4-(dimetilamino)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-35);
- 10 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-36);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-37);
- 15 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-39);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-40);
- 20 2-amino-6-cloro-*N*-(5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-41);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-42);
- 25 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-43);
- 30 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-44);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-45);
- 35 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-((dimetilamino)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-46);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-47);
- 40 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-48);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-49);
- 45 2-amino-*N*-(6-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-50);
- 50 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-51);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(6-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-52);
- 55 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-53);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-54);
- 60 2-amino-*N*-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-55);
- N*-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-56);
- 65 2-amino-6-cloro-*N*-(5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-57);

- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-58);
- 5 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-59);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-60);
- 10 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(8-metilhexahidro-1-*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-2(6*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-61);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(3-metiloxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-62);
- 15 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-63);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-64);
- 20 (*R*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-65);
- 25 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-66);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-67);
- 30 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(1-oxidotiomorfolino)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-68);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-69);
- 35 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-70);
- (*S*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-71);
- 40 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-72);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-73);
- 45 metil-1-(3-(2-amino-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-4-carboxilato (Compuesto I-N-74);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-75);
- 50 2-amino-6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-76);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-77);
- 55 2-amino-6-(1-cianoetil)-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-78);
- 2-amino-*N*-(4-(azepan-1-il)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-79);
- 60 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-80);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-morfolinopiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-81);
- 65

- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-82);
- 5 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-83);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-84);
- 10 2-amino-*N*-(5-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-85);
- 2-amino-*N*-(5-(difluorometil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-111)
- 15 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-112);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(8-metilhexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-2(6*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-114);
- 20 (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-115);
- (R)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-116);
- 25 2-amino-6-cloro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-117);
- 30 (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-125);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-127);
- 35 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(quinuclidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-130);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(1-metil-9-oxa-1,4-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-133);
- 40 (R)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-135);
- 45 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-oxohexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-136);
- (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-137);
- 50 2-amino-6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-138);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-139);
- 55 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-140);
- 60 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-morfolinopiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-141);
- 2-amino-6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-142);
- 65 2-amino-6-(1-cianoetil)-*N*-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-143);

- 2-amino-6-(1-cianoetil)-N (4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-144);
- 5 2-amino-6-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-145);
- 2-amino-N-(4-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-146);
- 10 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-147);
- 15 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)sulfamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-148);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-149);
- 20 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-150);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-151);
- 25 2-amino-6-fluoro-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-152);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(morfolinosulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-155);
- 30 2-amino-6-fluoro-N-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-161);
- 35 2-amino-6-fluoro-N-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-162);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-163);
- 40 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-165);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-166);
- 45 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-167);
- 50 2-amino-N-(4-(4-(azetidín-1-il)sulfonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-169);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(morfolinosulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-170);
- 55 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-171);
- 2-amino-6-(1-cianociclopropil)-N-(5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-180);
- 60 (R)-2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-182);
- 65 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-183);

- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(tiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-184);
- 5 (*R*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(6-oxohexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-186);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-187);
- 10 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-189);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-190);
- 15 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-191);
- 2-amino-6-(1-cianociclopropil)-*N*-(5-fluoro-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-192);
- 20 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-193);
- 25 *N*-(4-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)sulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-196);
- 2-amino-*N*-(4-(4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-197);
- 30 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(oxetan-3-il)sulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-200);
- 35 2-amino-*N*-(4-(2-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-202);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-((2-metoxietil)sulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-208);
- 40 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-209);
- 2-amino-*N*-(4-(1,1-dioxidotiormorfolino)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-210);
- 45 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-212);
- 50 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-213);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-((metilsulfonyl)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-215);
- 55 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(3-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-216);
- (*S*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(6-oxohexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-217);
- 60 2-amino-*N*-(4-(3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-218);
- 65 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-219);

- 2-amino-N-(4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-220);
- 5 2-amino-6-fluoro-N-(4-(3-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-221);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-222);
- 10 2-amino-6-fluoro-N-(4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-223);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-((3aR,7aR)-2-metil-3-oxohexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-224);
- 15 2-amino-6-fluoro-N-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-225);
- N-(4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-226);
- 20 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-229);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-230);
- 25 2-amino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-3-oxo-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-231);
- 30 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-232);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(8-metil-9-oxohexahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-233);
- 35 4-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)piridin-4-il)-N,N-dimetilmorfolin-2-carboxamida (Compuesto I-N-234);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-235);
- 40 2-amino-6-fluoro-N-(4-(2-metil-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-236);
- 45 2-amino-6-fluoro-N-(4-(3-oxotetrahidro-1H-oxazol[3,4-a]pirazin-7(3H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-238);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-239);
- 50 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(8-metil-9-oxohexahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-240);
- N-(4-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-241);
- 55 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-242);
- 60 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-metil-4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-243);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(6-oxohexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-244);
- 65 2-amino-6-fluoro-N-(4-(8-isopropil-9-oxohexahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-245);

- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-246);
- (S)-2-amino-N-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-isotiazolo[2,3-a]pirazin-5(3H)-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-247);
- 5 (S)-2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(3-oxotetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7(3H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-248);
- 10 2-amino-N-(4-(1,1-dioxidotiormorfolino)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-250);
- 2-amino-N-(4-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormorfolino)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-252);
- 15 N-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-253);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-256);
- 20 (R)-2-amino-6-fluoro-N-(4-(6-oxohexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-258);
- 2-amino-6-fluoro-N-(1-metil-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-7-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-259);
- 25 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-260);
- 30 2-amino-6-fluoro-N-(4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-263);
- 2-amino-N-(4-(azepan-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-264);
- 35 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-265);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-266);
- 40 2-amino-N-(4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-267);
- N-(4-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-268);
- 45 2-amino-N-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-269);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-270);
- 50 2-amino-N-(4-(4-(azetidín-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-271);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-272);
- 55 N-(4-(4-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]nonan-4-il)piridin-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-273);
- 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-oxohexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-277);
- 60 (S)-2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-oxohexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-279);
- 65 (R)-2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(6-oxohexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-280);

- 2-amino-*N*-(5-cloro-4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-281);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-282);
- 5 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-283);
- 10 2-amino-*N*-(5-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-284);
- (*R*)-2-amino-*N*-(5-cloro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-285);
- 15 2-amino-*N*-(5-cloro-4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-286);
- 2-amino-*N*-(5-cloro-4-(3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-287);
- 20 *N*-(4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-288)
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-289);
- 25 2-amino-*N*-(4-(3-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-290);
- 30 2-amino-6-fluoro-*N*-(5'-metoxi-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-82);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-83);
- 35 2-amino-*N*-(4-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-84);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-1);
- 40 2-amino-*N*-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-2);
- 2-amino-*N*-(5-cloro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-3);
- 45 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-4);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-5);
- 50 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-1,4-diazepane-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-6);
- 55 *N*-(4-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-7);
- 2-amino-*N*-(4-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-13);
- 60 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-15);
- 65 2-amino-*N*-(4-(4-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-25);

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-54);

5 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-65); y

*N*-(4-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-66).

10 Los siguientes compuestos de referencia se prepararon de acuerdo con métodos similares al ilustrado en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2:

2-amino-*N*-(4-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-86);

15 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-87);

2-amino-6-cloro-*N*-(4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-88);

20 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-89);

2-amino-*N*-(4-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-90);

25 2-amino-*N*-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-91);

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-118);

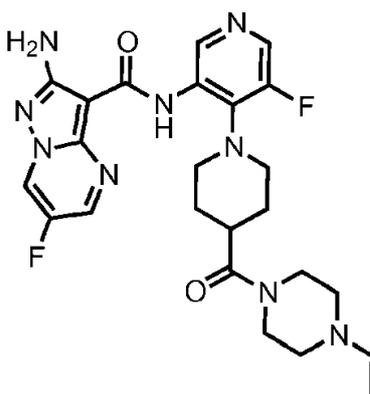
30 2-amino-*N*-(5-cloro-4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-126);

2-amino-6-fluoro-*N*-(6-(metilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-129); y

35 *N*-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-255).

Ejemplo 4: 2-amino-*N*-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (compuesto I-G-9 - compuesto de referencia)

40



45 Etapa 1: ácido 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxílico (Compuesto I-N-92)

El 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de tert-butilo preparado de acuerdo con métodos similares al una representada en el Ejemplo 1 se disolvió en DCM (5 mL). Se añadió TFA (1 mL, 12.98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar ácido 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxílico como un sólido beige que se usó en la Etapa siguiente sin más purificación. MS (ES+) 418.1.

50

Etapa 2: 2-amino-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 Una mezcla de ácido 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)piridin-4-il)piperidin-4-carboxílico (ácido trifluoroacético (2)) (30 mg), (benzotriazol-1-iloxi-dimetilamino-metileno)-dimetilamonio (ión tetrafluoruro de boro (1)) (46.17 mg, 0.1438 mmol) y TEA (33.07 mg, 45.55 µL, 0.3268 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos seguido de la adición de 1-etilpiperazina (13.68 mg, 0.1988 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y purificó directamente por Fraction Lynx produciendo 2-amino-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Rendimiento 38% MS (ES+) 514.0.

El siguiente compuesto se preparó con éxito usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4:

15 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-32);

Los siguientes compuestos de referencia se prepararon con éxito usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4:

20 2-amino-N-(4-(4-(azetidín-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-8);

2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(octahidropirroló[1,2-a]pirazin-2-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-10);

25 (R)-2-amino-N-(4-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-11);

30 N-(4-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-14);

2-amino-N-(4-(4-(3-(dimetilamino)propil)(metil)carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-16);

35 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(5-metiloctahidropirroló[3,4-c]pirrole-2-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-18);

2-amino-N-(4-(4-(*tert*-butilcarbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-19);

40 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-20);

45 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-21);

2-amino-N-(4-(4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-22);

50 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilazetidín-3-il)carbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-23);

2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpirrolidin-3-il)carbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-24);

55 2-amino-N-(4-(4-(3-(dimetilamino)propil)carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-26);

2-amino-N-(4-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-29);

60 2-amino-N-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-30);

65 2-amino-N-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-31);

- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-33);
- 5 2-amino-*N*-(4-(4-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-35);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(morfolin-4-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-36);
- 10 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-ilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-37);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-metil-4,7-diazaspiro[2.5]octano-7-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-38);
- 15 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)(metil)carbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-40);
- 20 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-hidroxiacetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-41);
- 2-amino-*N*-(4-(4-(2-(azetidin-1-il)etil)carbamoil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-42);
- 25 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-43);
- N*-(4-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano-4-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-46);
- 30 (S)-2-amino-*N*-(4-(4-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-47);
- N*-(4-(4-(1,3'-biazetidin]-1'-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-49);
- 35 (R)-2-amino-*N*-(4-(4-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-50);
- 40 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-52);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-53);
- 45 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-metil-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-55);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-(piperidin-1-il)azetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-57);
- 50 (S)-*N*-(4-(4-(1,3'-bipirrolidin]-1'-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-58);
- 55 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-59);
- N*-(4-(4-(1,4'-bipiperidin]-1'-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-60);
- 60 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-63);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-64);
- 65

- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-fluoroazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-67);
- 5 2-amino-*N*-(4-(4-(4-(azetidín-1-il)piperidín-1-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-68);
- N*-(4-(4-(1,4-diazabíciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)piperidín-1-il)-5-cloropiridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-69);
- 10 *N*-(4-(4-((5*S*)-1,4-diazabíciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-70);
- N*-(4-(4-((5*R*)-1,4-diazabíciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-71);
- 15 *N*-(4-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-72);
- 20 2-amino-*N*-(4-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-73);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-fluoroazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-74);
- 25 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-75);
- 2-amino-*N*-(4-(4-(3-cianoazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-76);
- 30 2-amino-*N*-(4-(4-(azetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-77);
- 35 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-78);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-79);
- 40 2-amino-*N*-(4-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-80);
- 2-amino-*N*-(4-(4-(3-cianoazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-81);
- 45 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(3-fluoroazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-82);
- 50 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(pirrolidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-83);
- N*-(4-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-84);
- 55 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(morfolin-4-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-85);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-(metilsulfonil)azetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-86);
- 60 *N*-(4-(4-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-87);
- 65 *N*-(4-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-88);

2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(3-(metilsulfonyl)azetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-89);

5 *N*-(4-(4-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-90);

2-amino-*N*-(4-(4-(3-etoxiazetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-91);

10 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-(3-metiloxetan-3-il)piperazín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-92);

15 (*R*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(3-metoxipirrolidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-93);

(*S*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(3-metoxipirrolidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-94);

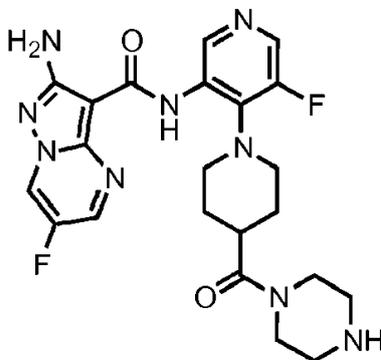
20 4-(1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamido)-5-fluoropiridín-4-il)piperidín-4-carbonil)-1-metilpiperazina 1-óxido (Compuesto I-G-95);

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-(1-metilazetidín-3-il)piperazín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-96);

25 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-(metoximetil)azetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-98); y

(*S*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-metoxipirrolidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-99).

30 Ejemplo 5: 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(piperazín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-12 - compuesto de referencia)



35 4-(1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamido)-5-fluoropiridín-4-il)piperidín-4-carbonil) piperazín-1-carboxilato de tert-butilo fue preparado usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 se disolvió en una mezcla de DCM (5 mL)/TFA (1 mL, 12.98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por Fraction Lynx. Las fracciones limpias se liofilizaron para producir 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(piperazín-1-carbonil) piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida. MS (ES+) 486.2.

Los siguientes compuestos de referencia se prepararon con éxito usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5:

45 2-amino-*N*-(4-(4-(3,3-dimetilpiperazín-1-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-27);

*N*-(4-(4-(4,7-diazaspiro[2.5]octano-7-carbonil)piperidín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-28);

50 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-(metilamino)azetidín-1-carbonil)piperidín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-G-34);

*N*-(4-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-44);

5 (R)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-45);

2-amino-*N*-(5-cloro-4-(4-(piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-48);

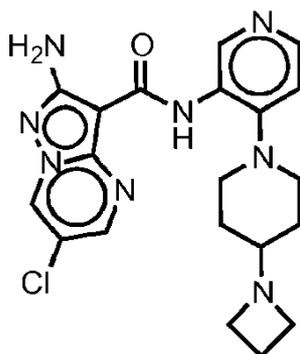
10 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(octahidropirrol[3,4-*c*]pirrole-2-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-51);

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-metil-4-(4-(piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-56);

15 (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(3-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-61); y

20 *N*-(4-(4-(2,5-diazabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-G-62).

Ejemplo 6: 2-amino-*N*-(4-(4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-93 - compuesto de referencia)



25 Etapa 1: 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de 2-amino-6-cloro-*N*-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-piridil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (preparada de acuerdo con un procedimiento similar al Ejemplo 1) (420 mg, 0.9771 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió HCl (4.886 mL de 2M, 9.771 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (100 mL), se hizo básica con hidróxido de sodio acuoso 2.5N y se extrajo tres veces con diclorometano (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida como un sólido amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. MS (ES+) 386.1.

Etapa 2: 2-amino-*N*-(4-(4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

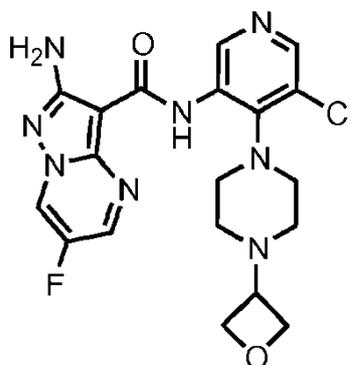
40 Una solución de 2-amino-6-cloro-*N*-[4-(4-oxo-1-piperidil)-3-piridil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (50 mg, 0.1296 mmol), azetidina (ácido clorhídrico (1)) (12.12 mg, 0.1296 mmol) y formiato de amonio (8.172 mg, 0.1296 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante 1 h con un aparato Dean-Stark. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El sólido amarillo resultante se disolvió en DMSO y se purificó mediante Fraction Lynx para dar 2-amino-*N*-(4-(4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida como un sólido blanco. (27 mg, 31%). MS (ES+) 427.2.

Los siguientes compuestos de referencia se prepararon con éxito usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6:

50 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-94);

2-amino-6-cloro-*N*-(4-(4-(3-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-95);

- N-(4-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-96);
- 5 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-97);
- (*R*)-2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-98);
- 10 N-(4-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-99);
- 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(1-oxidotiomorfolino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-100);
- 15 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-101);
- 20 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-102);
- (*S*)-2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-103);
- 25 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-104);
- 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-105);
- 30 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-106);
- 35 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-107);
- 2-amino-6-cloro-N-(4-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-108); y
- 40 N-(4-(4-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-109).
- Ejemplo 7: 2-amino-N-(5-cloro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-110 - compuesto de referencia)
- 45



- A una solución de 2-amino-N-(5-cloro-4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (51 mg, 0.13 mmol) (sintetizada según un procedimiento similar al Ejemplo 2) en THF (4 mL) se añadió oxetan-3-ona (14.31 mg, 11.63  $\mu$ L, 0.1986 mmol) y triacetoxiborohidruro (Sodio Ion (1)) (56.12 mg, 0.2648 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Fraction Lynx para producir 2-amino-N-(5-cloro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida. MS (ES+) 447.2.
- 50

Los siguientes compuestos de referencia se sintetizaron de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 7:

2-amino-*N*-(5-cloro-4-(8-(oxetan-3-il)hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-2(6*H*)-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-38);

(*R*)-2-amino-*N*-(5-ciclopropil-4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-119);

(*S*)-2-amino-*N*-(5-ciclopropil-4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-120);

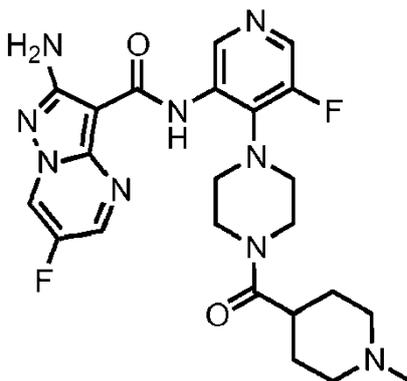
2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-121);

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-122);

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-metil-4-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-123); y

2-amino-*N*-(5-cloro-4-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-124).

Ejemplo 8: 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-128 - compuesto de referencia)



Se cargó un vial de microondas con 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-piperazin-1-il-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (79 mg, 0.2110 mmol) (sintetizado según un procedimiento similar al del Ejemplo 2), ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (ácido clorhídrico (1)) (37.90 mg, 0.2110 mmol), TBTU (74.52 mg, 0.2321 mmol), Et<sub>3</sub>N (46.97 mg, 64.70 μL, 0.4642 mmol) en NMP (0.5 mL), el tubo se selló y se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX prelavada con MeOH, se purgó con MeOH y se liberó con amoníaco metanólico. Los extractos de amoníaco se concentraron a presión reducida para dar 110 mg de un aceite/goma marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa de Fraction Lynx. Las fracciones limpias se combinaron y liofilizaron, produciendo 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. MS (ES<sup>+</sup>) 500.2.

Los siguientes compuestos de referencia se sintetizaron de acuerdo con un procedimiento similar al Ejemplo 8:

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(quinuclidin-4-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-134);

2-amino-*N*-(4-(4-(2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-153);

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-156);

(*S*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-157);

- 2-amino-*N*-(4-(4-(2-(azetidín-1-il)acetil)piperazín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-160);
- 5 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidín-2-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-173);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-metilmorfolin-2-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-174);
- 10 (*R*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpirrolidín-2-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-181);
- 2-amino-*N*-(4-(4-(1-etilpirrolidín-2-carbonil)piperazín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-185);
- 15 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(2-(pirrolidín-1-il)acetil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-187);
- 20 (*S*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(1-metilpirrolidín-2-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-198);
- (*R*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(1-metilpirrolidín-2-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-199);
- 25 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(octahidroindolizina-2-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-203);
- 2-amino-*N*-(4-(4-(1-etilpiperidín-2-carbonil)piperazín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-204);
- 30 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-isopropilpirrolidín-2-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-205);
- 35 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-isopropilpirrolidín-3-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-206);
- 2-amino-*N*-(4-(4-(1-etilpirrolidín-3-carbonil)piperazín-1-il)-5-fluoropiridín-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-207);
- 40 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidín-4-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-211);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidín-2-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-214);
- 45 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-metilmorfolin-3-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-227);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(oxetano-3-carbonil)piperazín-1-il)piridín-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-254);
- 50 *N*-(4-(2-acetil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)piridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-251);
- 55 *N*-(4-(4-acetilpiperazín-1-il)piridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-254);
- N*-(4-(2-acetil-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-257);
- 60 metil-4-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamido)-5-fluoropiridín-4-il)piperazín-1-carboxilato (Compuesto I-N-261);
- N*-(4-(1-acetil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-N-262);
- 65 *N*-(4-(1-acetilpiperidín-4-il)piridín-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidín-3-carboxamida (Compuesto I-C-69);

2-amino-*N*-(4-(1-(ciclopropanecarbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-70);

5 2-amino-*N*-(4-(1-(1-cianociclopropanecarbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-71);

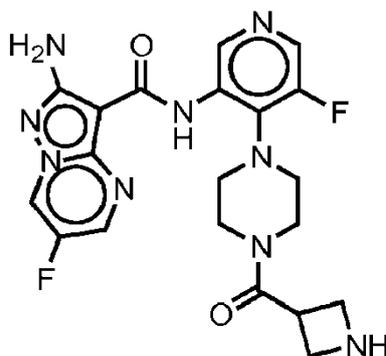
2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(tetrahydrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-274);

10 *N*-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-275);

2-amino-*N*-(4-(4-(ciclopropanecarbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-276); y

15 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(oxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-278).

20 Ejemplo 9: 2-amino-*N*-(4-(4-(azetidín-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-168 - compuesto de referencia)

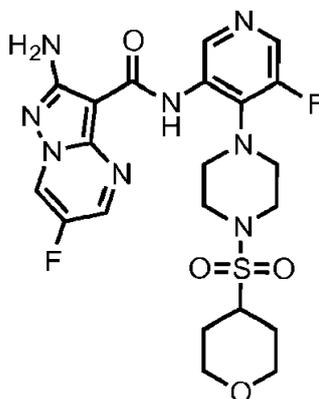


25 3-(4-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-carbonil)azetidín-1-carboxilato de tert-butilo (73 mg, 0.1309 mmol) (preparado usando un procedimiento similar al del Ejemplo 8) se disolvió en DCM (219.0  $\mu$ L). Se añadió TFA (298.5 mg, 201.7  $\mu$ L, 2.618 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por Fraction Lynx proporcionando 2-amino-*N*-(4-(4-(azetidín-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida como un sólido cremoso. MS (ES<sup>+</sup>) 458.1.

30 Los siguientes compuestos de referencia se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 9:

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(morfolín-2-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-172).

35 Ejemplo 10: 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-158 - compuesto de referencia)



40

Se añadió cloruro de tetrahidropiran-4-sulfonilo (16.28 mg, 0.08815 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-piperazin-1-il-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (30 mg, 0.08014 mmol) (sintetizada de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 2) y Et<sub>3</sub>N (12.16 mg, 16.75 µL, 0.1202 mmol) en DMF (0.2 mL). La mezcla en crudo se purificó por Fraction Lynx HPLC. Las fracciones acuosas limpias se combinaron y se liofilizaron, produciendo 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. MS (ES+) 523.1.

Los siguientes compuestos de referencia se sintetizaron de acuerdo con métodos similares al ilustrado en el procedimiento descrito en el Ejemplo 10:

2-amino-N-(4-(4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-159);

2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-175);

2-amino-N-(4-(4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-176);

2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-177);

2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-178);

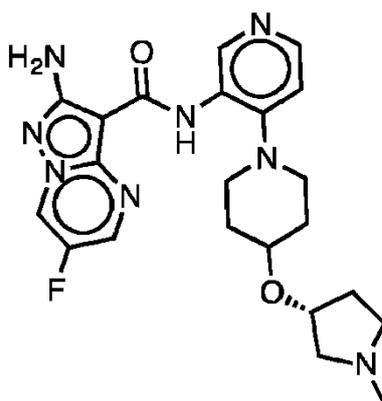
2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-179);

2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-188);

2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(oxetan-3-ilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-195); y

2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(oxetan-3-ilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-202).

Ejemplo 11: 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-131 - compuesto de referencia)



Una solución de (R)-2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(pirrolidin-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (sintetizada de acuerdo con un procedimiento similar al Ejemplo 2) se disolvió en una mezcla de DCE (5.0 mL) y AcOH (0.050 mL). Se añadió formaldehído (37% en agua, 47.46 mg, 0.5848 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxibranuránida (ion de sodio (1)) (186 mg, 0.8772 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de agua y metanol. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por Fraction Lynx para producir 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida. MS (ES+) 455.2.

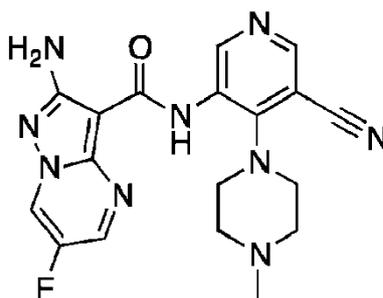
Los siguientes compuestos de referencia se sintetizaron de acuerdo con un procedimiento similar al Ejemplo 11:

(*R*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-132);

2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-154); y

2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-((1-metilazetidín-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-164).

Ejemplo 12: 2-amino-*N*-(5-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-113 - compuesto de referencia)



Una mezcla de 2-amino-*N*-[5-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (80.4 mg, 0.1790 mmol) sintetizada de acuerdo con un procedimiento similar al Ejemplo 1, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.557 mg, 0.007160 mmol), cianuro de zinc (18.92 mg, 10.23 μL, 0.1611 mmol) y xantphos (8.286 mg, 0.01432 mmol) se colocó en un tubo de microondas sellado y se evacuó y purgó con nitrógeno. Se añadió DMF disolvente (1.6 mL) y se burbujeó nitrógeno a través de la reacción (con la aguja como salida y entrada) durante 5 minutos. La reacción se calentó a 120°C durante 1 h. La LCMS muestra la reacción casi terminada, por lo que se enfría a temperatura ambiente y se carga en un cartucho de SCX-2, eluyendo con MeOH y luego con NH<sub>3</sub>/MeOH. La fracción básica se evaporó y se purificó por Fraction Lynx y se liofilizó para producir 2-amino-*N*-(5-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (ES<sup>+</sup>) 396.2.

Ejemplo 13: 2-amino-*N*-(4-(4-(azetidín-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-N-194 - compuesto de referencia);

Una solución de 2-amino-*N*-[4-(4-(azetidín-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoro-3-piridil]-6-fluoro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (ácido trifluoroacético (2)) (20 mg, 0.02918 mmol) (sintetizada de acuerdo con el ejemplo 9) y formaldehído (3.552 μL de 37% p/v, 0.04377 mmol) en DMF (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro (ion de sodio (1)) (9.277 mg, 0.04377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se inactivara mediante la adición de metanol. La mezcla en crudo se purificó por Fraction Lynx HPLC. Las fracciones acuosas se combinaron y se liofilizaron, produciendo 2-amino-*N*-(4-(4-(azetidín-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (3 mg, 21%). MS (ES<sup>+</sup>) 472.1.

Ejemplo 14: 2-amino-*N*-(4-(4-(2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-N-228 - compuesto de referencia)

Se añadió 1-(azetidín-1-il)-2-cloro-etanona (12.03 mg, 0.09003 mmol) a una solución de 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (ácido trifluoroacético (3)) (50 mg, 0.06002 mmol) (sintetizada según un procedimiento similar al del Ejemplo 2) y Et<sub>3</sub>N (30.37 mg, 41.83 μL, 0.3001 mmol) en DMF (2 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

La mezcla en crudo se purificó por Fraction Lynx HPLC. Las fracciones acuosas se combinaron y se liofilizaron produciendo 2-amino-*N*-(4-(4-(2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (30 mg, 71%). MS (ES<sup>+</sup>) 472.1.

## ES 2 669 423 T3

### Datos analíticos de los compuestos

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-1	413.3	0.58	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.46 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.58 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 3.5 Hz, 4H).
I-N-2	392.1	0.51	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.94 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz), 6.77 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.14 (dt, J = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (td, J = 11.8, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H).
I-N-3	371.2	1.82*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 2.43 (3H, s), 2.75-2.75 (4H, m), 3.1-3.13 (4H, m), 7.22-7.23 (1H, d), 8.21-8.22 (1H, d), 8.72-8.73 (1H, d), 9.02-9.04 (1H, dd), 9.42 91H, s).
I-N-4	399.2	2.16*	-----
I-N-5	411.3	2.16*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.80 (br, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.52 (br, 4H), 2.13 (m, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.92 (m, 2H).
I-N-6	460.2	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.64 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 3.82 (td, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 5H), 2.90 - 2.74 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H).
I-N-7	339.2	0.51	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.62 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.35 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 9.03 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.9, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.9, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H).
I-N-8	396.3	0.55	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 6.1, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H).
I-N-9	410.3	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.93 - 8.87 (m, 1H), 8.64 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (s, 6H).
I-N-10	427.3	0.59	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.42 (s, 1H), 9.06 - 8.98 (m, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.00 (td, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 3.83 (td, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H).
I-N-11			<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.39 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.5, 0.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.60 (tt, J = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 1.93 (dm, 2H), 1.60 (qd, J = 12.2, 4.5 Hz, 2H).
I-N-12	427.3	0.59	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.42 (s, 1H), 9.06 - 8.98 (m, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.00 (td, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 3.83 (td, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H).
I-N-13	431.0	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 9.49 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.50 (m, 4H).
I-N-14	405.1	0.7	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.97 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.41 (4H, m), 3.60 (señal enmascarada), 6.86 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.83 (1H, m), 9.47 (2H, m) and 10.00 (2H, m) ppm.
I-N-15	389.0	0.65	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.27 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.10 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-16	427.2	1.87*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.1 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.80, (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.78 (br, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.12 (br, 4H) 2.52 (br, 4H), 2.40 (s, 3H).
I-N-17	385.2	1.99*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.26-1.28 (3H, m), 3.20-3.40 (4H, enmascarado), 3.60-3.80 (6H, m), 6.80 (2H, s), 7.49-7.51 (1H, d), 8.44-8.45 (1H, d), 9.01-9.02 (1H, dd), 9.42 (1H, s), 9.54-9.55 (1H, dd), 9.65 (1H, s), 9.90-10.05 (1H, br s).
I-N-18	397.0	1.74*	-----
I-N-19			<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.43 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.14 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 5H), 3.57 - 3.43 (m, 4H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 10.5, 6.2, 2.9 Hz, 1H).
I-N-20	439.2	2.52*	-----
I-N-21	397.2	2.04*	-----
I-N-22	415.4	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.61 (2H, t), 2.68 (4H, m), 2.95 (4H, m), 3.26 (3H, s), 3.48 (2H, t), 6.77 (2H, br s), 7.17 (1H, m), 8.22 (1H, d), 8.81 (1H, m), 9.42 (1H, s), 9.48 (1H, dd) and 9.79 (1H, s) ppm.
I-N-23	427.3	0.61	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.61 (dt, J = 17.9, 6.5 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.2 Hz, 3H). 1H multiplete oculto bajo el pico del agua.
I-N-24	427.3	0.64	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.61 (dt, J = 17.9, 6.5 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 1H), 2.06 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H). 1H multiplete oculto bajo el pico del agua.
I-N-25	443.0	0.68	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 1.54 (s, 3H).
I-N-26	339.1	0.61	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Acetona-d6) δ 11.17 (s, 2H), 9.80 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H).
I-N-27	407.1	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.79 (s, 1H), 9.02 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 1.2, 0.7 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H).
I-N-28	353.2	0.55	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.66 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).
I-N-29	355.1	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.63 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.3, 0.6 Hz, 1H).
I-N-30	421.2	0.72	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.01 - 9.94 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (ddd, J = 2.6, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-31	425.3	0.54	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.45 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 4H), 3.70 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 12.6, 10.4, 2.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 8.1, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 11.0, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 0.61 (td, J = 5.6, 4.2 Hz, 1H), 0.37 (td, J = 6.8, 5.8 Hz, 1H).
I-N-32	453.3	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 4H), 2.51 (p, J = 1.9 Hz, 4H), 2.13 (tt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 2H).
I-N-33	397.2	2.25*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (s, 1H), 9.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.80 (br, 2H), 2.90 (br, 8H), 0.87 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).
I-N-34	429.3	0.8	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.93 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 1.07 (s, 9H).
I-N-35	431.2	0.6	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.81 - 1.57 (m, 2H).
I-N-36	445.2	0.7	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.3, 0.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.02 (td, J = 11.5, 10.3, 3.9 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.31 (s, 2H), 2.07 (td, J = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 12.8 Hz, 2H).
I-N-37	415.2	0.7	-----
I-N-38	502.2	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.30 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.66 (dt, J = 19.3, 6.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.62 - 3.39 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.67 (s, 2H).
I-N-39	415.2	0.75	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.95 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
I-N-40	415.2	0.72	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 3.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.47 (m, 3H), 2.09 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.99 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.28 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H).
I-N-41	421.1	0.75	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (3H, s), 2.60 (4H, m), 3.25 (4H, m), 6.85 (2H, br s), 8.26 (1H, s), 8.59 (1H, m), 9.44 (1H, m), 9.53 (1H, s) and 10.28 (1H, br s) ppm.
I-N-42	414.1	0.65	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H).
I-N-43	401.1	0.63	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H).
I-N-44	410.1	0.6	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 3.62 - 3.50 (m, 2H).
I-N-45	429.2	2.29*	-----

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-46	459.2	0.8	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.40 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H).
I-N-47	431.2	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).
I-N-48	427.2	0.79	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.76 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.94 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 4H), 1.99 (ddtd, J = 11.2, 8.7, 4.5, 2.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.66 (tdd, J = 10.9, 6.0, 2.1 Hz, 2H).
I-N-49	444.2	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (s, 1H), 9.46 - 9.36 (m, 2H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.94 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 4H), 2.53 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (dd, J = 7.8, 5.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H).
I-N-50	402.1	0.61	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.50 (s, 4H), 2.24 (s, 3H).
I-N-51	401.1	0.71	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.97 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.64 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
I-N-52	421.0	0.75	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.97 (s, 3H).
I-N-53	415.2	0.71	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.52 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.61 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.14 (s, 6H).
I-N-54	401.2	0.39	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
I-N-55	387.1	1.92*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 11.9, 9.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 3H), 1.57 (dtd, J = 12.9, 10.5, 5.0 Hz, 2H).
I-N-56	413.1	0.65	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 5.8, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 14.3, 11.3, 6.4 Hz, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H).
I-N-57	401.2	0.68	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.30 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.09 (4H, m), 6.83 (2H, br s), 8.05 (1H, s), 8.60 (1H, m), 9.34 (1H, s), 9.43 (1H, s) and 10.12 (1H, br s) ppm
I-N-58	429.1	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.40 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.5, 0.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 6.5, 5.9 Hz, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.15 (t, J = 4.9 Hz, 5H), 2.65 (t, J = 4.8 Hz, 5H).
I-N-59	387.0	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 2.96 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-60	431.2	0.68	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 9.44 - 9.39 (m, 2H), 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.95 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.68 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H).
I-N-61	442.3	0.59	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.39 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86 - 2.58 (m, 5H).
I-N-62	427.0	0.63	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 2.98 (s, 4H), 1.54 (s, 3H).
I-N-63	417.1	0.47	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 11.0, 5.6, 3.9 Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (ddd, J = 11.1, 3.6, 1.8 Hz, 2H), 2.37 (h, J = 1.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).
I-N-64	413.2	0.77	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 2.90 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.77 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.80 (pd, J = 6.6, 4.2, 3.4 Hz, 1H), 0.45 (dq, J = 6.6, 4.3, 3.8 Hz, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H).
I-N-65	413.1	1.61*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 9.46 - 9.39 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.78 (td, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.20 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 3H), 1.35 (tt, J = 14.8, 7.2 Hz, 1H).
I-N-66	402.1	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.42 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.5, 0.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 1.94 (ddd, J = 13.6, 9.8, 4.0 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H).
I-N-67	455.1	0.84	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.89 (4H, m), 2.97 (4H, m), 3.37 señal enmascarada, 6.82 (2H, br s), 7.20 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.70 (1H, m), 9.43 (2H, m) and 9.75 (1H, s) ppm.
I-N-68	406.2	0.53	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 13.6, 11.1, 2.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H).
I-N-69	430.2	0.75	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 13.0, 2.8 Hz, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.74 (qd, J = 12.6, 3.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.25 (s, 6H).
I-N-70	441.1	0.71	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.50 - 9.40 (m, 2H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.90 (m, 3H), 2.81 (dd, J = 10.9, 10.1 Hz, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 1H).
I-N-71	413.1	0.72	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 9.44 - 9.38 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.78 (td, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.19 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.73 (tdd, J = 13.4, 7.9, 4.2 Hz, 3H), 1.35 (td, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-72	401.2	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H). (Un protón oculto bajo el pico del DMSO).
I-N-73	402.1	0.76	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.83 (s, 1H), 9.50 - 9.35 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.44 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.79 (ddd, J = 11.8, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.75 (dtd, J = 12.2, 8.5, 3.4 Hz, 2H).
I-N-74	430.2	0.8	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 4H).
I-N-75	410.1	0.57	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.11 (m, 4H), 3.59 - 3.44 (m, 2H).
I-N-76	420.2	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.85 (6H,s), 2.95 (3H,s), 3.2-3.4 (4H,m), 3.6-3.8 (4H,m), 6.8 (1H,brs), 7.47 (1H,d), 8.47 (1H,d), 9.05 (1H,s), 9.15 (1H,s), 9.45 (1H,s), 9.75 (1H,s), 10.0 (1H,brs).
I-N-77	363.1	1.89*	-----
I-N-78	406.2	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.7 (3H,d), 2.95 (3H,s), 3.2-3.4 (4H,m), 3.6-3.8 (4H,m), 4.5 (1H,q), 6.8 (1H,brs), 7.49 (1H,d), 8.47 (1H,d), 8.95 (1H,s), 9.18 (1H,s), 9.40 (1H,s), 9.75 (1H,s), 10.1 (1H,brs).
I-N-79	391.2	2.32*	-----
I-N-80	410.1	0.65	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.99 (3H, br s), 3.18 (2H, m), 3.37-3.44 (4H, m), 3.67 (2H, m), 4.15 (2H, s), 6.80 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.76 (1H, d), 9.12 (1H, d), 9.51 (1H, s), 9.86 (1H, br s) and 10.19 (1H, s) ppm.
I-N-81	379.2	1.79*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.33 - 3.29 (m, 4H).
I-N-82	92.2	1.74*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.90 - 3.68 (m, 4H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 2.96 (s, 3H).
I-N-83	393.2	0.53	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.92 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.06 (dt, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.73 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.12 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.73 (t, J = 9.2 Hz, 2H).
I-N-84	377.2	2.38*	-----
I-N-85	405.2	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.56 (s, 1H), 9.07 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 4H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H).
I-N-86	387.1	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.30 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.81 (td, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.71 (td, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.66 (qd, J = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 2H).
I-N-87	401.1	1.85*	-----
I-N-88	373.0	1.16*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 6.2, 3.3 Hz, 4H), 2.85 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 4H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-89	378.1	0.97	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.95 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 2.88 - 2.85 (m, 4H).
I-N-90	408.2	0.51	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 9.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 22.0, 2.2 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 24.9, 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 3H).
I-N-91	401.1	0.6	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.47 (2H, m), 1.82 (3H, m), 2.85 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.66 (2H, m), 6.83 (2H, br s), 7.46 (1H, d), 7.90 (3H, br s), 8.40 (1H, m), 8.76 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.47 (1H, m) and 9.57 (1H, s) ppm.
I-N-92			<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 7.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 4H).
I-N-93	427.2	2.2*	-----
I-N-94	470.2	2.15*	-----
I-N-95	471.2	2.27*	-----
I-N-96	469.3	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (s, 1H), 9.52 - 9.31 (m, 2H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.63 (s, 4H), 3.27 (s, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.14 (dq, J = 8.3, 4.4, 3.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H).
I-N-97	470.3	0.64	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.56 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.77 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 3H), 3.11 - 3.00 (m, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 2H).
I-N-98	459.2	2.43*	-----
I-N-99	483.3	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.53 - 9.46 (m, 2H), 9.34 - 9.23 (m, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.70 - 4.42 (m, 3H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 3H), 2.00 - 1.73 (m, 2H). 2 señales de protones ocultas por el agua.
I-N-100	489.2	0.61	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.35 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.36 (d, J = 19.8 Hz, 4H).
I-N-101	493.2	1.4*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 4H), 3.29 - 3.17 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H).
I-N-102	493.2	1.4*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (q, J = 2.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.06 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.19 (m, 4H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.14 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 1H).
I-N-103	459.2	2.42*	-----

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-104	457.3	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.25 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.20 - 3.93 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.30 - 3.09 (m, 1H), 3.03 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.86 (qd, J = 12.5, 3.7 Hz, 2H). Señales restantes para 6 protones bajo el pico del agua.
I-N-105	441.0	2.26*	-----
I-N-106	484.3	2.29*	-----
I-N-107	457.2	2.24*	-----
I-N-108	463.2	2.55*	-----
I-N-109	469.3	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.54 - 9.45 (m, 2H), 9.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.73 (m, 2H), 5.51 - 4.98 (m, 1H), 4.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.83 - 4.51 (m, 1H), 3.93 - 3.66 (m, 6H), 3.09 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 1.57 (m, 4H). (Señales alifáticas anchas e indefinidas).
I-N-110	447.2	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.20 (m, 4H), 2.60 - 2.45 (m, 4H).
I-N-111	421.2	2.1*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (1H, br), 9.68 (1H, s), 9.54 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.95 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 8.55 (1 H, s), 7.37 (1H, t, J = 55 Hz), 6.79 (2H, br), 2.88 (3H, s) 3.47-3.22 (8 H, br).
I-N-112	425.3	1.67*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.45 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 4H), 3.70 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 12.6, 10.4, 2.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 8.1, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 11.0, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 0.61 (td, J = 5.6, 4.2 Hz, 1H), 0.37 (td, J = 6.8, 5.8 Hz, 1H).
I-N-113	396.2	1.93*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (1H, br), 9.71 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 9.54 (1H, dd, J = 5.0, 2.2 Hz), 9.46 (1 H, s), 8.98 (1H, s), 8.66 (1 H, s), 6.77 (2 H, br), 3.63-3.41 (6 H, br), 3.17 (2 H, br), 2.92 (3 H, s).
I-N-114	444.3	1.96*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 10.41 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 3.02 (dt, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H).
I-N-115	413.2	1.82*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 9.49 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.25 (m, 2H), 3.24 - 3.00 (m, 2H), 2.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.48 (m, 2H).
I-N-116	413.2	1.82*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.79 (dm, J = 10.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.53 (td, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (dm, 1H), 2.86 (td, 1H), 2.78 (dm, J = 11.1 Hz, 1H), 2.68 (dm, J = 11.5 Hz, 1H), 2.63 (p, J = 1.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.36 (p, J = 1.9 Hz, 1H).
I-N-117	447.1	2.10*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.22 (s, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 9.47 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 4H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-118	375.1	1.84*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.34 (m, 8H), 6.83 (2H, br s), 8.32 (1H, m), 8.74 (2H, br s), 8.94 (1H, m), 9.55 (1H, m), 9.61 (1H, s) and 10.32 (1H, s) ppm.
I-N-119	467.3	2.18*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 4H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 2H), 0.90 - 0.77 (m, 2H).
I-N-120	467.3	2.18*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.12 (m, 4H), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.89 - 0.78 (m, 2H).
I-N-121	459.2	2.13*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.65-1.73 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.38 (5H, m), 3.49 (3H, m), 3.72 (1H, m), 4.02 (2H, m), 6.80 (2H, br s), 8.33 (1H, d), 8.96 (1H, d), 9.46 (1H, s), 9.54 (1H, m), 9.78 (1H, br s) and 10.09 (1H, s) ppm.
I-N-122	445.2	1.99*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.12-2.17 (1H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.22-3.47 (6H, m), 3.73 señal enmascarada, 3.95-4.09 (5H, m), 6.81 (2H, br s), 8.33 (1H, d), 8.97 (1H, m), 9.50 (1H, s), 9.54 (1H, d) and 10.09 (2H, m) ppm.
I-N-123	455.3	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.05 (1 H, br), 9.48 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 9.24 (1 H, m), 8.79 (1 H, br), 8.06 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 6.77 (2 H, br), 3.92 (2 H, br), 3.35-3.32 (7 H, br), 2.70 (4 H, br), 2.39 (3 H, s), 1.78 (2 H, br), 1.55 (2 H, br).
I-N-124	461.2	2.11*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.1-2.12 (1H,m), 2.4-2.5 (1H,m), 3.2-3.4 (4H,m), 3.6-3.85 (5H,m), 3.9-4.1 (4H,m), 6.78 (2H,brs), 8.35 (1H,s), 8.92 (1H,s), 9.5-9.6 (2H,m), 10.0-10.15 (2H,m).
I-N-125	445.2	1.99*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.12-2.17 (1H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.22-3.47 (6H, m), 3.73 señal enmascarada, 3.95-4.09 (5H, m), 6.81 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.98 (1H, m), 9.50 (1H, s), 9.54 (1H, d) and 10.09 (2H, m) ppm.
I-N-126	391.1	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 4H), 2.58 - 2.45 (m, 4H).
I-N-127	433.2	2.11*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.64 (2H, t), 2.70 (4H, m), 3.09 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 5 Hz), 6.80 (2H, br s), 8.25 (1H, d), 8.77 (1H, m), 9.50 (2H, m) and 10.30 (1H, s) ppm.
I-N-128	500.1	2.13*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 9.54 (bs, 1H), 9.07 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (bs, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 4H), 3.62 (dm, J = 12.6 Hz, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.05 (2m, 4H).
I-N-129	400.2	1.88*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.86 - 3.03 (m, 8H, bajo el pico del agua), 2.95 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).
I-N-130	512.2	2.18*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 10.26 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.82 (m, 5H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 5H), 3.30 - 3.27 (m, 3H), 2.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H).
I-N-131	455.2	2.23*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.18 (ddt, J = 7.6, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.79 (ddt, J = 12.2, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H).

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-132	473.2	2.52*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.54 - 9.46 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.23 (ddt, J = 7.4, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H).
I-N-133	441.2	1.78*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 2H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.54 (d, J = 28.4 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 65.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 58.8, 17.3 Hz, 4H).
I-N-134	512.2	1.84*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.38 - 3.25 (m, 6H), 3.09 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.22 - 2.11 (m, 6H).
I-N-135	431.2	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.54 - 9.48 (m, 2H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (dm, J = 11.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.73 (dm, J = 11.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (td, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H).
I-N-136	427.2	1.12*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.99 - 8.94 (m, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.04 (td, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 2H).
I-N-137	431.2	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.54 - 9.48 (m, 2H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (dm, J = 11.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.73 (dm, J = 11.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (td, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H).
I-N-138	438.2	2.21*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.84 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.64 (4H, br d), 3.11 (4H, br s), 6.81 (2H, s), 8.26 (1H, d), 8.815 (1H, d), 9.16 (1H, d), 9.52 (1H, d), 10.46 (1H, s).
I-N-139	447.1	2.35*	-----
I-N-140	501.1	2.04*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.10-2.15 (3H, s), 2.35-2.40 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, masked), 2.66 (2H, br s), 2.81 (4H, br s), 3.15 (2H, br s), 7.51-7.52 (1H, d), 7.88-7.89 (1H, s), 8.21-8.23 (1H, d), 8.77 (1H, s).
I-N-141	357.0	1.89*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 4H).
I-N-142	463.1	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 - 8.43 (m, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.79 - 4.59 (m, 4H), 4.20 (s, 1H), 3.57 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 3.08 (s, 4H), 1.85 (s, 6H).
I-N-143	448.2	1.81*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (s, 1H), 9.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.16 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 4.65 - 4.69 (m, 5H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 2.96 (br s, 3H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
I-N-144	480.2	2.12*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.87 - 4.67 (m, 4H), 4.42 - 4.27 (br m, 9H), 1.87 (s, 6H).
I-N-145	466.1	2.00*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.20 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.86 - 4.70 (m, 4H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (5H), 3.41 (s, 4H), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-146	481.1	2.44*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.05-2.12 (4H,m), 2.9 (6H,s), 3.15-3.22 (4H,m), 3.55-3.62 (1H,m), 8.29 (1H,d), 8.96 (1H,d), 9.50-9.53 (1H,m), 9.65 (1H,s), 10.42 (1H,s).
I-N-147	457.1	2.1*	-----
I-N-148	564.2	2.42*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.88-1.92 (2H,m), 1.96-2.05 (2H,m), 2.06-2.15 (4H,m), 2.77-2.83 (6H,m), 3.1-3.22 (6H,m), 3.47-3.60 (3H,m), 3.85-3.95 (1H,m), 8.29 (1H,d), 8.96 (1H,d), 9.40 (1H,s), 9.50-9.53 (1H,m), 9.65 (1H,s), 10.42 (1H,s).
I-N-149	473.2	2.60*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.22 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 7.7 Hz, 5H), 2.08 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.56 (q, J = 18.7, 14.9 Hz, 2H).
I-N-150	486.2	2.41 *	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.22 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.47 (br s, 6H), 3.19 - 2.94 (m, 5H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.52 (dd, J = 16.7, 8.1 Hz, 2H).
I-N-151	486.2	1.96*	-----
I-N-152	354.0	2.59*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.61 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.65 (td, J = 6.3, 3.5 Hz, 2H).
I-N-153	460.2	2.01*	-----
I-N-154	469.2	2.16*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.42-1.50 (2H, m), 1.72-1.81 (4H, m), 1.96-2.04 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.61 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 6.77 (2H, br s), 7.17 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.44 (1H, s), 9.49 (1H, m) and 9.91 (1H, br s) ppm.
I-N-155	523.2	2.37*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.02-2.18 (4H,m), 3.12-3.22 (4H,m), 3.26-3.40 (8H,m), 3.57-3.63 (1H,m), 3.62-3.68 (4H,m), 8.27 (1H,d), 8.95 (1H,d), 9.48-9.52 (1H,m), 9.64 (1H,s), 10.42 (1H,s).
I-N-156	486.2	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 2.09-2.20 (2H, m), 2.41 (2H, s), 2.52-2.57 (1H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 2.93-2.97 (1H, m), 3.17-3.22 (3H, m), 3.40-3.45 (1H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 8.18 (1H, d), 8.71 (1H, dd), 9.58 (1H, s),
I-N-157	486.2	2.03*	-----
I-N-158	523.1	2.25*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 1.92-2.05 (3H, m), 2.07-2.12 (2H, m), 3.26-3.28 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.61-3.63 (4H, m), 5.89 (2H, s), 8.25 (1H, d), 8.54 (1H, dd), 8.61 (1H, d), 9.70 (1H, s), 10.25 (1H, s).
I-N-159	479.1	2.34*	-----
I-N-160	472.1	1.96*	-----
I-N-161	354.0	1.70*	-----
I-N-162	354.0	1.63*	-----

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-163	429.1	1.93*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.52-1.62 (2H, m), 1.12-1.18 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.95 (1H, enmascarado), 6.85 (2H, br s), 8.29 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.48 (1H, dd), 9.55 (1H, s), 10.42 (1H, s).
I-N-164	441.2	2.02*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.70-1.76 (2H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.75-2.81 (4H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 3.53-3.57 (3H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 6.77 (2H, br s), 7.18 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.42 (1H, s), 9.49 (1H, m) y 9.86 (1H, br s) ppm.
I-N-165	452.0	1.48*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.45 (ddt, J = 12.2, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H).
I-N-166	536.1	2.33*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.02-2.18 (5H,m), 2.47 (3H,s), 3.12-3.32 (7H,m), 3.48-3.53 (2H,m), 3.65-3.71 (1H,m), 3.85-3.92 (4H,m), 8.27 (1H,d), 8.91 (1H,d), 9.51-9.53 (1H,m), 9.65 (1H,s), 9.72 (1H,brs), 10.43 (1H,s).
I-N-167	487.2	2.38*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (dt, J = 11.4, 2.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 2.19 (dt, J = 13.0, 4.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 4H).
I-N-168	458.2	1.70*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.30 - 4.08 (m, 4H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.08 (dt, J = 10.8, 4.7 Hz, 4H).
I-N-169	493.1	2.51*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.01-2.12 (2H,m), 2.12-2.18 (2H,m), 2.22-2.28 (2H,m), 3.16-3.21 (4H,m), 3.38-3.46 (1H,m), 3.92-3.97 (4H,m), 5.8 (2H,brs), 8.29 (1H,d), 8.93 (1H,d), 9.50-9.53 (1H,m), 9.63 (1H,s), 10.41 (1H,s).
I-N-170	505.1	2.12*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.02-2.18 (3H,m), 2.98-3.08 (2H,m), 3.25-3.31 (4H,m), 3.57-3.71 (8H,m), 6.82 (2H,brs), 7.5 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.81 (1H,d), 9.44 (1H,s), 9.54-9.57 (1H,m), 9.80 (1H,s).
I-N-171	500.1	2.31*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.24 (s, 1H), 9.57 - 9.47 (m, 2H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 2H).
I-N-172	488.1	1.8*	-----
I-N-173	501.0	2.26*	-----
I-N-174	502.2	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.15-2.30 (4H, m), 2.65-2.75 (1H, br s), 2.78-2.88 (1H, br s), 3.02-3.14 (5H, m), 3.55-3.65 (2H, br s), 3.70-3.75 (1H, br s), 3.82-3.90 (3H, br s), 4.30-4.38 (1H, br s), 6.80 (2H, s), 8.27 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.49 (1H, dd), 9.55 (1H, d), 10.40 (1H, s).
I-N-175	536.0	2.26*	-----
I-N-176	461.0	2.14*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.94-1.03 (4H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.37 (4H, m), 3.42 (4H, m), 6.79 (2H, s), 7.51-7.52 (1H, d), 8.44-8.45 (1H, d), 8.88 (1H, d), 9.32 (1H, s), 9.55 (1H, dd), 9.77 (1H, s).
I-N-177	505.0	2.08*	-----
I-N-178	435.0	1.9*	-----

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-179	491.0	2.03*	-----
I-N-180	478.0	1.87*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.66 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 1.85 (2H, m), 2.59 (4H, brs), 3.12 (4H, brs), 3.58 - 3.64 (1H, m), 4.48 - 4.52 (2H, m), 3.58 - 3.62 (2H, m), 6.78 (2H, s), 8.24 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.49 (1H, s), 10.36 (1H, s).
I-N-181	486.0	2.07*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.85-2.03 (2H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.86 (3H, d), 3.11-3.13 (4H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 3.63-3.68 (3H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.82-3.85 (1H, m), 4.63-4.65 (2H, m), 6.80 (2H, br s), 8.30 (1H, d), 8.90 (1H, d), 9.51-9.53 (1H, dd), 9.56 (2H, m), 10.37 (1H, s).
I-N-182	429.0	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.52-1.62 (2H, m), 1.12-1.18 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.95 (1H, enmascarado), 6.85 (2H, br s), 8.29 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.48 (1H, dd), 9.55 (1H, s), 10.42 (1H, s).
I-N-183	441.4	2.12*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.77-1.82 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.23 (3H, m), 2.37 (3H, m), 2.93 (4H, m), 3.68 (2H, m), 6.77 (2H, br s), 7.19 (1H, d, J = 5Hz), 8.20 (1H, d), 8.80 (1H, m), 9.41 (1H, s), 9.41 (1H, m) y 9.79 (1H, br s) ppm.
I-N-184	457.1	2.74*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.12 (d, J = 12.5 Hz, 2H).
I-N-185	500.0	2.16*	-----
I-N-186	429.0	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.52-1.62 (1H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.85-2.88 (1H, m), 2.90-2.92 (1H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.10-3.13 (1H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.93-3.95 (2H, m), 6.79 (2H, br s), 8.29 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.48 (1H, dd), 9.55 (1H, s), 10.42 (1H, s).
I-N-187	486.0	2.19*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 10.34 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.54-8.55 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 2.71 (s, 4H). 1.86 (s, 4H).
I-N-188	518.0	2.05*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.80-1.87 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.92-2.97 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.48-3.56 (8H, m), 6.80 (2H, s), 7.45 (1H, m), 8.41 (1H, d), 8.90 (1H, d), 9.31 (1H, s), 9.53-9.55 (1H, d), 9.73 (1H, s).
I-N-189	459.0	2.36*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.85-1.88 (2H, m), 2.17-2.19 (2H, m), 3.14-3.21 (3H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 3.53-3.55 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.04-4.07 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, s), 7.41-7.44 (1H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, d), 7.99-8.00 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.94 (1H, d), 9.41 (1H, s), 9.52-9.54 (1H, m), 9.60-9.80 (1H, m), 10.05 (1H, s).
I-N-190	434.0	0.6	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.90 (s, 0.5H), 9.62 (d, 1H), 9.1-9.07 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 4H)
I-N-191	486.2	1.89*	-----
I-N-192	533.0	2.44*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.08 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.28 (1H, d), 6.77 (2H, brs), 3.08 - 3.19 (6H, m), 2.80 (3H, s), 1.8s - 1.88 (2H, m), 1.76 - 1.81 (2H, m), 1.70 - 1.73 (2H, m), 1.52 - 1.55 (2H, m) (n.b algunas señales enmascaradas por un pico de agua ancho).
I-N-193	500.1	2.24*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.93 (dtd, J = 15.7, 8.3, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.55 (qd, J = 12.1, 4.4 Hz, 2H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-194	472.1	1.85*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.57 (s, 1H), 9.04-9.05 (dd, 1H), 9.70 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.68-3.71 (m, 5H), 3.49 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
I-N-195	477.1	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 1H), 9.50-9.51 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.23-7.24 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 2H), 4.73-4.76 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.03 (s, 4H).
I-N-196	544.1	2.04*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.97-2.18 (9H,m), 2.92-3.00 (2H,m), 3.30-3.50 (5H,m), 3.55-3.65 (3H,m), 3.67-3.72 (2H,m), 4.22-4.26 (1H,m), 6.70-6.88 (2H,m), 7.45 (1H,d), 8.40 (1H,d), 8.78 (1H,s), 9.45 (1H,s), 9.52-9.54 (1H,m), 9.8 (1H,brs), 10.35 (1H,s).
I-N-197	475.1	2.83*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.69 (s, 1H), 9.20 (dd, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.36 - 8.22 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.71 (br t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 3.13 (dd, 2H), 2.59 (tt, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.98 (d, 2H), 1.62 (qd, 2H).
I-N-198	468.1	1.83*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1H), 9.46-9.49 (m, 2H), 8.94 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H).
I-N-199	468.2	1.83*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1H), 9.46-9.49 (m, 2H), 8.94 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H).
I-N-200	476.1	1.9*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.97-2.12 (4H,m), 2.92-3.00 (2H,m), 3.44-3.56 (1H,m), 3.60-3.67 (2H,m), 4.75-4.79 (2H,m), 4.83-4.86 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.50 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.81-8.83 (1H,m), 9.47 (1H,s), 9.54-9.58 (1H,m), 9.8 (1H,brs).
I-N-201	495.0	2.13*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.24 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 7.1, 6.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 4H).
I-N-202	379.1	1.88*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 18.1, 2.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 1.87 (ddd, J = 10.6, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.11 - 0.93 (m, 4H).
I-N-203	526.1	2.26*	-----
I-N-204	514.0	2.41*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.51-9.52 (dd, 1H), 9.38-9.46 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.56-4.61 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 5H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), .25-1.28 (t, 3H).
I-N-205	514.0	2.23*	-----
I-N-206	514.1	2.18*	-----
I-N-207	500.1	2.09*	-----
I-N-208	478.2	2.04*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.99-2.10 (2H,m), 2.18-2.25 (2H,m), 2.95-3.05 (2H,m), 3.32 (3H,s), 3.40-3.50 (4H,m), 3.62-3.68 (2H,m), 3.75-3.78 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.55 (1H,d), 8.43 (1H,d), 8.81-8.82 (1H,m), 9.48 (1H,s), 9.54-9.57 (1H,m), 9.8 (1H,brs).
I-N-209	385.1	1.61*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.62 (s, 1H), 9.53 (dd, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.75 (br t, 2H), 3.48 (br t, 1H), 2.94 (s, 3H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-210	406.0	1.65*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.86 - 8.81 (m, 1H), 8.47 (dd, J = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 8H).
I-N-211	542.1	2.02*	-----
I-N-212	403.1	1.8*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.50 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 6.76 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.44 (m, 2H), 3.01 (s, 3H).
I-N-213	471.1	2.44*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.50 (dd, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.79 (br s, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.68 (dd, 2H), 1.52 (qd, 2H).
I-N-214	500.1	2.49*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.38 (s, 1H), 9.49-9.56 (m, 2H), 8.77 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.02-4.25 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 4H), 2.88-2.90 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.50-1.55 (s, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H).
I-N-215	448.1	1.91*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.62-1.70 (2H,m), 1.96-2.03 (2H,m), 2.20-2.28 (1H,m), 3.00-3.08 (5H,m), 3.28 (2H,d), 3.62-3.68 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.48 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.97 (1H,d), 9.32 (1H,s), 9.53-9.56 (1H,m), 9.63 (1H,brs).
I-N-216	441.0	1.95*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (s, 1H), 9.53 (dd, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.43-8.45 (dd, 1H), 7.57-7.58 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.97-2.08 (m, 4H).
I-N-217	411.1	1.74*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.78 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.40 - 9.34 (m, 1H), 8.99 - 8.92 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.87 (td, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 12.1, 10.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 2.09 (dddd, J = 12.8, 9.8, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H).
I-N-218	368.1	1.66*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
I-N-219	407.0	2.1*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.85 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H).
I-N-220	370.1	2.63*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.48 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 3.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.54 (s, 6H).
I-N-221	434.0	1.88*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (1H, s), 9.53 (1H, dd), 9.35 (1H, s), 9.00 (1H, dd), 8.45 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 6.79 (2H, brs), 3.92 (1H, d), 3.52 - 3.58 (2H, m), 3.16 - 3.21 (1H, t), 2.99 (3H, s), 2.88 - 2.93 (1H, m), 2.30 - 2.33 (1H, m), 1.83 - 1.93 (2H, m), 1.67 - 1.71 (1H, m).
I-N-222	411.1	1.8*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 1H), 9.52 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H).
I-N-223	353.1	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.26 (3H, s), 6.47 (1H, m), 6.70 (2H, br s), 7.59 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.48 (1H, m), 8.60 (1H, m), 9.41 (1H, m), 9.79 (1H, s) and 10.14 (1H, s) ppm.

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-224	425.1	1.81*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.50 (ddd, J = 13.8, 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.10 (ddd, J = 13.4, 10.7, 2.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.71 (dt, J = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.59 (dtd, J = 13.7, 10.1, 3.6 Hz, 1H).
I-N-225	352.9	2.07*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (3H, s), 6.46 (1H, m), 6.73 (2H, br s), 7.64 (1H, m), 8.37-8.40 (2H, m), 8.76 (1H, m), 9.40-9.42 (2H, m) and 11.10 (1H, s) ppm.
I-N-226	398.1	2.0*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.39 (s, 4H), 2.86 - 2.80 (m, 4H), 2.02 (t, J = 5.5 Hz, 4H).
I-N-227	502.0	1.99*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.51 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.80-4.85 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.49-3.53 (t, 1H), 3.42-3.45 (d, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.83 (s, 3H).
I-N-228	472.0	2.06*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.11 (s, 1H), 9.52-9.54 (m, 2H), 9.07 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.99-4.00 (t, 2H), 3.25-3.70 (m, 8H), 2.29-2.37 (s, 2H).
I-N-229	459.0	2.18*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 (s, 1H), 9.51-9.52 (dd, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 4H).
I-N-230	439.0	1.92*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.76 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.84 (tt, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.80 (td, J = 12.2, 2.2 Hz, 2H), 2.25 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.69 - 1.62 (m, 2H).
I-N-231	453.1	2.01*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.52-9.55 (m, 2H), 9.15 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 4H).
I-N-232	429.1	2.02*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.50 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.78 - 3.56 (m, 5H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H).
I-N-233	440.1	1.7*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 9.52-9.53 (dd, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.47-8.48 (dd, 1H), 7.57-7.58 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.03-4.06 (dd, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 4H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.95-2.97 (m, 4H), 2.62-2.65 (m, 1H).
I-N-234	429.1	1.75*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.66 (s, 1H), 9.52-9.53 (dd, 1H), 9.24 (d, 1H), 8.96-8.97 (dd, 1H), 8.40-8.42 (dd, 1H), 7.51-7.52 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.51-4.54 (dd, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).
I-N-235	439.1	1.83*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 13.1, 11.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 0.7 Hz, 3H), 2.26 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 2.14 (td, J = 12.7, 4.2 Hz, 2H), 1.97 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 12.4 Hz, 2H).
I-N-236	439.1	1.88*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.61 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.29 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 1.77 (dtdd, J = 17.2, 10.7, 7.1, 3.8 Hz, 4H).
I-N-237	367.1	2.11*	-----

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-238	413.1	1.72*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.47 - 9.40 (m, 1H), 9.00 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.18 (dddd, J = 10.9, 8.6, 5.0, 3.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J = 13.3, 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 2H).
I-N-239	416.1	2.27*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 9.49 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.00 (dd, J = 6.8, 4.1 Hz, 4H), 2.04 (t, J = 5.4 Hz, 4H).
I-N-240	458.1	1.88*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.48 (s, 1H), 9.07-9.09 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.43-8.44 (d, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.88-3.04 (m, 5H).
I-N-241	424.1	2.24*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.05-2.15 (4H,m), 3.15-3.20 (2H,m), 3.23-3.32 (1H,m), 3.62-3.68 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.52 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.87 (1H,d), 9.38 (1H,s), 9.53-9.56 (1H,m), 9.63 (1H,brs), 9.79 (1H,s).
I-N-242	372.0	1.85*	-----
I-N-243	448.0	1.96*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (1H, s), 9.54 (1H, dd), 9.44 (1H, s), 8.88 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 6.81 (2H, brs), 3.59 - 3.63 (2H, m), 3.17 - 3.22 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.37 - 2.42 (2H, m), 1.78 - 1.81 (2H, m), 1.53 (3H, s).
I-N-244	425.0	1.93*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (s, 1H), 9.52-9.53 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.43-8.44 (d, 1H), 7.50-7.52 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.47-4.50 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 2H), 2.86 (t, 1H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 1H).
I-N-245	468.1	2.05*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.67 (s, 1H), 9.51-9.53 (dd, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.44-8.45 (dd, 1H), 7.54-7.55 (d, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.90-3.15 (m, 4H), 2.50-2.80 (m, 4H), 1.03-1.06 (t, 6H).
I-N-246	360.1	2.44*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.82-1.92 (4H,m), 3.6-3.7 (4H,m), 6.85 (2H,s), 8.45 (1H,d), 8.59 (1H,s), 8.80-8.82 (1H,m), 9.48-9.53 (2H,m).
I-N-247	447.1	1.89*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.1, 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.57 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.47 (tdd, J = 9.8, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.12 (td, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.02 (td, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 12.0, 10.2 Hz, 1H), 2.36 (dddd, J = 12.6, 9.3, 5.8, 3.6 Hz, 1H), 1.97 (dtd, J = 12.5, 10.3, 8.2 Hz, 1H).
I-N-248	431.0	1.91*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 12.1, 9.5, 4.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 3H).
I-N-249	441.0	1.76*	-----
I-N-250	424.0	1.90*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 8H).
I-N-251	439.0	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (s, 1H), 9.47-9.48 (dd, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.87 (m, 4H), 1.93-1.95 (m, 4H), 1.78 (s, 3H).
I-N-252	434.1	1.91*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.51 (m, 6H), 1.46 (s, 6H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-253	397.9	2.05*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.51-9.52 (d, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.51-7.53 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.87-1.89 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 2H).
I-N-254	399.1	1.72*	-----
I-N-255	411.2	1.8*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.62 (s, 1H), 9.54 (dd, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.40 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 6H), 3.12 (t, 2H), 1.91 (t, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 4H).
I-N-256	439.1	1.89*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) (sal de TFA) δ 2.37 (3H,s), 3.43-3.48 (4H,m), 3.63-3.67 (4H,m), 6.80 (2H,brs), 7.57 (1H,d), 8.48 (1H,d), 9.02 (1H,d), 9.37 (1H,s), 9.53-9.56 (1H,m), 9.63 (1H,brs), 9.77 (1H,s).
I-N-257	453.1	2.05*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, 1H), 9.53 (ddd, 1H), 9.19 (t, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.41 (dt, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.50 (t, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 6H), 3.27 (s, 1H), 1.94 (d, 3H), 1.90 (t, 1H), 1.81 (t, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 4H).
I-N-258	411.1	1.8*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 9.52 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.51 (d,1H), 6.78 (s, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.10 (td, 1H), 2.87 (td, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H).
I-N-259	326.1	1.81*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.99 (s, 1H), 9.52-9.54 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.22 (d, 3H).
I-N-260	439.1	2.4*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.41 (3H,s), 3.43-3.47 (4H,m), 3.53-3.57 (4H,m), 6.80 (2H,brs), 7.51 (1H,d), 8.45 (1H,d), 8.87 (1H,d), 9.37 (1H,s), 9.52-9.56 (1H,m), 9.63 (1H,brs), 9.77 (1H,s).
I-N-261	433.1	2.29*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.47-9.49 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.27 (s,1H), 6.79 (s, 2H), 3.64-3.66 (m, 7H), 3.05-3.07 (m, 4H).
I-N-262	453.2	2.29*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.67 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.21 (td, J = 12.8, 3.9 Hz, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.01 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 1.81 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.42 (dd, J = 12.6, 2.2 Hz, 2H).
I-N-263	354.1	1.34*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.46 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).
I-N-264	371.0	2.49*	ejecutado en d6-DMSO
I-N-265	438.1	2.02*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.02-2.18 (4H,m), 2.37 (3H,s), 3.21-3.27 (2H,m), 3.30-3.37 (1H,m), 3.68-3.75 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.58 (1H,d), 8.48 (1H,d), 8.87 (1H,d), 9.33 (1H,s), 9.53-9.56 (1H,m), 9.72 (1H,brs).
I-N-266	387.2	2.18*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.63 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.49 (dt, J = 11.8, 7.5, 3.6 Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 2H).
I-N-267	413.1	2.14*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.16 (dt, J = 12.0, 3.3 Hz, 2H), 2.68 (td, J = 11.8, 2.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.79 (dd, J = 13.3, 3.6 Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 2H).
I-N-268	424.1	1.93*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.02-2.13 (2H,m), 2.14-2.24 (2H,m), 3.21-3.27 (2H,m), 3.38-3.42 (1H,m), 3.68-3.75 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.58 (1H,d), 8.48 (1H,d), 8.85 (1H,d), 9.22 (1H,s), 9.33 (1H,s), 9.53-9.55 (1H,m), 9.72 (1H,brs).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-269	367.1	1.89*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.38 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.04 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
I-N-270	374.1	2.88*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.49 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.03 (br t, 4H), 1.80 - 1.76 (m, 4H), 1.669 - 1.65 (m, 2H).
I-N-271	475.1	2.21*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.01-2.12 (2H,m), 2.12-2.18 (2H,m), 2.22-2.28 (2H,m), 2.92-3.02 (2H,m), 3.38-3.46 (2H,m), 3.52-3.60 (3H,m), 3.92-3.97 (4H,m), 6.82 (2H,brs), 7.45-7.48 (1H,m), 8.40 (1H,brs), 8.80 (1H,d), 9.45-9.50 (1H,m), 9.53- 9.56 (1H,m), 9.83 (1H,s).
I-N-272	459.1	2.38*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.83 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.19 (3H, s), 2.30 (4H, m), 2.89-2.91 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.70 (2H, m), 6.80 (2H, br s), 8.24 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.49 (2H, m) and 10.31 (1H, br s) ppm.
I-N-273	562.1	2.25*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.0-2.2 (10H,m), 2.90-3.05 (3H,m), 3.35-3.42 (2H,m), 3.42-3.53 (3H,m), 3.60-3.68 (1H,m), 3.75-3.79 (2H,m), 4.30-4.33 (1H,m), 8.28 (1H,d), 8.94 (1H,d), 9.50-9.53 (1H,m), 9.66 (1H,s), 10.23 (1H,brs), 10.43 (1H,s).
I-N-274	473.0	2.03*	-----
I-N-275	417.1	1.96*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 1.03 (s, 1H), 9.52 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 3.85-3.91 (m, 4H), 3.35-3.40 (enmascarada, 4H), 2.15 (s, 3H).
I-N-276	443.0	2.24*	-----
I-N-277	443.1	2.1*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.60 (dd, J = 12.1, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 1.93 (dt, J = 13.5, 4.7 Hz, 1H), 1.75 (p, J = 4.1 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 1H).
I-N-278	459.0	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.53-9.55 (d, 1H), 9.48-9.49 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.71-4.76 (m, 4H), 4.17-4.23 (m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.741-3.43 (m, 2H), 3.05-3.07 (m, 2H).
I-N-279	443.1	2.09*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 2H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.29 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 1.75 (dq, J = 10.2, 4.4 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 1H).
I-N-280	443.1	2.1*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 3.75 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 3H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.93 (dq, J = 13.4, 4.5, 4.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.45 (dtd, J = 14.2, 9.5, 4.7 Hz, 1H).
I-N-281	376.0	2.87*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.28 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 4H).
I-N-282	400.0	2.46*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.65 (dt, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 2.98 (td, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 2H).
I-N-283	353.1	1.75*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 2.01 (d, J = 1.1 Hz, 3H).
I-N-284	392.1	2.03*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 9.48-9.49 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.35-3.37 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H).

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-N-285	401.0	2.4*	-----
I-N-286	431.1	2.25*	-----
I-N-287	454.0	2.11*	-----
I-N-288	440.3	2.16*	-----
I-N-289	500.0	2.2*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.50-1.60 (1H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.70-2.90 (5H, m), 3.00-3.15 (5H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 6.85-6.93 (2H, br s), 8.28 (1H, d), 8.94 (1H, d), 9.51-9.53 (2H, dd), 9.60-9.70 (1H, s), 10.30-10.33 (1H, s).
I-N-290	427.0	2.02*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 1H), 9.52-9.54 (dd, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.94 (dd, 1H), 8.36-8.38 (dd, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.74-3.77 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 1H).
I-G-1	482.3	0.63	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD) δ 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.20 (dm, J = 12.2 Hz, 2H), 1.91 (dm, 2H).
I-G-2	427.2	0.65	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD) δ 9.60 (s, 1H), 9.02 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.29 (dt, J = 11.6, 2.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (tt, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.87 (td, J = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.25 (qd, 2H), 1.87 (dm, 2H).
I-G-3	516.2	0.77	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD) δ 10.65 (s, 1H), 9.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.69 - 3.45 (m, 4H), 3.25 - 3.07 (m, 4H), 3.03 (dt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 1.91 (dm, J = 12.7 Hz, 2H).
I-G-4	500.2	0.72	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD) δ 10.67 (s, 1H), 9.69 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.20 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.18 (tt, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H).
I-G-5	516.2	2.34*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.59 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 115.4, 12.9 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.10 - 2.94 (m, 6H), 2.85 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.12 (dd, J = 43.1, 13.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H).
I-G-6	514.2	2.28*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.7-1.8 (2H,m), 2.1-2.25 (4H,m), 2.85-3.0 (4H,m), 3.05-3.12 (3H,m), 3.2-3.3 (3H,m), 3.4-3.55 (3H,m), 3.6-3.75 (2H,m), 4.05-4.15 (1H,m), 6.8 (2H,brs), 8.28 (1H,d), 9.25 (1H,d), 9.5-9.6 (2H,m), 9.7 (1H,d), 10.63-10.66 (1H,m).
I-G-7	526.2	2.21*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 370 K) δ 10.50 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.27 (dd, J = 4.7, 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.22 (tm, J = 11.6 Hz, 2H), 3.09 (dm, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 8H), 2.29 - 2.14 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 2H).
I-G-8	457.1	2.35*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.7-1.75 (2H,m), 2.05-2.15 (2H,m), 2.2-2.28 (2H,m), 2.4-2.5 (1H,m), 3.03-3.18 (4H,m), 3.95 (2H,t), 4.25 (2H,t), 8.28 (1H,d), 9.38 (1H,d), 9.47-9.50 (1H,m), 9.7 (1H,s), 10.65 (1H,s).
I-G-9	514.0	2.40*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.23 (3H,t), 1.75-1.81 (2H,m), 2.05-2.20 (2H,m), 2.97-3.1 (5H,m), 3.15-3.25 (4H,m), 3.4-3.57 (3H,m), 4.35-4.4 (1H,m), 4.6-4.65 (1H,m), 8.28 (1H,d), 9.18 (1H,d), 9.48-9.56 (2H,m), 9.68 (1H,s), 10.65 (1H,s).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-G-10	526.2	2.46*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.5-1.6 (1H,m), 1.70-1.81 (3H,m), 1.90-2.25 (5H,m), 2.90-3.1 (4H,m), 3.18-3.37 (4H,m), 3.4-3.5 (1H,m), 3.6-3.9 (3H,m), 3.9-4.0 (1H,m), 6.6-6.85 (2H,m), 8.26 (1H,d), 9.1-9.2 (1H,m), 9.47-9.51 (2H,m), 9.68 (1H,s), 10.1 (1H,brs), 10.67 (1H,s).
I-G-11	514.2	2.30*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.78-1.84 (2H,m), 2.00-2.18 (4H,m), 2.28-2.4 (2H,m), 2.45-2.55 (1H,m), 2.70-2.80 (1H,m), 2.80-2.90 (6H,m), 3.05-3.12 (2H,m), 3.12-3.22 (3H,m), 4.35-4.4 (1H,m), 4.6-4.65 (1H,m), 6.78 (2H,brs), 8.28 (1H,d), 9.35 (1H,d), 9.48-9.50 (1H,m), 9.70 (1H,s), 9.75-9.85 (1H,m), 10.67-10.69 (1H,m).
I-G-12	486.2	1.99*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.80 (2H,m), 2.08-2.15 (2H,m), 2.92-3.00 (1H,m), 3.05-3.25 (8H,m), 3.72-3.78 (2H,m), 3.80-3.85 (2H,m), 6.79 (2H,brs), 8.23 (1H,d), 8.72 (2H,brs), 9.15 (1H,d), 9.48 (1H,d), 9.65 (1H,s), 10.63 (1H,s).
I-G-13	526.1	2.62*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 0.57 (4H, br s), 1.82-1.85 (2H, d), 2.03 (21H, s), 2.33-2.35 (2H, m), 2.60-2.85 (4H, m), 3.13-3.15 (2H, m), 3.24-3.29 (2H, m), 3.70 (4H, br s), 5.84 (2H, s), 8.20 (2H, d), 8.48-8.49 (1H, d), 9.34 (1H, d), 9.80 (1H, s), 10.6 (1H, s).
I-G-14	498.4	2.13*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.47-9.48 (dd, 1H), 9.35 (dd, 1H), 8.25-8.26 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.72- 1.75 (m, 2H).
I-G-15	528.2	2.43*	-----
I-G-16	516.3	2.29*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.95 (3H,m), 2.10-2.25 (2H,m), 2.78-2.85 (5H,m), 2.90-3.00 (1H,m), 3.02-3.15 (5H,m), 3.17-3.26 (2H,m), 3.43-3.52 (2H,m), 8.27-8.29 (1H,m), 9.22 (1H,s), 9.27 (1H,d), 9.48-9.53 (1H,m), 9.68-9.71 (1H,m), 10.64-10.68 (1H,s).
I-G-18	526.2	2.30*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.90 (2H,m), 2.10-2.22 (2H,m), 2.70-2.82 (1H,m), 2.85-2.93 (4H,m), 2.96-3.12 (3H,m), 3.12-3.22 (2H,m), 3.23-3.35 (2H,m), 3.40-3.55 (2H,m), 3.59-3.75 (2H,m), 3.78-3.90 (2H,m), 6.75-6.90 (1H,m), 8.28 (1H,d), 9.37 (1H,d), 9.48-9.53 (1H,m), 9.69 (1H,s), 9.74-9.88 (1H,m), 10.66 (1H,s).
I-G-19	473.2	2.78*	-----
I-G-20	514.2	2.14*	-----
I-G-21	487.1	2.31*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.68-1.75 (2H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.35-2.40 (1H, masked), 3.05-3.15 (4H, m), 3.24 (3H, s), 3.71-3.74 (1H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.22-4.24 (1H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 6.70-7.00 (2H, br s), 8.29 (1H, d), 9.36 (1H, dd), 9.47-9.49 (1H, dd), 9.67 (1H, s), 10.62 (1H, s).
I-G-22	500.2	2.23*	-----
I-G-23	486.1	2.04*	-----
I-G-24	500.2	2.14*	-----
I-G-25	525.2	2.35*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.22-2.25 (2H, m), 2.35-2.50 (6H, enmascarada), 2.87 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 4.70-4.80 (2H, m), 6.77-6.92 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.69 (1H, dd), 9.51-9.53 (1H, dd), 9.64 (1H, s), 9.80-9.95 (1H, br s), 10.37 (1H, s).
I-G-26	502.0	2.07*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.77-1.83 (4H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 2.78-2.80 (6H, m), 3.05-3.09 (6H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 6.80 (2H, br s), 8.16-8.18 (1H, m), 8.27 (1H, d), 9.34-9.36 (2H, m), 9.49-9.50 (1H, d), 9.67 (1H, s), 10.62 (1H, s).
I-G-27	514.2	2.19*	-----
I-G-28	512.2	2.2*	-----
I-G-29	445.0	2.37*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.74-1.77 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.88-2.91 (4H, m), 3.03-3.05 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 6.79 (1H, s), 8.25 (1H, d), 9.34 (1H, dd), 9.47-9.49 (1H, dd), 9.68 (1H, s), 10.66 (1H, s).

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-G-30	489.2	2.12*	-----
I-G-31	502.1	2.33*	-----
I-G-32	542.3	2.14*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 1.87 (2H, m), 2.27-2.33 (2H, m), 2.55 (4H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.18 (2H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.67-4.70 (2H, m), 4.75-4.78 (2H, m), 8.16 (1H, d), 9.00 (1H, dd), 9.17 (1H, dd), 9.68 (1H, s), 10.65 (1H, s).
I-G-33	432.1	2.07*	-----
I-G-34	486.1	2.07*	-----
I-G-35	540.2	2.74*	-----
I-G-36	487.0	2.34*	-----
I-G-37	473.1	2.04*	-----
I-G-38	526.2	2.39*	-----
I-G-40	489.2	2.45*	-----
I-G-41	473.1	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.87 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.61 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.62 (1H, m), 4.80 (3H, enmascarada), 8.32 (1H, d), 9.05 (1H, dd), 9.24 (1H, d), 9.69 (1H, s), 10.56 (1H, s).
I-G-42	500.2	2.11*	-----
I-G-43	526.0	2.43*	-----
I-G-44	512.0	2.18*	-----
I-G-45	500.0	2.14*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.14-1.17 (3H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 2.75-2.88 (3H, m), 2.92-3.12 (2H, m), 3.11-3.20 (3H, m), 3.28-3.335 (1H, enmascarada), 4.01-4.08 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.99-9.00 (1H, m), 9.19 (1H, m), 9.67 (1H, s).
I-G-46	512.1	2.15*	-----
I-G-47	514.2	2.37*	-----
I-G-48	504.1	2.15*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.69 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.46 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 6H), 2.95 - 2.84 (m, 3H), 2.68 (dt, J = 22.8, 4.7 Hz, 4H), 2.40 (s, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H).
I-G-49	512.1	2.29*	-----
I-G-50	514.2	2.38*	-----
I-G-51	512.1	2.03*	-----
I-G-52	526.2	2.46*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.72-1.76 (1H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 1.92-1.98 (3H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.89 (1H, m), 3.05-3.25 (7H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 4.78-4.80 (2H, m), 6.82 (2H, br s), 8.27 (1H, d), 9.27 (1H, d), 9.49-9.51 (1H, dd), 9.68 (1H, s), 10.65 (1H, s).
I-G-53	512.1	2.18*	-----
I-G-54	514.2	2.29*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.50 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 4H), 3.10 - 2.89 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 8.9, 3.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).
I-G-55	496.2	2.17*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.57 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.64 (d, J = 37.4 Hz, 4H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 5H), 2.41 (s, 6H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-G-56	482.2	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.38 - 9.30 (m, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.61 (dt, J = 26.1, 5.2 Hz, 4H), 2.97 (tt, J = 11.8, 3.6 Hz, 3H), 2.85 (dt, J = 23.8, 5.0 Hz, 4H), 2.46 (s, 5H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 1.77 (dd, J = 12.2, 3.4 Hz, 2H).
I-G-57	540.0	2.69*	-----
I-G-58	540.0	2.57*	-----
I-G-59	554.0	2.45*	-----
I-G-60	568.0	2.58*	-----
I-G-61	500.2	2.14*	-----
I-G-62	498.0	2.17*	-----
I-G-63	487.0	2.17*	-----
I-G-64	554.0	2.75*	-----
I-G-65	512.0	2.41*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.64-0.78 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.05-2.24 (3H, m), 2.34-2.35 (3H, m), 2.50-2.55 (1H, enmascarada), 2.61-2.63 (1H, m), 2.71-2.74 (1H, m), 3.05-3.20 (6H, m), 4.07-4.09 (1H, m), 6.79 (2H, s), 8.26 (1H, d), 9.45 (1H, d), 9.48 (1H, dd), 9.69 (1H, s), 10.68 (1H, s).
I-G-66	542.1	2.41*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10.71 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 9.82 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 9.47 (dt, J = 4.7, 2.9 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.54 - 4.23 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 31.9, 5.7 Hz, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 9H), 2.20 (dd, J = 26.6, 13.3 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.65 (tt, J = 10.1, 4.8 Hz, 1H).
I-G-67	474.4	2.42*	-----
I-G-68	542.0	2.42*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.05-1.25 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 2.05-2.25 (3H, m), 2.340-2.45 (2H, enmascarada), 2.60 (1H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 4.04-4.08 (2H, m), 4.15-4.27 (3H, m), 4.52-4.55 (1H, m), 6.80 (2H, br s), 8.27 (1H, d), 9.22 (1H, dd), 9.48-9.50 (1H, dd), 9.67 (1H, s), 9.90-10.00 (1H, s), 10.62 (1H, s).
I-G-69	528.1	2.30*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.33 - 9.28 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.55 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.47 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.77 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 2H).
I-G-70	512.0	2.11*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.70-1.80 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, enmascarada), 2.55-2.60 (1H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.72-3.74 (1H, m), 3.96-3.98 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.05 (1H, m), 6.79 (2H, s), 8.25 (1H, m), 9.31 (1H, d), 9.35 (1H, d), 9.45 (1H, m), 9.67 (1H, d), 10.60 (1H, d).
I-G-71	512.0	2.11*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.70-1.80 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, enmascarada), 2.55-2.60 (1H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.72-3.74 (1H, m), 3.96-3.98 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.05 (1H, m), 6.79 (2H, s), 8.25 (1H, m), 9.31 (1H, d), 9.35 (1H, d), 9.45 (1H, m), 9.67 (1H, d), 10.60 (1H, d).
I-G-72	499.1	2.13*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.47-9.48 (dd, 1H), 9.35 (dd, 1H), 8.25-8.26 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.72- 1.75 (m, 2H).
I-G-73	493.0	2.63*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48-9.50 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.80 (be s, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H), 1.82-1.84 (m, 2H).
I-G-74	475.1	2.42*	-----

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-G-75	501.0	2.5*	-----
I-G-76	482.1	2.22*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48-9.50 (dd, 1H), 9.30 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.55-4.56 (m, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.05-3.17 (m, 4H), 2.50-2.55 (enmascarada, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H).
I-G-77	439.1	2.02*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.02 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 12.3, 3.2 Hz, 2H), 3.02 (td, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H).
I-G-78	469.1	1.99*	-----
I-G-79	483.0	2.12*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.83 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.57 (ddt, J = 11.7, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.42 (s, 3H).
I-G-80	475.1	2.24*	-----
I-G-81	464.1	1.92*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 4.19 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.81 (tt, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.02 (td, J = 12.4, 2.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 30.8, 12.9 Hz, 2H).
I-G-82	457.1	2.04*	-----
I-G-83	453.1	2.21*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.53 (ddd, J = 4.9, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 9.46 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 9.06 - 9.01 (m, 1H), 8.46 (ddd, J = 6.4, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.62 (dt, J = 12.8, 3.2 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (td, J = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 2.77 (tt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 2.05 (qd, J = 12.7, 3.9 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).
I-G-84	495.1	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 9.54 (ddd, J = 4.7, 2.6, 2.0 Hz, 1H), 9.45 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 - 8.96 (m, 1H), 8.46 (ddd, J = 6.5, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.71 - 3.24 (m, 6H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.76 (dddd, J = 21.0, 17.3, 12.3, 6.9 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.82 (td, J = 13.2, 6.7 Hz, 2H).
I-G-85	469.1	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.45 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 8H), 3.50 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H).
I-G-86	535.0	2.12*	-----
I-G-87	542.0	2.33*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (1H, brs), 10.56 (0.4H, s), 10.52 (0.6H, s), 9.66 (0.4H, s), 9.63 (0.6H, s), 9.44 (1H, d), 9.22 (0.4H, d), 8.99 (0.6H, d), 8.38 (1H, dd), 4.72 (0.6H, brs), 4.58 (0.4H, brs), 3.96 - 3.99 (2H, m), 3.20 - 3.40 (8H, m), 3.11 - 3.12 (2H, m), 1.98 - 2.15 (7H, m), 1.77 - 1.80 (2H, m).
I-G-88	481.1	1.86*	-----
I-G-89	517.1	1.81*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.16 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 4.31 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.75 (tdd, J = 11.9, 6.5, 2.4 Hz, 2H), 2.48 (dt, J = 11.8, 4.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (dt, J = 12.5, 3.0 Hz, 2H).

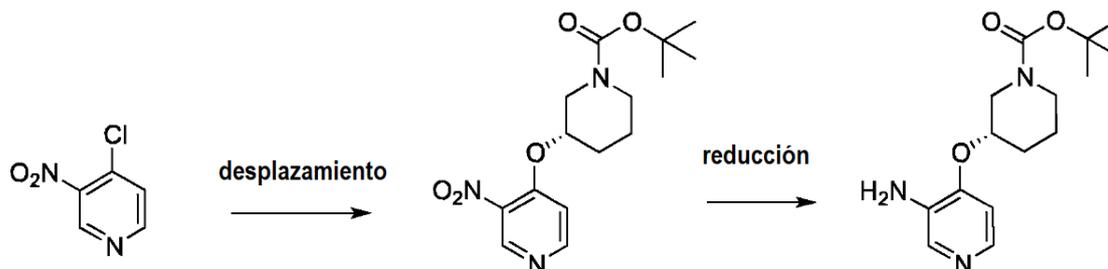
ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-G-90	481.1	1.96*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.83 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 3H), 4.33 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.01 (tt, J = 12.5, 3.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.97 (qq, J = 12.5, 4.8, 4.3 Hz, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H).
I-G-91	483.1	2.18*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.04 - 8.98 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.40 (ddd, J = 9.1, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 4.30 (tt, J = 6.5, 4.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.56 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.43 (qd, J = 7.0, 2.3 Hz, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 1.99 (qt, J = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.79 (q, J = 12.8, 11.8 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
I-G-92	556.0	2.37*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.49-9.50 (dd, 1H), 9.19 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.30-4.90 (m, 7H), 2.98-3.21 (m, 10H), 2.15-2.20 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.58 (m, 3H).
I-G-93	483.1	2.07*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 - 9.83 (m, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.99 (dtt, J = 37.7, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 5H), 3.41 - 3.27 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.05 (tq, J = 12.4, 2.5 Hz, 2H), 2.78 (qt, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.76 (m, 6H).
I-G-94	483.0	2.07*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.54 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.46 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.99 (dtt, J = 37.8, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 5H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.25 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 3.03 (dddd, J = 12.9, 8.3, 3.9, 2.3 Hz, 2H), 2.77 (qt, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.86 (m, 4H), 1.80 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 2H).
I-G-95	516.1	1.79*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.50 (dd, 1H), 9.17 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 5H), 3.53 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.79 (br d, 2H).
I-G-96	555.2	2.13*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.29 - 9.18 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 3.38 (s, 1H), 3.19 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 31.4 Hz, 3H), 2.65 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.37 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 7H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.25 (s, 2H).
I-G-98	501.0	2.44*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s,1H), 9.67 (s, 1H), 9.47-9.49 (dd, 1H), 9.38 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.27-4.30 (m, 1H),3.93-3.97 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.15-3.16 (m, 2H), 3.10-3.11 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 1H), 2.35-2.40 (masked, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H).
I-G-99	501.1	2.45*	-----

Los tiempos de retención medidos utilizando el método B de HPLC, descrito en la sección Métodos y materiales experimentales, anterior, se designan por (\*). Para todos los demás compuestos, el tiempo de retención se midió usando el Método A de HPLC.

Preparación O-1: 3-((3-aminopiridin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo

### Esquema 7



#### 5 Etapa 1: (3S)-3-[(3-nitro-4-piridil)oxi]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió hidruro de sodio (492.0 mg, 12.30 mmol) a una solución de (3S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (2.095 g, 10.41 mmol) en THF (20 mL) y la reacción se agitó a 0°C por 15 minutos. Se añadió una suspensión de 4-cloro-3-nitro-piridina (1.5 g, 9.461 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y salmuera. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 80 g, eluyendo con 0 a 100% de EtOAc/éter de petróleo) para dar (3S)-3-[(3-nitro-4-piridil)oxi]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido amarillo pálido (2.65 g, 87% de rendimiento, 93% de ee). MS (ES<sup>+</sup>) 324.1.

15

#### Etapa 2: 3-((3-aminopiridin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo

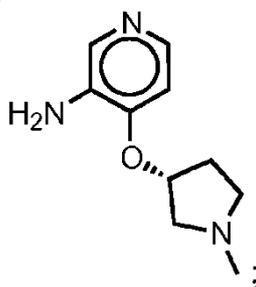
Se añadió Pd sobre C, (10%, húmedo, Degussa) (1 g, 0.9397 mmol) a una solución en agitación de (3S)-3-[(3-nitro-4-piridil)oxi]tert-butilo]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (2.65 g, 8.196 mmol) en EtOAc (30 mL)/EtOH (15 mL). La reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanquecino (2.46 g, >100% de rendimiento). MS (2ES<sup>+</sup>) 587.3.

20

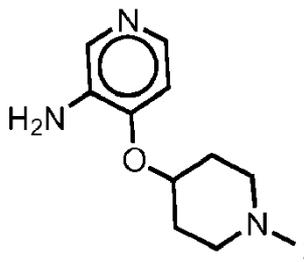
Se prepararon las siguientes aminopiridinas usando la Preparación O-1:

25

(R)-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-amina:

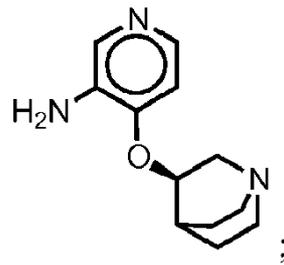


4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina:

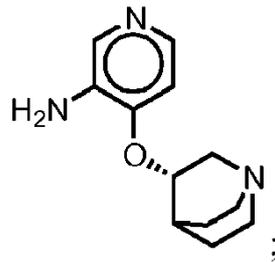


30

(R)-4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-3-amina:

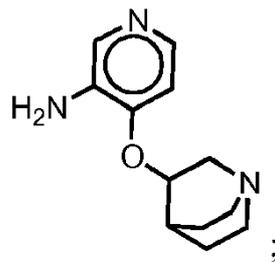


(S)-4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-3-amina:

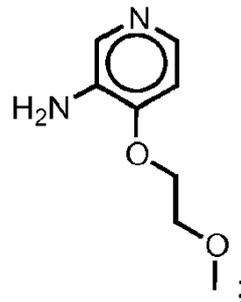


5

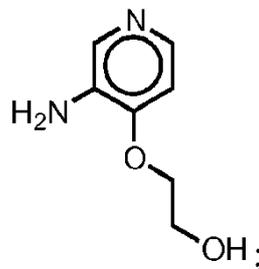
4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-3-amina:



10 4-(2-metoxietoksi)piridin-3-amina:

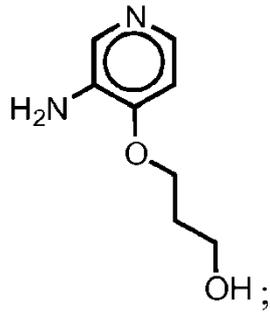


2-((3-aminopiridin-4-il)oksi)ethanol:

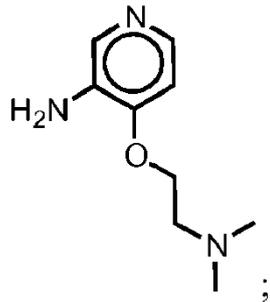


15

3-((3-aminopiridin-4-il)oksi)propan-1-ol:

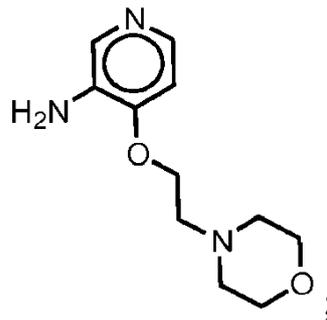


4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-amina:

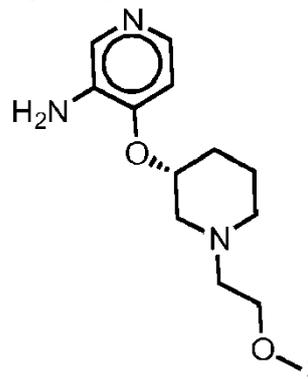


5

4-(2-morfolinoetoksi)piridin-3-amina:

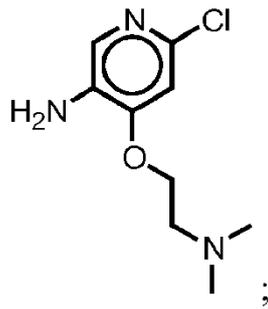


(*R*)-4-((1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)oksi)piridin-3-amina:

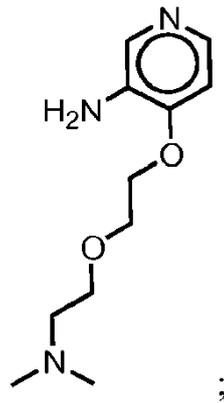


10

6-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-amina:

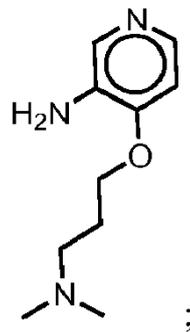


4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)piridin-3-amina:

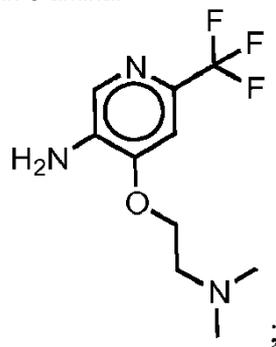


5

4-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-amina:

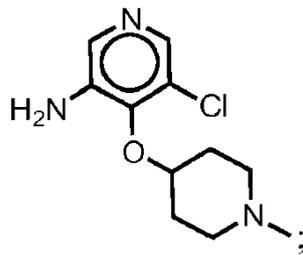


4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina:

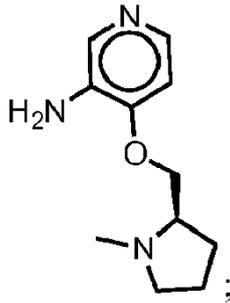


10

5-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina:

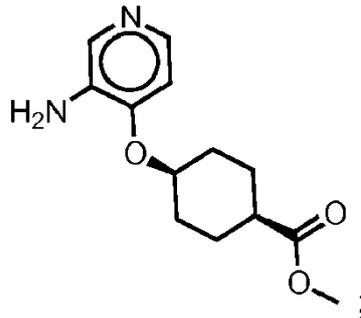


(R)-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)piridin-3-amina:



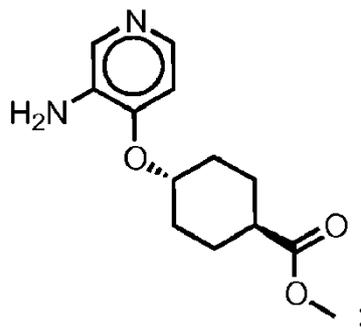
5

4-((3-aminopiridin-4-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-metilo:

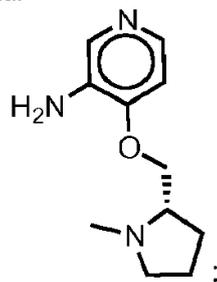


10

4-((3-aminopiridin-4-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo:

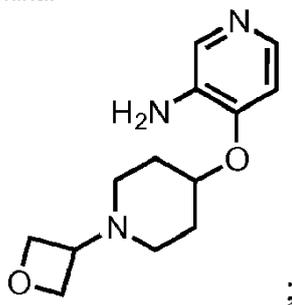


(S)-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)piridin-3-amina:

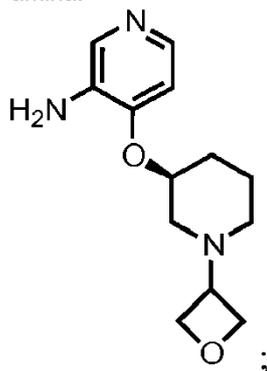


15

4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina:

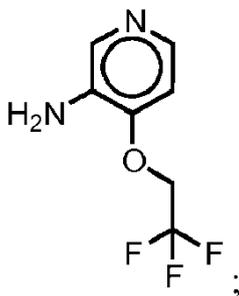


(S)-4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina:

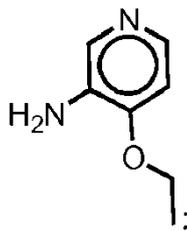


5

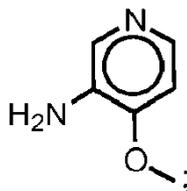
4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-amina:



10 4-etoxipiridin-3-amina:

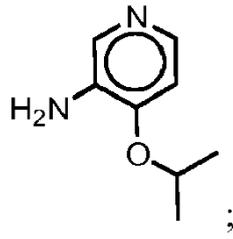


4-metoxipiridin-3-amina:

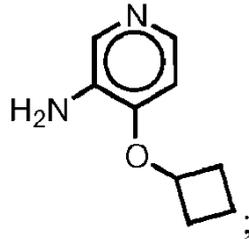


15

4-isopropoxy-piridin-3-amina:

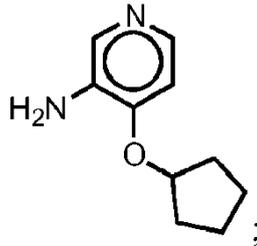


4-ciclobutoxypiridin-3-amina:

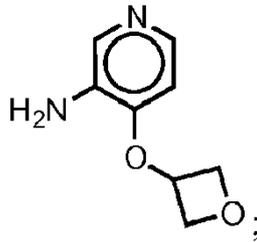


5

4-(ciclopentyloxi)piridin-3-amina:

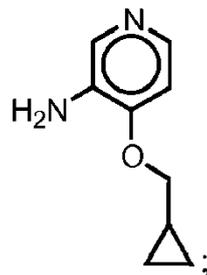


4-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-amina:



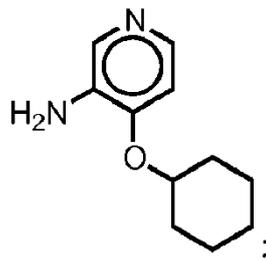
10

4-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-amina:

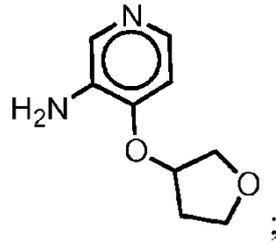


15

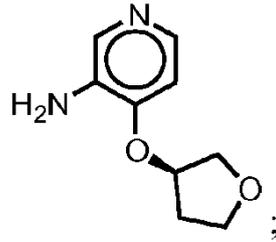
4-(ciclohexyloxi)piridin-3-amina:



4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-amina:

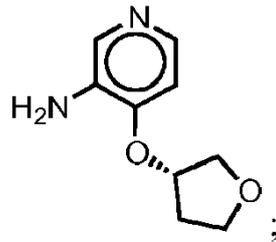


(*R*)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-amina:

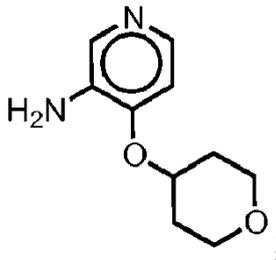


5

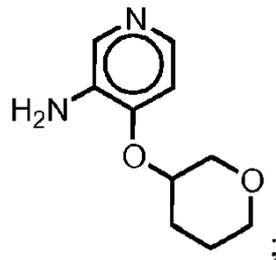
(*S*)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-amina:



10 4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin-3-amina:

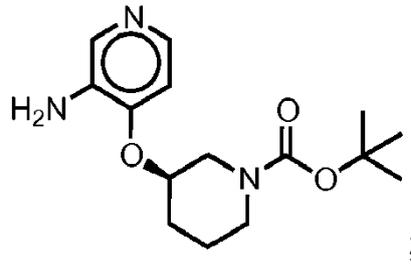


4-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridin-3-amina:



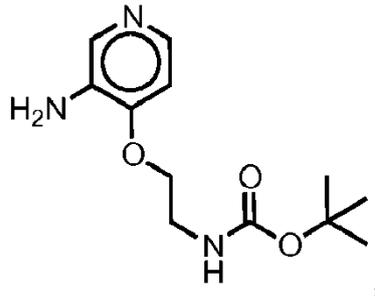
15

3-((3-aminopiridin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo:



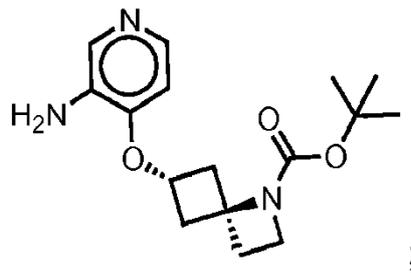
(2-((3-aminopiridin-4-il)oxi)etil)carbamato de *tert-butilo*:

5



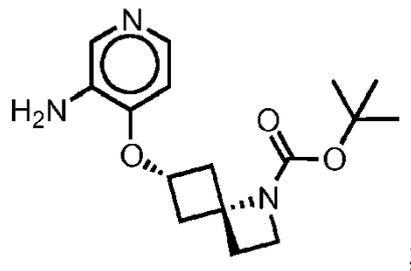
6-((3-aminopiridin-4-il)oxi)-1-azaspiro[3.3]heptano-1-carboxilato de (4*r*,6*s*)-*tert-butilo*:

10

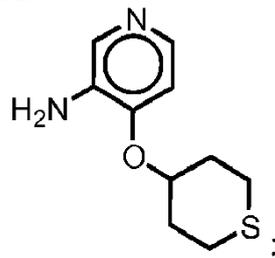


6-((3-aminopiridin-4-il)oxi)-1-azaspiro[3.3]heptano-1-carboxilato de (4*s*,6*r*)-*tert-butilo*:

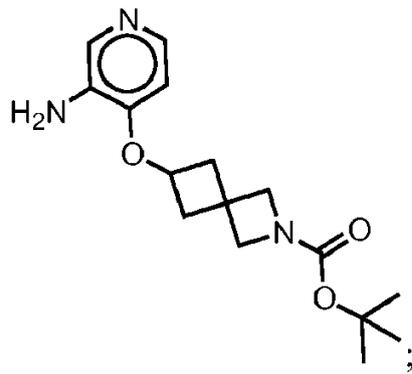
15



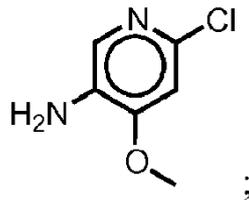
4-((tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-amina:



6-((3-aminopiridin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *tert-butilo*:

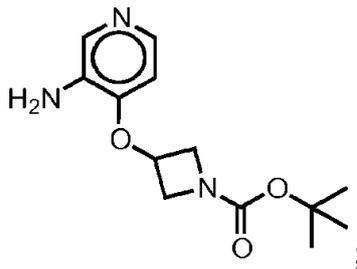


6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina:



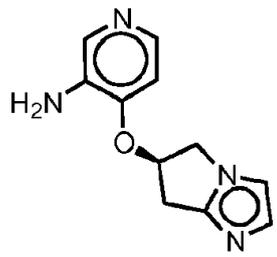
5

3-((3-aminopiridin-4-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:



10 y

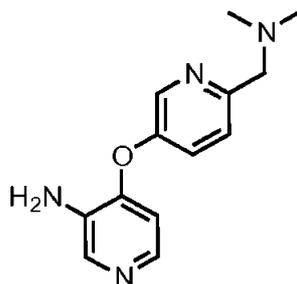
(*R*)-4-((6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-6-il)oxi)piridin-3-amina:



15

Preparación miscelánea de aminopiridinas

Preparación O-2: 4-((6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)oxi)piridin-3-amina



20

## Etapa 1: 6-((dimetilamino)metil)piridin-3-ol

Se calentó 6-(aminometil)piridin-3-ol (150 mg, 1.208 mmol), ácido fórmico (1 mL, 26.51 mmol), formaldehído (1 mL, 36.30 mmol) a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para producir 6-((dimetilamino)metil)piridin-3-ol que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa 2: N,N-dimetil-1-(5-((3-nitropiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)metanamina

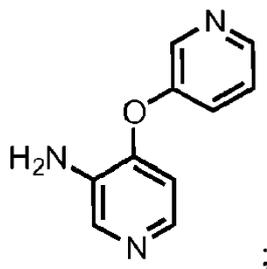
Se añadió a una solución de 6-((dimetilamino)metil)piridin-3-ol en DMF (5 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (834.8 mg, 6.040 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de añadir 4-cloro-3-nitro-piridina (191.5 mg, 1.208 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío produciendo un aceite que se purificó por columna SCX, produciendo N,N-dimetil-1-(5-((3-nitropiridin-4-il)oxi)piridin-2-il) metanamina como un aceite incoloro MS (ES+) 275.1.

## Etapa 3: 4-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)oxi)piridin-3-amina

N,N-dimetil-1-(5-((3-nitropiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)metanamina (150 mg, 0.5469 mmol), Pd/C (10%) (58.20 mg, 0.5469 mmol) en MeOH (15 mL) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente bajo hidrógeno (globo). El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para generar el producto del título en forma de un aceite transparente. MS (ES+) 245.2.

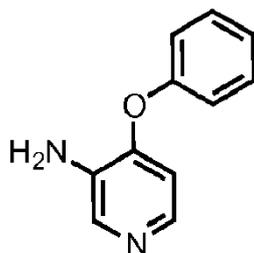
Las siguientes aminopiridinas fueron sintetizadas usando la Etapa 2 y la Etapa 3 de la Preparación O-2:

4-(piridin-3-iloxi)piridin-3-amina:

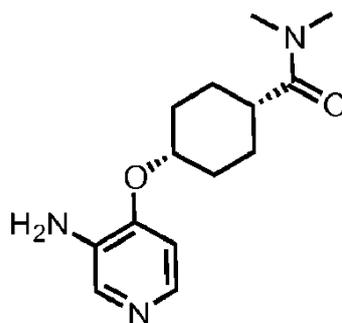


y

4-fenoxipiridin-3-amina:



Preparación O-3: (1s,4s)-4-((3-aminopiridin-4-il)oxi)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida



Etapa 1: ácido 4-[(3-nitro-4-piridil)oxi]ciclohexanocarboxílico

4-[(3-nitro-4-piridil)oxi]ciclohexanocarboxilato de metilo (250.0 mg, 0.8920 mmol) (preparado según métodos similares al ilustrado en la Etapa 1 de la preparación O-1) en THF (2.748 mL), agua (2.748 ml) y solución de MeOH (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de litio monohidratado (agua (1) (224.6 mg, 5.352 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a presión reducida para eliminar los compuestos orgánicos. La solución acuosa se enfrió en un baño de hielo y luego se acidificó con HCl (5.352 mL de 1 M, 5.352 mmol) a pH 4-5. Luego se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dejar el ácido 4-[(3-nitro-4-piridil)oxi]ciclohexanocarboxílico como un aceite amarillo. Usado en la siguiente Etapa sin más purificación. MS (ES+) 267.0.

Etapa 2: N,N-dimetil-4-[(3-nitro-4-piridil)oxi]ciclohexanocarboxamida

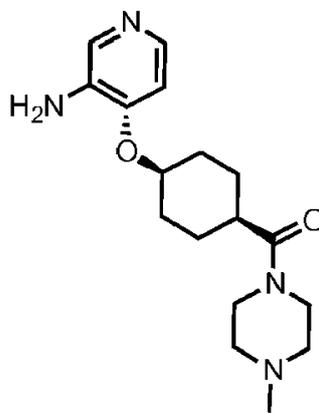
Se añadieron TBTU (630.0 mg, 1.962 mmol) y dimetilamina (1.784 mL de 2 M, 3.568 mmol) a una solución de ácido 4-[(3-nitro-4-piridil)oxi]ciclohexanocarboxílico (475 mg, 1.784 mmol) y DIPEA (253.6 mg, 341.8 µL, 1.962 mmol) en THF (9.500 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0-100%/éter de petróleo usando el sistema ISCO Companion (columna de 12 g). Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron al vacío para producir N,N-dimetil-4-[(3-nitro-4-piridil)oxi]ciclohexanocarboxamida como un aceite amarillo pálido. (180 mg, 34%). MS (ES+) 294.3.

Etapa 3: (1s,4s)-4-((3-aminopiridin-4-il)oxi)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

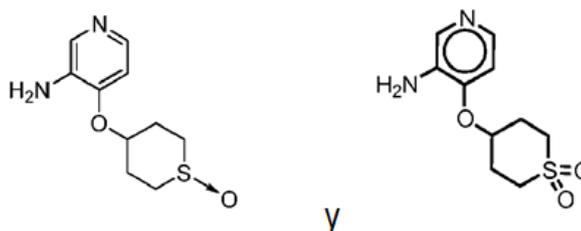
Se añadió Pd en C, (10%, húmedo, Degussa) (65.31 mg, 0.06137 mmol) a una solución de N,N-dimetil-4-[(3-nitro-4-piridil)oxi]ciclohexanocarboxamida (180 mg, 0.6137 mmol) en metanol (6.300 mL) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dejar el producto del título como un aceite amarillo. (160 mg, 99%), MS (ES+) 264.3.

La siguiente aminopiridina se sintetizó de acuerdo con métodos similares a la representada en la Preparación O-3:

((1s,4s)-4-((3-aminopiridin-4-il)oxi)ciclohexil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:



Preparación O-4: 4-((3-aminopiridin-4-il)oxi)tetrahidro-2H-tiopian 1-óxido y 4-((3-aminopiridin-4-il)oxi)tetrahidro-2H-tiopiano 1,1-dióxido

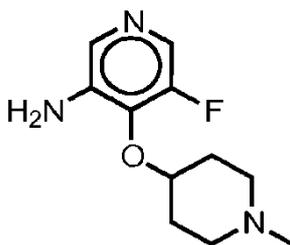


Se añadió una cantidad de mCPBA (513.0 mg, 2.081 mmol) a una solución de 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-tioplan-4-il)oxi) piridina (preparada de acuerdo con métodos similares a la descrita en Preparación O-1) (400 mg, 1.665 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de añadir 5 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 5 mL de una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se sometió a partición entre DCM y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío produciendo un aceite que se disolvió en MeOH (15 mL). Se añadió Pd/C al 10% (177.2 mg, 1.665 mmol) y la mezcla se hidrogenó (globo con H<sup>2</sup>) durante la noche. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío para producir una mezcla 1/1 de intermedios "sulfóxido y sulfona aminopiridina" que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES+) 227.1 (sulfóxido); y

MS (ES+) 243.1 (sulfona).

15 Preparación O-5: 5-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina



20 Etapa 1: 2-bromo-5-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-nitropiridina

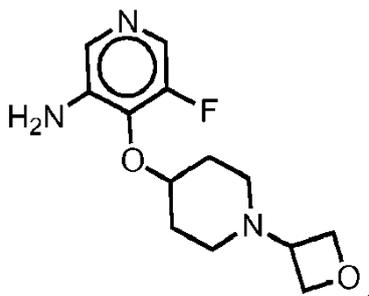
Se añadió NaH en porciones (86.67 mg, 2.167 mmol) a una solución de 1-metilpiperidin-4-ol (192.0 mg, 1.667 mmol) en THF (5.000 mL) a 0°C y la solución resultante se agitó durante 15 minutos y luego se añadió 2,4-dibromo-5-fluoro-3-nitro-piridina (500 mg, 1.667 mmol) en THF (5.000 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (columna de 24 g, EtOAc al 0-100%) usando el sistema ISCO Companion. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para dejar el producto como un aceite amarillo que se solidificó al dejarlo en reposo. (125 mg) MS (ES+) 334.0 336.0.

30 Etapa 2: 5-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina

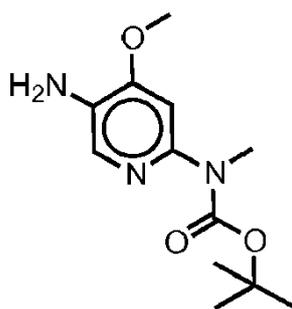
Una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-nitro-piridina (96 mg, 0.2873 mmol), ZnBr<sub>2</sub> (12.94 mg, 3.080 μL, 0.05746 mmol) y Pd sobre C, húmedo, Degussa (31 mg) en metanol (5 mL) se purgó abundantemente con hidrógeno y se evacuó (3x) y luego se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separó por filtración a través de un lecho de celite y se lavó con mezclas de metanol y acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío para dejar un aceite amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 226.1.

40 La siguiente aminopiridina se preparó usando la Etapa 1 y la Etapa 2 de la Preparación O-5:

5-fluoro-4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina:



45 Preparación O-6: (5-amino-4-metoxipiridin-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo



Etapa 1: (5-yodo-4-metoxipiridin-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo

- 5 Se añadió hidruro de sodio (37.70 mg, 0.9425 mmol) a una suspensión agitada de N-(5-yodo-4-metoxi-2-piridil)carbamato de tert-butilo (300 mg, 0.8568 mmol) en DMF (3 mL) y la reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió Mel (145.9 mg, 63.99 µL, 1.028 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua, se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (x1), salmuera (x2), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 40 g, eluyendo con 0 a 30% de EtOAc/éter de petróleo, cargado en DCM) para dar (5-yodo-4-metoxipiridin-2-il)(metilo)carbamato de tert-butilo como un aceite incoloro (269 mg, 86% de rendimiento). MS (ES+ -t-Bu) 309.4.

Etapa 2: (5-((difenilmetileno)amino)-4-metoxipiridin-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo

- 15 Se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (33.70 mg, 0.03680 mmol) y Xantphos (42.58 mg, 0.07359 mmol) a un tubo sellado que contenía N-(5-yodo-4-metoxi-2-piridilo)-N-metilcarbamato de tert-butilo (268 mg, 0.7359 mmol), difenilmetanimina (173.4 mg, 160.6 µL, 0.9567 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (719.4 mg, 2.208 mmol) en dioxano (2.5 mL). La reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100°C durante 4 horas. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 40 g, eluyendo con 0 a 30% de EtOAc/éter de petróleo, cargado en DCM) para dar (5-((difenilmetileno)amino)-4-metoxipiridin-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo como un sólido amarillo (213 mg, 69% de rendimiento). MS (ES+) 418.2.

25 Etapa 3: (5-amino-4-metoxipiridin-2-il)(metilo)carbamato de tert-butilo

- Se añadió HCl (100 µL de 2 M, 0.2000 mmol) a una solución en agitación de N-[5-(benzhidridilideneamino)-4-metoxi-2-piridil]-N-metil-carbamato de tert-butilo (212 mg, 0.5078 mmol) en THF (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se aisló por filtración y el filtrado se agitó a temperatura ambiente durante otras 6 horas. La reacción se diluyó con HCl 1M y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (x3). La capa acuosa se hizo básica mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar (5-amino-4-metoxipiridin-2-il)(metil)carbamato de tert-butilo en forma de un aceite rojo (98.2 mg, 76% de rendimiento). MS (ES+) 254.1.

- 35 Los siguientes compuestos de referencia se sintetizaron usando un procedimiento similar al Ejemplo 1 o al Ejemplo 3a:

40 (S)-2-amino-6-fluoro-N-(4-(((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-1);

(R,S)-2-amino-6-(cianometil)-N-(4-(piperidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-2);

45 2-amino-N-(4-(((6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-3);

2-amino-6-fluoro-N-(4-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-4);

50 (R)-2-amino-6-fluoro-N-(4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-5);

(R,S)-2-amino-6-fluoro-N-(4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-6);

2-amino-6-fluoro-N-(4-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-7);

55 Ácido 4-(((3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)piridin-4-il)oxi)ciclohexanocarboxílico (Compuesto I-O-8);

- (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-9);
- 5 (S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-10);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-11);
- 10 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-12);
- (1*r*,4*r*)-metil 4-((3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamido)piridin-4-il)oxi)ciclohexanocarboxilato (Compuesto I-O-13);
- 15 2-amino-*N*-(4-etoxipiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-14);
- (*R,S*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-15);
- 20 (S)-2-amino-*N*-(4-((6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-6-il)oxi)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-16);
- 2-amino-*N*-(4-(((1*s*,4*s*)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)oxi)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-17);
- 25 4-((3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamido)piridin-4-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1*s*,4*s*)-metilo (Compuesto I-O-18);
- 30 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(((1*s*,4*s*)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-19);
- 2-amino-6-(1-cianopropil)-*N*-(4-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-20);
- 35 2-amino-6-(1-cianoetil)-*N*-(4-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-21);
- (*R,S*)-2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-22);
- 40 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-23);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-24);
- 45 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-fenoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-25);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-26);
- 50 2-amino-*N*-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-27);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-etoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-28);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-29);
- 55 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-30);
- (*R*)-2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-31);
- 60 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-32);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-33);
- 65 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-34);

- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-isopropoxypiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-35);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-ciclobutoxypiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-36);
- 5 (R,S)-2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-37);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-38);
- 10 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(ciclohexyloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-39);
- 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-40);
- 15 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-41);
- (S)-2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-42);
- 20 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(ciclopentyloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-43);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-((1-oxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-44);
- 25 2-amino-*N*-(4-((1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-45);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(5-cloro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-46);
- 30 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-47);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-48);
- 35 (R)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-49);
- (S)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-50);
- 40 2-amino-6-cloro-*N*-(4-((1-metilpiperidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-51);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-52);
- 45 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-53);
- (R)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-54);
- 50 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-55);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-etoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-56);
- 55 2-amino-6-cloro-*N*-(4-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-57);
- (S)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-58);
- 60 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-59);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-60);
- 65 2-amino-6-cloro-*N*-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-61);

- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-62);
- (*R*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-63);
- 5 2-amino-6-cloro-*N*-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-64);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-65);
- 10 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-66);
- (*S*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-((1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-67);
- 15 2-amino-6-cloro-*N*-(6-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-68);
- (*S*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-69);
- 20 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-70);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-71);
- 25 2-amino-*N*-(4-(*tert*-butoxi)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-88);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-89);
- 30 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-91); y
- 35 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-92).
- Los siguientes compuestos de referencia se prepararon usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2:
- 40 *N*-(4-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-iloxi)piridin-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-72);
- 2-amino-*N*-(4-(azetidín-3-iloxi)piridin-3-il)-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-73);
- 45 (*S*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-(piperidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-74);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(piperidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-75);
- (*S*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-76);
- 50 (*R*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-77);
- N*-(4-((4*s*,6*r*)-1-azaspiro[3.3]heptan-6-iloxi)piridin-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-78);
- 55 *N*-(4-((4*r*,6*s*)-1-azaspiro[3.3]heptan-6-iloxi)piridin-3-il)-2-amino-6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-79);
- 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-80);
- 60 (*R*)-2-amino-6-cloro-*N*-(4-(piperidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-81);
- 2-amino-*N*-(4-(azetidín-3-iloxi)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-82);
- 2-amino-*N*-(4-(2-aminoetoxi)piridin-3-il)-6-(cianometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-83);
- 65 2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(piperidin-4-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-84);

(S)-2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(piperidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-85);

(S)-2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-86);

5 (R)-2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-87); y

10 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-metoxi-6-(metilamino)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-O-90).

Datos analíticos de los compuestos

Comp. No.	LCMS ES+	LCMS (Rt min)	HRMN
I-O-1	372.2	0.60	<sup>1</sup> H RMN(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.4-10.6 (s, 1H), 10.05-10.15 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.54-9.56 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47-8.48 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.50-5.60 (m, 1H), 4.10-4.15 (s< 1H), 3.85-3.95 (s, 2H), 3.20-3.60 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.90 (s, 1H).
I-O-2	393.1	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.05 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.06 (dt, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 1H).
I-O-3	423.0	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 2.9, 0.6 Hz, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.84 (s, 6H).
I-O-4	303.1	0.60	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 4.03 (2H, s), 6.71 (2H, s), 7.15-7.16 (1H, dd), 8.22-8.23 (1H, s), 8.87 (1H, d), 9.44 91H, s), 9.45-9.46 (1H, m), 9.96 (1H, s).
I-O-5	398.0	0.61	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.13 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.83 - 8.79 (m, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 14.0, 8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.24 (m, 5H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H).
I-O-6	398.2	0.64	-----
I-O-7	366.1	0.63	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 6.80-6.90 (2H, s), 7.23-7.24 (1H, d), 7.62-7.65 (1H, dd), 7.87-7.89 (1H, m), 8.43-8.44 (1H, d), 8.61-8.63 (1H, d), 8.72-8.76 (1H, m), 9.50 (1H, d), 8.78 (1H, (1H, s), 10.48 (1H, s)
I-O-8	415.3	0.43	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.20 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.22 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.81 - 1.53 (m, 4H).
I-O-9	428.3	0.63	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.19 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.68 - 4.65 (m, 5H), 4.57 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.92 (s, 2H).
I-O-10	398.0	0.61	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.90 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.72 (dt, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 14.3, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 3H), 2.22 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 2.01 (ddt, J = 13.0, 9.8, 4.0 Hz, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H).
I-O-11	428.2	0.59	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.2-2.36 (4H, m), 3.25 señal enmascarada, 4.39 (1H, m), 4.73-4.78 (4H, m), 5.18 (1H, m), 6.81 (2H, br s), 7.71 (1H, m), 8.55 (1H, m), 8.78 (1H, m), 9.56 (1H, m), 9.66 (1H, s) y 10.18 (1H, br s) ppm
I-O-12	386.1	0.59	-----

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES+	LCMS (Rt min)	HRMN
I-O-13	429.2	0.78	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.40-1.76 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.63 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.91 (1H, m), 6.76 (2H, br s), 7.73 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.92 (1H, s), 9.52 (1H, m), 9.62 (1H, m) y 10.34 (1H, s) ppm
I-O-14	317.1	0.60	-----
I-O-15	359.1	1.86*	-----
I-O-16	395.0	0.55	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.03 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.57 - 9.43 (m, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 13.4, 1.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 18.2, 6.2 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 18.2 Hz, 1H).
I-O-17	442.2	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.67 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.12 (2H, m), 2.84 (4H, m), 3.09 (3H, s), 5.22 (1H, m), 6.80 (2H, br s), 7.75 (1H, m), 8.56 (1H, m), 9.11 (1H, m), 9.52 (1H, m), 9.69 (1H, s) y 10.09 (1H, s) ppm
I-O-18	429.2	0.76	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.84 (4H, m), 1.91-2.03 (4H, m), 2.57 señal enmascarada, señal enmascarada 3.58 (3H, s), 4.92 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.78 (2H, br s), 7.26 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.68 (1H, m), 9.51 (2H, m) y 9.81 (1H, s) ppm
I-O-19	497.3	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.68 (2H, m), 1.85-1.98 (4H, m), 2.12 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.91 (1H, m), 4.42 señal enmascarada, 5.24 (1H, m), 6.81 (2H, br s), 7.72 (1H, m), 8.57 (1H, m), 9.03 (1H, m), 9.53 (1H, m), 9.70 (1H, s) y 10.05 (1H, s) ppm
I-O-20	352.1	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 1.2 (3H,t), 1.2-2.0 (2H,m), 3.8 (1H,t), 4.45 (3H,s), 7.7 (1H,d), 8.4-8.6 (3H,m), 8.7 (1H,s), 8.9 (1H,s), 9.7 (1H,s),
I-O-21	338.1	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.7 (3H,d), 4.3 (3H,s), 4.55 (1H,q), 6.68-6.8 (2H,m), 7.2 (0.5H,d), 7.5 (0.5H,d), 7.7 (1H,d), 8.15 (1H,d), 8.8 (1H,s), 9.2 (1H,s), 9.7 (1H,s), 10.5 (1H,s).
I-O-22	419.0	0.63	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.27 (s, 1H), 10.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.14-1.90(m,3H).
I-O-23	407.2	0.58	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.05 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.06 (dt, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.68 (dq, J = 8.5, 4.6, 4.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H).
I-O-24	381.1	0.57	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.80 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 2.94 (s, 6H).
I-O-25	386.1	0.74	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.56 (s, 1H), 9.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.07 (s, 2H).
I-O-26	324.1	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.14 (s, 2H).
I-O-27	358.0	0.68	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.06 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.08 (s, 3H).
I-O-28	338.1	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.63 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
I-O-29	368.2	0.57	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.47 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.10 (dt, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.72 - 4.53 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.42 (s, 3H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES+	LCMS (Rt min)	HRMN
I-O-30	394.2	0.60	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.11 (dt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.23 (tt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.02 (ddd, J = 11.4, 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.66 (ddd, J = 11.5, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.88 (dtd, J = 12.2, 8.1, 3.8 Hz, 2H).
I-O-31	380.1	0.57	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.08 (dt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.56 (ddd, J = 5.7, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 3H), 3.93 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H).
I-O-32	364.1	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 9.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.11 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 - 8.48 (m, 1H), 7.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.50 (pt, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 0.86 - 0.74 (m, 2H), 0.58 - 0.46 (m, 2H).
I-O-33	354.1	0.49	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 9.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.10 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.50 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H).
I-O-34	392.1	0.65	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 9.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.09 (dt, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.27 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H).
I-O-35	352.2	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.69 - 10.33 (m, 1H), 9.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.23 - 9.02 (m, 1H), 8.80 - 8.64 (m, 1H), 8.55 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.19 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.03 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 6H).
I-O-36	364.1	0.71	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.48 (s, 1H), 9.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.11 (dt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.29 - 5.13 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.80 (dtt, J = 10.9, 9.8, 8.3 Hz, 1H).
I-O-37	380.2	0.57	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.44 (s, 1H), 9.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.10 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 7.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.57 (ddd, J = 5.6, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 3H), 3.93 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H).
I-O-38	366.0	0.54	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.49 (s, 1H), 9.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.11 (dt, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.75 (tt, J = 5.8, 4.4 Hz, 1H), 5.14 (ddd, J = 7.8, 5.9, 1.1 Hz, 2H), 4.80 (ddd, J = 7.8, 4.4, 1.0 Hz, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 2H).
I-O-39	392.2	0.79	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 9.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.12 (dt, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.03 (tt, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.38 (m, 4H).
I-O-40	368.1	0.52	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.38 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.09 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.69 - 8.47 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 7.0, 6.5 Hz, 2H), 2.14 (p, J = 6.0 Hz, 2H).
I-O-41	394.1	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.46 (s, 1H), 9.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.10 (dt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.03 (h, J = 3.7, 3.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (ddd, J = 11.3, 8.1, 3.1 Hz, 1H), 2.16 (tt, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 2.11-1.92 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H).
I-O-42	380.1	0.57	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.09 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.55 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.57 (ddd, J = 5.9, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 3H), 3.93 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H).

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES+	LCMS (Rt min)	HRMN
I-O-43	378.1	0.74	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.11 (dt, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 8.63 - 8.49 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.39 (dq, J = 5.8, 3.7, 2.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H).
I-O-44	405.0	0.5	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.95 (s, 1H), 9.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.54 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.5 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 3.10 (td, J = 13.7, 12.2, 3.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 15.1, 4.3 Hz, 2H).
I-O-45	421.0	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 9.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 3.50 (ddd, J = 14.4, 10.8, 3.7 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 4H).
I-O-46	436.1	0.8	<sup>1</sup> H RMN (500MHz, Metanol-d4) δ 2.10 (6H, m), 2.27 (3H, s), 2.90 (2H, m), 4.75 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.75 (1H, d), 9.02 (1H, m) y 9.61 (1H, s) ppm
I-O-47	420.1	0.65	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.03 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H).
I-O-48	376.1	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H).
I-O-49	402.1	0.73	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (3H, m), 2.09 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.79 (1H, m), 2.97 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, m), 6.79 (2H, br s), 7.18 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.54 (1H, m), 9.42 (1H, d), 9.47 (1H, s) y 9.81 (1H, s) ppm
I-O-50	402.2	0.76	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (3H, m), 2.11 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.78 (1H, m), 2.97 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, m), 6.79 (2H, br s), 7.19 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.54 (1H, m), 9.42 (1H, m), 9.47 (1H, s) y 9.81 (1H, s) ppm
I-O-51	402.1	0.74	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.98 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.5 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 2H).
I-O-52	390.1	0.68	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.06 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.06 (p, J = 6.6 Hz, 2H).
I-O-53	365.1	0.59	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.24 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.12 (p, J = 6.2 Hz, 2H).
I-O-54	375.0	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.29 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 11.0, 1.0 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (td, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H).
I-O-55	363.0	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.44 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.39 (s, 3H).
I-O-56	333.0	0.74	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.06 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.25 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
I-O-57	319.1	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 4.28 (3H, s), 6.81 (2H, br s), 7.68 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.47 (1H, d), 9.61 (1H, s) y 10.34 (1H, s) ppm

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES+	LCMS (Rt min)	HRMN
I-O-58	375.0	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.31 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 4.20 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (td, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H).
I-O-59	387.0	0.78	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.41 (s, 1H), 9.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 2.1, 0.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 2H)
I-O-60	418.1	0.63	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.91 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 - 2.50 (señal enmascarada, señal enmascarada 4H).
I-O-61	389.0	0.68	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.28 (s, 1H), 9.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.3 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 10.8, 6.1, 3.9 Hz, 2H), 3.66 (ddd, J = 11.6, 8.2, 3.3 Hz, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.92 (ddt, J = 13.2, 8.5, 4.0 Hz, 2H).
I-O-62	414.0	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 89.86 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 3.38 (d, J = 4.0 Hz, 0H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 4H), 2.21 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 14.8, 11.1, 3.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 1H).
I-O-63	388.0	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H).
I-O-64	402.0	0.66	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.66 (dq, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 2.71 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.82 (dtd, J = 12.6, 8.8, 3.6 Hz, 2H).
I-O-65	389.0	0.73	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 10.47 (s, 1H), 9.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.64 (ddd, J = 11.3, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 9.1, 4.3 Hz, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.59 (dddd, J = 12.8, 7.6, 4.6, 2.7 Hz, 1H).
I-O-66	349.0	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.92 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 4.9 Hz, 2H).
I-O-67	446.2	0.74	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.46 (m, 4H), 2.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H).
I-O-68	410.0	0.76	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.92 (s, 6H).
I-O-69	388.0	0.69	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H).
I-O-70	382.0	0.67	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 2.9, 0.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 2H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H).

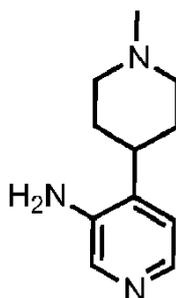
## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES+	LCMS (Rt min)	HRMN
I-O-71	444.1	0.84	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.01 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.84 - 4.69 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.92 (s, 6H).
I-O-72	400.0	0.54	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.49 (dt, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.72 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 2.99 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H).
I-O-73	360.0	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.32 (tt, J = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H).
I-O-74	388.2	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.37 (dt, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.49 (ddq, J = 13.6, 8.9, 4.5 Hz, 1H), 2.35 (ddt, J = 25.5, 11.3, 5.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 1H).
I-O-75	388.1	0.65	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.24 (td, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 10.3, 4.2 Hz, 1H).
I-O-76	374.2	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 4.4, 3.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 2H).
I-O-77	374.0	0.58	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.01 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.90 (ddd, J = 10.8, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H).
I-O-78	400.0	0.6	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.64 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.93 (ddd, J = 9.9, 6.7, 3.3 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (ddd, J = 10.0, 7.2, 3.5 Hz, 2H).
I-O-79	400.0	0.6	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.04 (tt, J = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 4H).
I-O-80	388.0	0.56	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.77 (tt, J = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.65 (ddd, J = 12.4, 9.0, 3.1 Hz, 2H), 1.98 (ddt, J = 12.9, 6.5, 3.6 Hz, 2H), 1.65 (dtt, J = 12.4, 9.2, 3.4 Hz, 2H).
I-O-81	388.2	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 9.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.5 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 3.69 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.49 (ddq, J = 13.5, 8.8, 4.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H).
I-O-82	365.1	0.49	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.20 - 9.01 (m, 2H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.56 - 5.38 (m, 1H), 4.66 (p, J = 6.5, 6.1 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H).
I-O-83	353.1	0.49	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.25 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.11 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.59 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.49 (q, J = 5.2, 4.6 Hz, 2H).
I-O-84	393.1	0.52	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.06 (dt, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.77 (tt, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H).

Comp. No.	LCMS ES+	LCMS (Rt min)	HRMN
I-O-85	372.2	0.60	-----
I-O-86	377.1	0.51	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.08 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.04 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.12 (ddt, J = 6.7, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.20 (dd, J = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.90 (ddd, J = 10.9, 8.1, 4.5 Hz, 1H), 2.12 (dtd, J = 14.0, 8.0, 6.2 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 13.4, 4.3, 2.0 Hz, 1H).
I-O-87	379.1	0.51	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H).
I-O-88	345.0	1.16*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.74 (9H,s), 6.79 (2H, s), 7.82-7.83 (1H, d), 8.45-8.46 (1H, d), 8.74-8.75 (1H, d), 9.53-9.54 (1H, dd), 9.68-9.69 (1H, d), 10.29 (1H, s).
I-O-89	404.1	2.23*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.99-2.15 (2H, m), 2.27-2.37 (2H, m), 2.76-2.79 (3H, m), 3.09-3.30 (2H, m), 3.46-3.57 (2H, m), 4.74 (1H, m), 6.78 (2H, br s), 8.36 (1H, d), 8.83-8.88 (1H, m), 9.45-9.54 (2H, m), 9.77 (1H, m) and 10.09 (1H, s) rotámeros ppm observados.
I-O-90	332.1	1.88*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.94 (d, J = 4.7 Hz, 3H).
I-O-91	446.1	2.06*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.85 (2H, m), 1.92-2.08 (4H, m), 2.67 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.49 (2H, m), 4.61 (1H, m), 6.77 (2H, br s), 8.30 (1H, m), 8.82 (1H, m), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, m) and 10.03 (1H, s) ppm Oxetano CH no observado.
I-O-92	345.0	1.76*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.96 - 8.85 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.71 (tt, J = 5.9, 4.5 Hz, 1H), 5.10 (ddd, J = 7.8, 5.9, 1.1 Hz, 2H), 4.79 (ddd, J = 7.9, 4.5, 1.0 Hz, 2H).

Los tiempos de retención medidos utilizando el método B de HPLC, descrito en la sección Métodos y materiales experimentales, anterior, se designan por (\*). Para todos los demás compuestos, el tiempo de retención se midió usando el Método A de HPLC.

## Preparación C-1: 4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-amina



5

## Etapa 1: 4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-3-nitro-piridina

A una solución de 4-cloro-3-nitro-piridina (350 mg, 2.208 mmol) en tolueno (7.00 mL), etanol (1.75 mL) y solución de carbonato de sodio (ac) (2.21 mL de 1 M, 2.21 mmol) se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina (985.3 mg, 4.416 mmol, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (60.66 mg, 0.07 mmol) y trifetilfosfina (115.8 mg, 102.3 μL, 0.44 mmol). La mezcla se agitó a 75°C (reflujo) durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a partición entre agua (30 mL) y DCM (2x30 mL). Las fases orgánicas combinados se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite marrón oscuro que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo (A): acetato de etilo (B) (20-100% (B), 24 g, 30.0 CV, 35 mL/min) luego acetato de etilo (A): metanol (B) (0-10% (B)) para proporcionar 4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-3-nitro-piridina como un aceite rojo (305 mg, 63%). MS (ES+) 220.1.

10

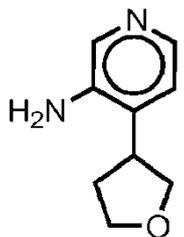
15

## Etapa 2: 4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-amina

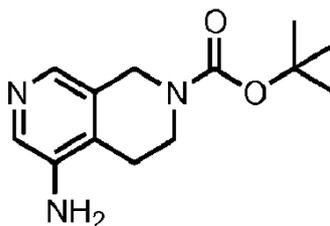
5 A una solución de 4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-3-nitro-piridina (300 mg, 1.37 mmol) en metanol (3.00 mL) se añadió Pd en C, (10%, húmedo, Degussa) (29.12 mg, 0.274 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno, durante 18 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-amina. MS (ES+) 192.1.

Se sintetizaron las siguientes aminopiridinas de acuerdo con la Preparación C-1:

10 4-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-3-amina:



15 Preparación C-2: 5-amino-3,4-dihidro-2,7-naftiridino-2(1H)-carboxilato de tert-butilo



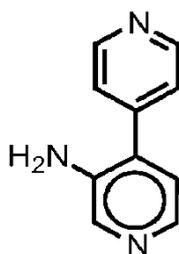
## Etapa 1: ácido 7-tert-butoxicarbonil-6,8-dihidro-5H-2,7-naftiridin-4-carboxílico

20 A una solución de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxílico (ácido clorhídrico (2)) (1 g, 3.982 mmol) en una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> (1.673 g, 19.91 mmol) en agua (20.00 mL) y dioxano (20.00 mL), se añadió Boc<sub>2</sub>O (869.1 mg, 914.8 µL, 3.982 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y agua y el pH de la fase acuosa se ajustó a pH 4 usando una solución de bisulfato de sodio. Las capas orgánica y acuosa se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para producir ácido 7-tert-butoxicarbonil-6,8-dihidro-5H-2,7-naftiridin-4-carboxílico (440 mg, 40%). MS (ES+) 279.2.

## Etapa 2: 5-amino-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

30 A una solución de ácido 7-tert-butoxicarbonil-6,8-dihidro-5H-2,7-naftiridin-4-carboxílico (440 mg, 1.581 mmol) en NMP (6 mL) se añadió TEA (207.9 mg, 286.4 µL, 2.055 mmol) seguido de difenilfosforilazida (478.6 mg, 374.8 µL, 1.739 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 1-15% de MeOH:DCM para producir 5-amino-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo. (397 mg, 100.7%). MS (2ES+) 501.2.

## Preparación C-3: [4,4'-bipiridin]-3-amina



40 4-cloro-3-nitro-piridina (100 mg, 0.6307 mmol), ácido 4-piridilborónico (77.52 mg, 0.6307 mmol), paladio; trifetilfosfano (36.45 mg, 0.03154 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (946.0 µL de 2 M, 1.892 mmol) en dioxano (3 mL) se calentó a

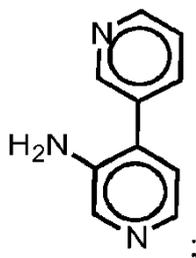
130°C durante 30 min en un microondas. La mezcla se cargó en una columna SCX, se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL), se añadió Pd/C al 10% (42.04 mg, 0.3950 mmol) y la mezcla se hidrogenó (globo con H<sub>2</sub>) durante la noche. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío produciendo [4,4'-bipiridin]-3-amina que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 172.1.

Preparación C-4: 3'-metil-[4,4'-bipiridin]-3-amina

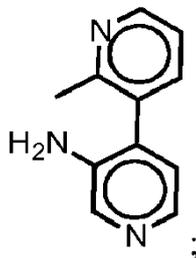
Ácido [3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-piridil] borónico (100 mg, 0.4201 mmol), paladio; trifenilfosfano (48.55 mg, 0.04201 mmol), 4-bromo-3-metil-piridina (113.9 mg, 0.5461 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (630.0 µL de 2 M, 1.260 mmol), en dioxano (4.000 mL) se calentaron a 130°C durante 30 minutos en un MW. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y DCM. El extracto orgánico combinado se secó y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió TFA (2 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna SCX, se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH<sub>3</sub> 2M en MeOH, el filtrado se concentró al vacío produciendo 3'-metil-[4,4'-bipiridin]-3-amina que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional (90 mg). MS (ES+) 172.1.

Se prepararon las siguientes aminopiridinas usando procedimientos similares a la Preparación C-3 o la Preparación C-4:

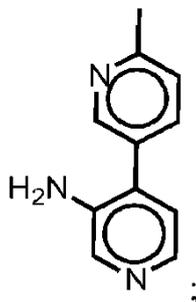
[3,4'-bipiridin]-3'-amina:



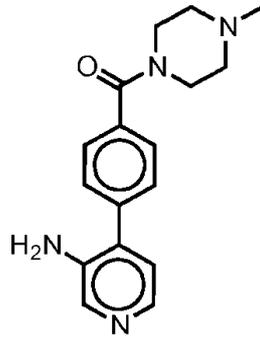
2-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:



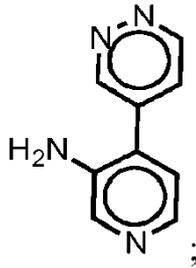
6-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:



(4-(3-aminopiridin-4-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:

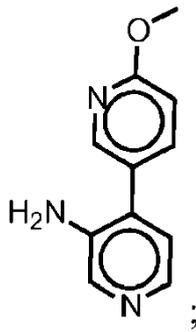


4-(piridazin-4-il)piridin-3-amina:

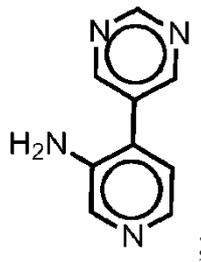


5

6-metoksi-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:

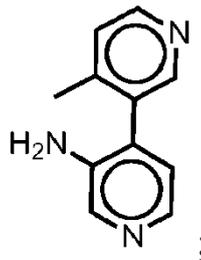


4-(pirimidin-5-il)piridin-3-amina:



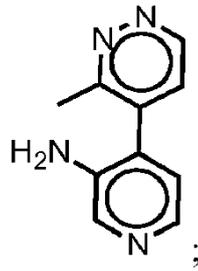
10

4-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:

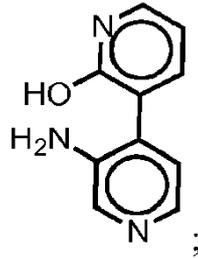


15

4-(3-metilpiridazin-4-il)piridin-3-amina:

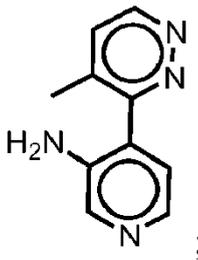


3'-amino-[3,4'-bipiridin]-2-ol:

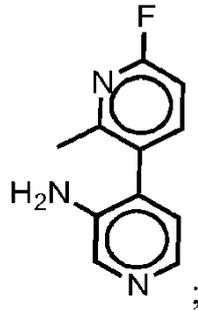


5

4-(4-metilpiridazin-3-il)piridin-3-amina:

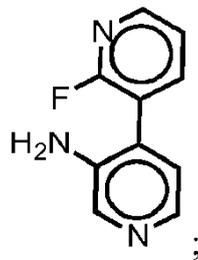


6-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:

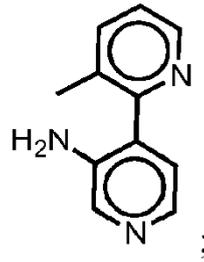


10

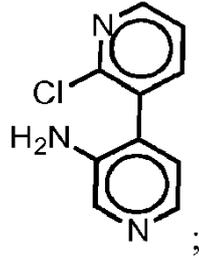
2-fluoro-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:



15 3-metil-[2,4'-bipiridin]-3'-amina:

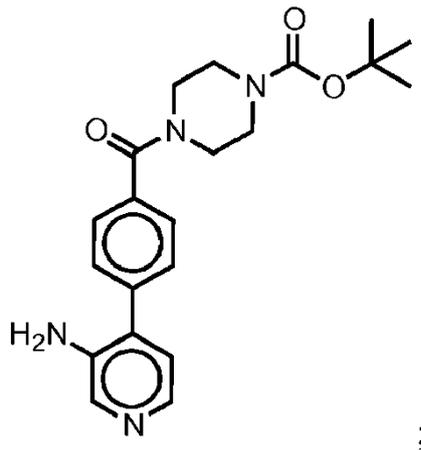


2-cloro-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:



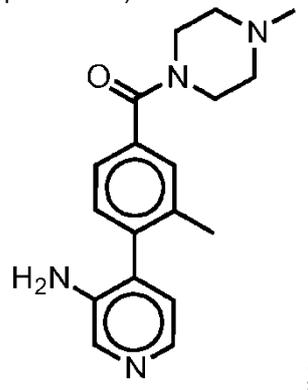
5

4-(4-(3-aminopiridin-4-il)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

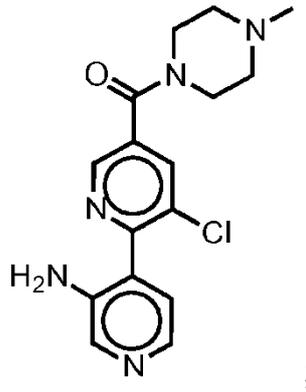


10

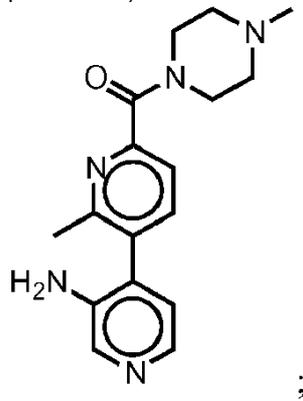
(4-(3-aminopiridin-4-il)-3-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:



(3'-amino-3-cloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:

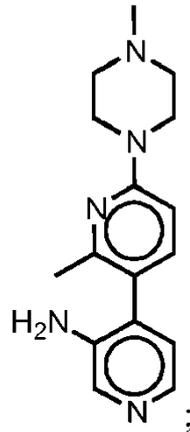


(3'-amino-2-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:

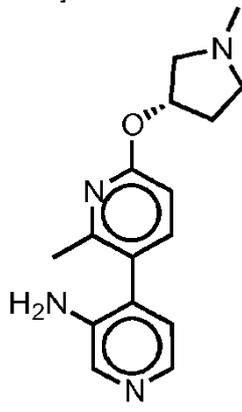


5

2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:

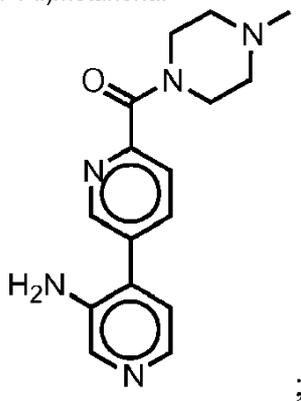


(S)-2-metil-6-((1-metilpirolidin-3-il)oksi)-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:

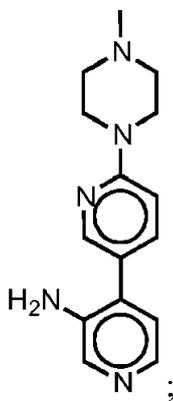


10

(3'-amino-[3,4'-bipiridin]-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona:

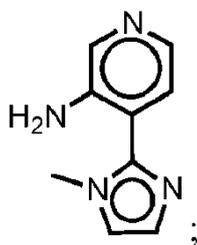


6-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:



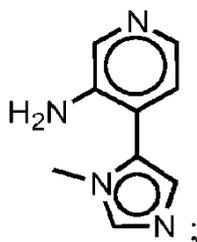
5

4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-amina:

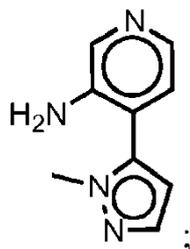


10

4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)piridin-3-amina:

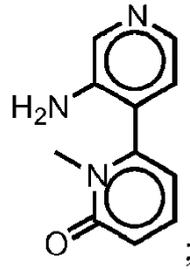


4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-amina:

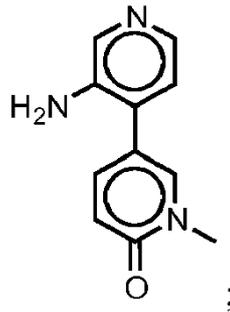


15

3'-amino-1-metil-[2,4'-bipiridin]-6(1*H*)-ona:

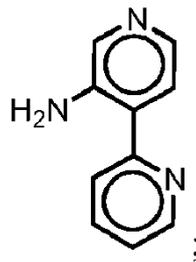


3'-amino-1-metil-[3,4'-bipiridin]-6(1*H*)-ona:

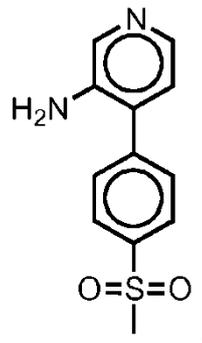


5

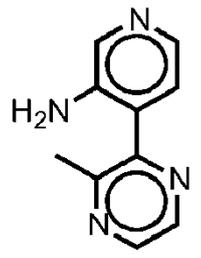
[2,4'-bipiridin]-3'-amina:



10 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-amina:

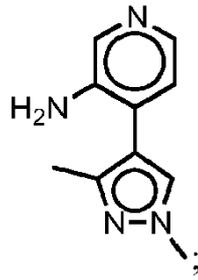


4-(3-metilpirazin-2-il)piridin-3-amina:

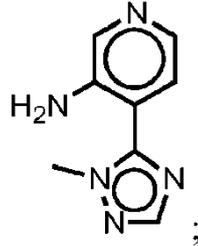


15

4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-amina:

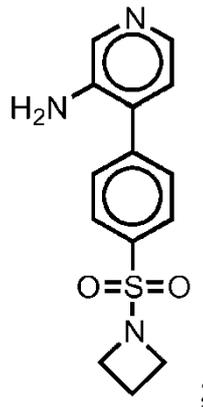


4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)piridin-3-amina:

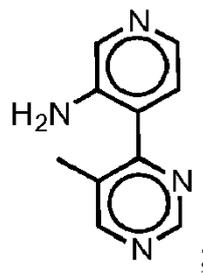


5

4-(4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil)piridin-3-amina:

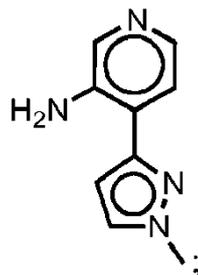


4-(5-metilpirimidin-4-il)piridin-3-amina:



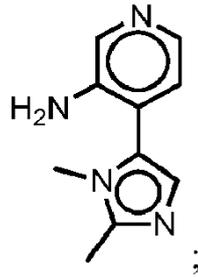
10

4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridin-3-amina:

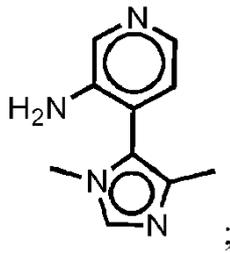


15

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)piridin-3-amina:

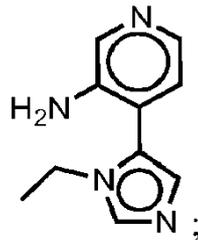


4-(1,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)piridin-3-amina:

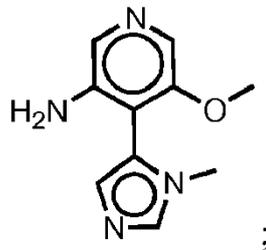


5

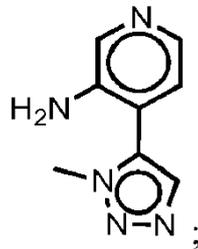
4-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)piridin-3-amina:



10 5-metoksi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)piridin-3-amina:

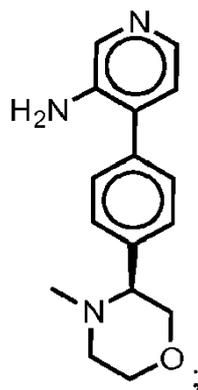


4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina:

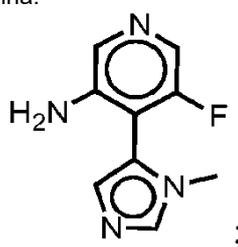


15

(*S*)-4-(4-(4-metilmorfolin-3-il)fenil)piridin-3-amina:

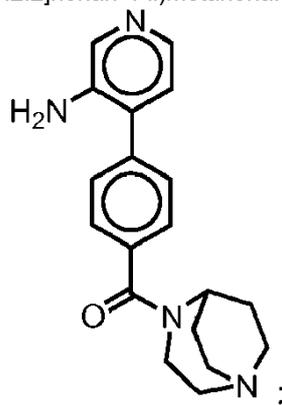


5-fluoro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)piridin-3-amina:

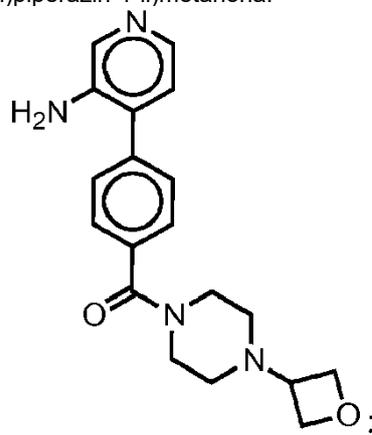


5

(4-(3-aminopiridin-4-il)fenil)(1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonan-4-il)metanona:

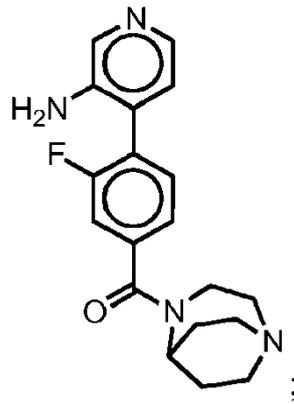


(4-(3-aminopiridin-4-il)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona:

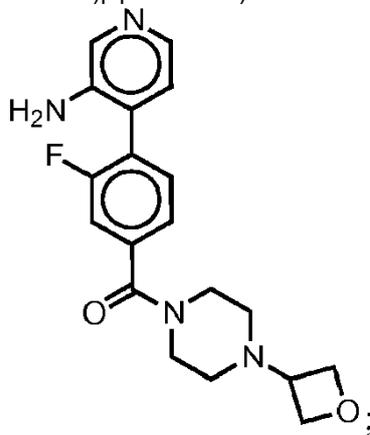


10

(4-(3-aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil)(1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonan-4-il)metanona:

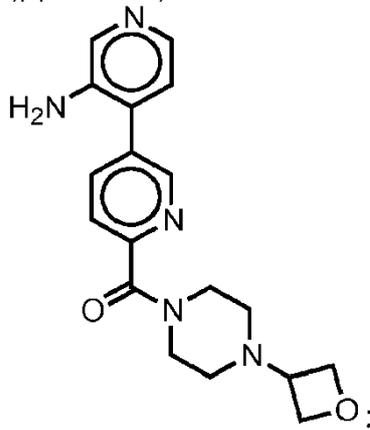


(4-(3-aminopiridin-4-il)-3-fluorofenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona:

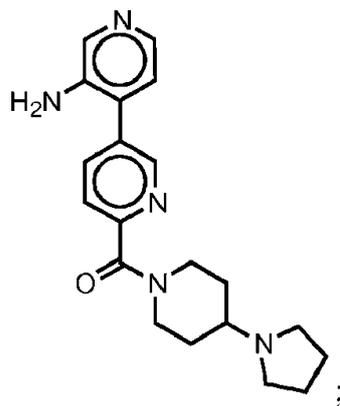


5

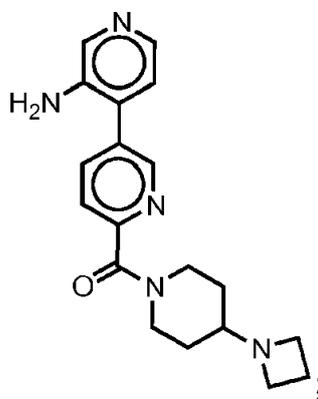
(3'-amino-[3,4'-bipiridin]-6-il)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona:



(3'-amino-[3,4'-bipiridin]-6-il)(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metanona:

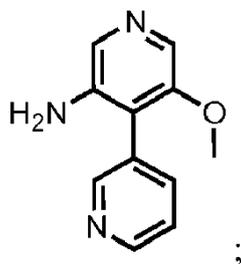


(3'-amino-[3,4'-bipyridin]-6-il)(4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)metanona:

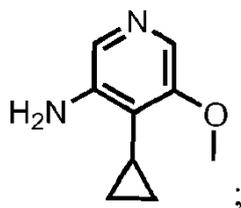


5

5'-metoksi-[3,4'-bipiridin]-3'-amina:

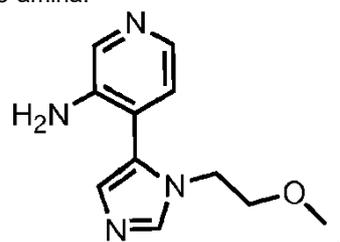


10 4-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-amina:



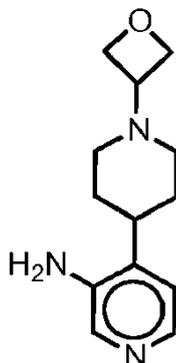
y

4-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)piridin-3-amina:



15

## Preparación C-5: 4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-amina



## 5 Etapa 1: 3'-nitro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridina]-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

4-cloro-3-nitro-piridina (1 g, 6.307 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de tert-butilo (2.145 g, 6.938 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (221.4 mg, 0.3154 mmol) en DME (20.00 mL) se desgasificaron usando 3x ciclos de vacío/nitrógeno. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.460 mL de 2 M, 18.92 mmol) seguido de desgasificación adicional y la reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 120 g, eluyendo con 0 a 70% de EtOAc/éter de petróleo, cargados en seco) para dar de tert-butilo 3'-nitro-5,6-dihidro- [4,4'-bipiridina]-1(2H)-carboxilato como un sólido amarillo pálido (884 mg, 46% de rendimiento). MS (ES Na<sup>+</sup>) 328.1.

## Etapa 2: 3'-nitro-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina

Se añadió TFA (2 mL, 25.96 mmol) a una solución en agitación de 4-(3-nitro-4-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de tert-butilo (883 mg, 2.892 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con DCM (x2) y éter (x2). El residuo se pasó a través de un cartucho de 25 g de SCX-2 y se lavó con mezclas de MeOH/DCM. El producto se eluyó lavando el cartucho con NH<sub>3</sub> 2M en mezclas de MeOH/DCM y se concentró a vacío para dar 3'-nitro-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina como un aceite naranja (523 mg, 88% de rendimiento). MS (ES<sup>+</sup>) 206.1.

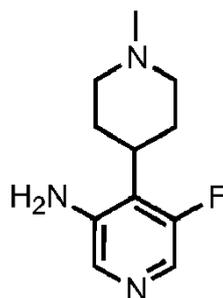
## Etapa 3: 3'-nitro-1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (Ion de sodio (1)) (1.189 g, 5.608 mmol) en porciones a una solución en agitación de 3-nitro-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (523 mg, 2.549 mmol) y 3-oxetanona (312.2 mg, 277.8 µL, 4.333 mmol) en THF (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió MeOH (2 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se sometió a partición entre agua y EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 7-8 mediante la adición de NH<sub>4</sub>OH y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar 3'-nitro-1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina como un aceite rojo (615 mg, 92% de rendimiento). MS (ES<sup>+</sup>) 262.1.

## Etapa 4: 4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-amina

Se añadió Pd en C, húmedo, Degussa (240 mg, 0.2255 mmol) a una solución en agitación de 3-nitro-4-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]piridina (614 mg, 2.350 mmol) en EtOAc (20 mL)/EtOH (20 mL). La reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a vacío para dar la 4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-amina como un sólido amarillo pálido (518 mg, 95% de rendimiento). MS (ES<sup>+</sup>) 234.2.

## Preparación C-6: 5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-amina



## Etapa 1: 3'-cloro-5'-fluoro-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina

5 3-cloro-5-fluoro-4-yodo-piridina (500 mg, 1.942 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina (476.6 mg, 2.136 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68.15 mg, 0.09710 mmol) en DME (10.00 mL) se desgasificaron usando 3 x ciclos de vacío/nitrógeno. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.913 mL de 2 M, 5.826 mmol) seguido de desgasificación adicional y la reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se hizo pasar a través de un cartucho SCX-2 de 10 g y se lavó con mezclas de MeOH/DCM. El producto se eluyó lavando el cartucho con NH<sub>3</sub> 2M en mezclas de MeOH/DCM y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, 40 g de columna, eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM + 1% de NH<sub>4</sub>OH, cargado en DCM) para dar 3'-cloro-5'-fluoro-1-metil-1, 2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina como un sólido rojo (378 mg, 86% de rendimiento). MS (ES+) 227.1.

## Etapa 2: (5-fluoro-1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbamato de tert-butilo

20 3-cloro-5-fluoro-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)piridina (377 mg, 1.663 mmol), carbamato de tert-butilo (974.1 mg, 8.315 mmol), tert-butoxido de sodio (815.1 mg, 8.481 mmol), precatalizador de BrettPhos (66.25 mg, 0.08315 mmol) y BrettPhos (44.63 mg, 0.08315 mmol) se colocaron en un tubo sellable y se desgasificaron mediante ciclos de vacío/nitrógeno (x5). Se añadió dioxano seco (10 mL) y la mezcla resultante se colocó en un bloque precalentado a 100°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Se añadieron porciones adicionales del precatalizador BrettPhos (66.25 mg, 0.08315 mmol) y BrettPhos (44.63 mg, 0.08315 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de celite previamente humedecido (EtOAc) (2.5 g). El cartucho se lavó con EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl saturado y las capas del filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 40 g, eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM, cargado en DCM) para dar tert-butilo (5-fluoro-1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbamato. MS (ES+) 308.2.

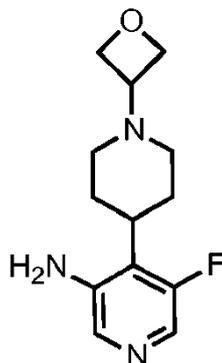
## Etapa 3: 5-fluoro-1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4'-bipiridin]-3-amina

35 Se añadió TFA (2 mL, 25.96 mmol) a una solución en agitación de N-[5-fluoro-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-3-piridil] carbamato de tert-butilo (483 mg, 1.571 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con DCM (x2) y éter (x2). El residuo se hizo pasar a través de un cartucho SCX-2 de 10 g y se lavó con mezclas de MeOH/DCM. El producto se eluyó lavando el cartucho con NH<sub>3</sub> 2M en mezclas de MeOH/DCM y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 40 g, eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM + NH<sub>4</sub>OH al 1%, cargado en DCM) para dar 5-fluoro-1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4'-bipiridin]-3-amina como un sólido blanquecino (61 mg, 19% de rendimiento en 2 etapas). MS (ES+) 208.1.

## Etapa 4: 5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-amina

45 Se añadió Pd en C, húmedo, Degussa (25 mg, 0.1175 mmol) a una solución en agitación de 5-fluoro-4-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)piridin-3-amina (61 mg, 0.2943 mmol) en EtOAc (5 mL)/EtOH (5 mL). La reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió una porción adicional de Pd sobre C, húmedo, Degussa (25 mg, 0.1175 mmol) y la reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a vacío para dar 5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-amina como un sólido blanquecino (58 mg, 95% de rendimiento). MS (ES+) 210.1.

## Preparación C-7: 5-fluoro-4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-amina



## 5 Etapa 1: 3'-cloro-5'-fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridina]-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

3-cloro-5-fluoro-4-yodo-piridina (750 mg, 2.913 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de tert-butilo (990.7 mg, 3.204 mmol) y Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (102.2 mg, 0.1456 mmol) en DME (15 mL) se desgasificaron usando 3 x vacío/nitrógeno ciclos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.370 mL de 2 M, 8.739 mmol) seguido de desgasificación adicional y la reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 80 g, eluyendo con 0 a 20% de EtOAc/éter de petróleo, cargado en DCM) para dar 3-cloro-5'-fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridina]-1(2H)-carboxilato de de tert-butilo como un sólido blanquecino (708 mg, 78% de rendimiento). MS (ES+) 313.1.

## Etapa 2: 3'-cloro-5'-fluoro-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina

Se añadió TFA (2 mL, 25.96 mmol) a una solución en agitación de 4-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de tert-butilo (708 mg, 2.264 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con DCM (x2) y éter (x2). El residuo se hizo pasar a través de un cartucho SCX-2 de 10 g y se lavó con mezclas de MeOH/DCM. El producto se eluyó lavando el cartucho con NH<sub>3</sub> 2M en mezclas de MeOH/DCM y se concentró a vacío para dar 3'-cloro-5'-fluoro-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina como un sólido blanquecino (468 mg, 97% de rendimiento). MS (ES+) 213.1.

## Etapa 3: 3'-cloro-5'-fluoro-1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina

Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (Ion de sodio (1)) (1.026 g, 4.842 mmol) a una solución en agitación de 3-cloro-5-fluoro-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (468 mg, 2.201 mmol) y 3-oxetanona (269.7 mg, 239.9 µL, 3.742 mmol) en THF (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió MeOH (2 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a vacío y se sometió a partición entre agua y EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 7-8 mediante la adición de NH<sub>4</sub>OH y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar 3'-cloro-5'-fluoro-1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-4,4'-bipiridina como un sólido blanco (573 mg, 97% de rendimiento). MS (ES+) 269.1.

## Etapa 4: (5-fluoro-1'-(oxetan-3-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbamato de tert-butilo

3-cloro-5-fluoro-4-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]piridina (572 mg, 2.129 mmol), carbamato de tert-butilo (1.246 g, 10.64 mmol), tert-butoxido de sodio (1.044 g, 10.86 mmol), precatalizador de BrettPhos (84.78 mg, 0.1064 mmol) y BrettPhos (57.11 mg, 0.1064 mmol) fueron colocados en un tubo sellable y desgasificados por ciclos de vacío/nitrógeno (x5). Se añadió dioxano seco (10 mL) y la mezcla resultante se colocó en un bloque precalentado a 100°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de celite previamente humedecido (EtOAc) (2.5 g). El cartucho se lavó con EtOAc/NH<sub>4</sub>Cl saturado y las capas del filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Companion, columna de 80 g, eluyendo con 0 a 100% de EtOAc/éter de petróleo, cargado en DCM) para dar (5-fluoro-1'-(oxetan-3-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4'-bipiridin]-3-il) carbamato de tert-butilo como un sólido amarillo pálido (180 mg, 24% de rendimiento). También se aislaron 197 mg de una mezcla de SM y producto. MS (ES+) 350.2.

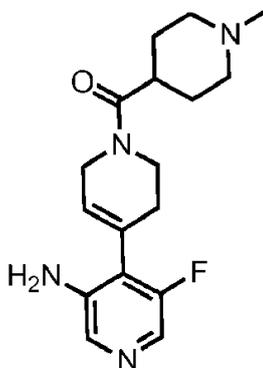
Etapa 5: (5-fluoro-4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo

5 Se añadió Pd en C, húmedo, Degussa (70 mg, 0.06578 mmol) a una solución en agitación de N-[5-fluoro-4-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-3-piridil] carbamato de tert-butilo (180 mg, 0.5152 mmol) en EtOH (5 mL)/EtOAc (5 mL). La reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a vacío para dar (5-fluoro-4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il) carbamato de tert-butilo como un sólido blanquecino (175 mg, 97% de rendimiento). MS (ES+) 352.2.

10 Etapa 6: 5-fluoro-4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-amina

15 Se añadió TFA (1 mL, 12.98 mmol) a una solución en agitación de N-[5-fluoro-4-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]-3-piridilo] carbamato de tert-butilo (174 mg, 0.4951 mmol) en DCM (5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con DCM (x2) y éter (x2). El residuo se hizo pasar a través de un cartucho SCX-2 de 5 g y se lavó con mezclas de MeOH/DCM. El producto se eluyó lavando el cartucho con NH<sub>3</sub> 2M en mezclas de MeOH/DCM y se concentró a vacío para dar 5-fluoro-4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-amina como un aceite amarillo (109 mg, 88% de rendimiento). MS (ES+) 252,1.

20 Preparación C-8: (3'-amino-5'-fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona



Etapa 1: (3'-cloro-5'-fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona

25 A una solución de 3-cloro-5-fluoro-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (540 mg, 2.539 mmol) (preparada según métodos similares a los descritos en la etapa 1 y la etapa 2 de la Preparación C-7) en NMP (5 mL) se añadió TBTU (1.223 g, 3.809 mmol), ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (ácido clorhídrico (1)) (547.4 mg, 3.047 mmol) y DIPEA (656.3 mg, 884.5 µL, 5.078 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se adsorbió sobre un cartucho SCX-2 previamente humedecido (metanol, 20 mL) (10 g) y se lavó con DCM/metanol (1:1, 2 x 20 mL) y luego los componentes básicos se eluyeron con amoníaco 2 M en metanol (2x20 mL). El eluyente básico se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite naranja pálido (744 mg). El residuo se trituró en DCM (2 mL) y se separó por filtración un sólido blanco. El filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM (A): DCM/Metanol/NH<sub>4</sub>OH (90:10:1, (B)) (0-100% (B), 40 g, 20,0 CV, 40 mL/min) para proporcionar (3'-cloro-5'-fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1 (2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona como un aceite de naranja pálido (410 mg, 48%). MS (ES+) 338.5.

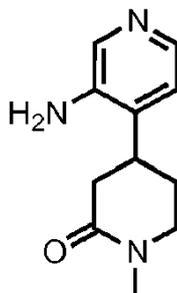
Etapa 2: (3'-amino-5'-fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona

40 [4-(3-cloro-5-fluoro-4-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-(1-metil-4-piperidil)metanona (400 mg, 1.184 mmol), carbamato de tert-butilo (693.5 mg, 5.920 mmol), BrettPhos (63.55 mg, 0.1184 mmol), precatalizador de BrettPhos (94.34 mg, 0.1184 mmol) y tert-butoxido de sodio (580.3 mg, 6.038 mmol) se agregaron a un tubo Schlenk bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla sólida se desgasificó mediante ciclos de vacío/nitrógeno (x5), luego se añadió tolueno anhidro (8.000 mL) y la mezcla resultante se colocó en un bloque precalentado a 100°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se sometió a partición entre DCM/MeOH (9:1, 2x50 mL) y agua (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite naranja pálido (456 mg). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM (A): DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90:10:1, (B)) (0-100% (B), 40 g, 20.0 CV, 40 mL/min) para proporcionar (3'-amino-5'-fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona (200 mg). Este se disolvió en DCM (2.000 mL) y se añadió TFA (1.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se cargó en un cartucho SCX-2 previamente humedecido (DCM/metanol, (1:1) 10 mL) (5 g) y se lavó abundantemente con DCM/metanol (1:1, 25 mL) y luego los componentes básicos se eluyeron con amoníaco 2 M en metanol (20 mL). El eluyente básico se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite amarillo

pálido (325 mg) que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM (A): DCM/Metanol/NH<sub>4</sub>OH (90:10:1, (B)) (50-100% (B), 2.4 g, 20.0 CV, 35 mL/min) para proporcionar (3'-amino-5'-fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1 (2H)-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona como un aceite incoloro (55 mg, 12%). MS (ES+) 319.2.

5

Preparación C-9: 4-(3-aminopiridin-4-il)-1-metilpiperidin-2-ona



10 Etapa 1: (1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbamato de tert-butilo

A una suspensión de ácido [3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-piridil]borónico (200 mg, 0.8402 mmol), 4-bromo-1-metilpiridin-2-ona (158.0 mg, 0.8402 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (48.55 mg, 0.04201 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (840.0 µL de 2 M, 1.680 mmol) y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un cartucho de Celite preempacado (metanol, 5 mL) (2.5 g) y se lavó con metanol (35 mL). El filtrado se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón pálido (500 mg). El residuo se sometió a partición entre DCM (2x30 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (cartucho de fase sep) y se concentraron a vacío para dar un aceite naranja (280 mg). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre ISCO Companion eluyendo con DCM (A): DCM/Metanol/NH<sub>4</sub>OH (90:10:1, (B)) (0-100% (B), 12 g, 16.0 CV, 30 mL/min) para proporcionar (1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[4,4'-bipiridin]-3-il) carbamato de tert-butilo como un aceite amarillo pálido (121 mg, 48%). MS (ES+) 302.1.

15

20

Etapa 2: 4-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo

25 Se pasó una solución de 0.05 M de N-[4-(1-metil-2-oxo-4-piridil)-3-piridil]carbamato de tert-butilo (120 mg, 0.3982 mmol) en etanol (8 mL) a través de un CatCart Pd/C en el cubo H a una velocidad de flujo de 0.5 mL/min a 50 C y 50 bar. El procedimiento se repitió 3 veces más. La solución del producto se concentró a vacío para proporcionar 4-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo en forma de un aceite incoloro (74 mg, 61%). MS (ES+) 306.1.

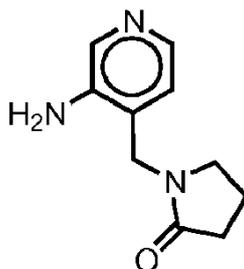
30

Etapa 3: 4-(3-aminopiridin-4-il)-1-metilpiperidin-2-ona

Se añadió TFA (0.75 mL, 9.735 mmol) a una solución de N-[4-(1-metil-2-oxo-4-piperidil)-3-piridil] carbamato de tert-butilo (74 mg, 0.2423 mmol) en DCM (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se adsorbió sobre un cartucho SCX-2 previamente humedecido (metanol/DCM (1:1), 2 ml) (2 g) y se lavó con DCM/metanol (1:1, 20 mL) y luego los componentes básicos fueron eluidos con amoniaco 2 M en metanol (20 mL). El eluyente básico se evaporó a sequedad para proporcionar 4-(3-aminopiridin-4-il)-1-metilpiperidin-2-ona como un aceite amarillo pálido (50 mg, 97%). MS (ES+) 206.1.

35

40 Preparación C-10: 1-((3-aminopiridin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona



45 Etapa 1: 1-((3-bromopiridin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

Solución A: Se añadió hidruro de sodio (141.5 mg, 3.537 mmol) a una solución de pirrolidin-2-ona (316.1 mg, 282.2 µL, 3.714 mmol) en THF (5 mL) y la solución se agitó durante 30 minutos.

Solución B: A una solución de (3-bromo-4-piridil)metanol (665 mg, 3.537 mmol) en DCM (20 mL) a 0°C se añadió trietilamina (0.467 ml, 3.351 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.287 mL, 3.708 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h.

5 Se añadió la Solución B a la Solución A y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío (a temperatura ambiente) para dar un aceite que se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con MeOH al 2-4% en EtOAc) para dar 1-((3 bromopiridin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona como un aceite amarillo. MS (ES<sup>+</sup>) 211.0.

10 Etapa 2: 1-((3-aminopiridin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona  
Se preparó según un procedimiento similar a la Etapa 3 de la Preparación N-14. MS (ES<sup>+</sup>) 192.0.

15 Las siguientes amidas (compuestos de referencia) se formaron usando un procedimiento similar al Ejemplo 1 o al Ejemplo 3a:

2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-1);

20 2-amino-6-cloro-*N*-(4-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-2);

2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-3);

25 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-4);

2-amino-6-fluoro-*N*-(4-fenilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-5);

2-amino-6-(cianometil)-*N*-(4-fenilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-6);

30 2-amino-6-fluoro-*N*-(5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-7);

2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-10);

35 2-amino-6-cloro-*N*-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-11);

40 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-1'-(oxetan-3-il)-1',2',3',6'-tetrahydro-[4,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-12);

2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-13);

45 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-14);

*N*-([3,4'-bipiridin]-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-15);

50 2-amino-6-fluoro-*N*-(6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-19);

2-amino-6-fluoro-*N*-(2-metil-[3,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-20)

55 2-amino-6-fluoro-*N*-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-21);

2-amino-6-fluoro-*N*-(6-metil-[3,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-22);

60 2-amino-6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-23);

*N*-([4,4'-bipiridin]-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-24);

65 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-25);

- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(piridazin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-26);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(6-metoxi-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-27);
- 5 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-28);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(3'-metil-[4,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida I-C-29);
- 10 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-30);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(3-metilpiridazin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-31);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(2-hidroxi-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-32);
- 15 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-metilpiridazin-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-33);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(6-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-34);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(2-fluoro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-35);
- 20 2-amino-6-fluoro-*N*-(3-metil-[2,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-36);
- 2-amino-*N*-(2-cloro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-37);
- 25 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-1'-(1-metilpiperidin-4-carbonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[4,4'-bipiridin]-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-38);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-39);
- 30 2-amino-6-fluoro-*N*-(2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-40);
- (*R*)-2-amino-6-fluoro-*N*-(2-metil-6-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-41);
- 35 2-amino-*N*-(4-ciclopropilpiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-42);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(5-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-43);
- 40 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(piperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-44);
- 45 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-45);
- 2-amino-*N*-(3-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[2,4'-bipiridin]-3'-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-46); y
- 50 2-amino-*N*-(4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-47);
- N*-(4-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)fenil)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-48);
- 55 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-49);
- 60 *N*-(4-(4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)-2-fluorofenil)piridin-3-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-50);
- 2-amino-6-fluoro-*N*-(4-(2-fluoro-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-51);
- 65

- 2-amino-6-fluoro-N-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-52);
- 5 2-amino-6-fluoro-N-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-53);
- 2-amino-N-(6-(4-(azetidín-1-il)piperidin-1-carbonil)-[3,4'-bipiridin]-3'-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-54);
- 10 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-55);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-56);
- 15 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-57);
- 2-amino-6-fluoro-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[2,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-58);
- 20 2-amino-6-fluoro-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-59);
- N-([2,4'-bipiridin]-3'-il)-2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-60);
- 25 2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-61);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(3-metilpirazin-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-62);
- 30 2-amino-N-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-63);
- 2-amino-N-(4-(4-(azetidín-1-ilsulfonil)fenil)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-64);
- 35 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-65);
- (S)-2-amino-6-fluoro-N-(4-(4-(4-metilmorfolin-3-il)fenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-66);
- 40 2-amino-6-fluoro-N-(4-(5-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-67);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-68);
- 45 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-72);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-73);
- 50 2-amino-6-fluoro-N-(4-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-75);
- 2-amino-6-fluoro-N-(4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-76);
- 55 2-amino-N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-77);
- 2-amino-N-(4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-78);
- 60 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-79);
- 65 2-amino-N-(4-(1-etil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-80);

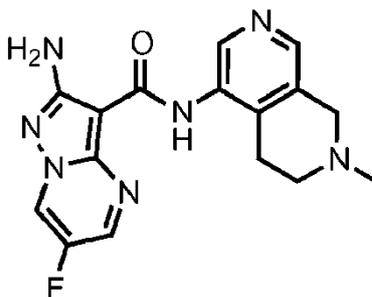
2-amino-6-fluoro-N-(5-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-81);

2-amino-6-fluoro-N-(5'-metoxi-[3,4'-bipiridin]-3'-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-82);

2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-83); y

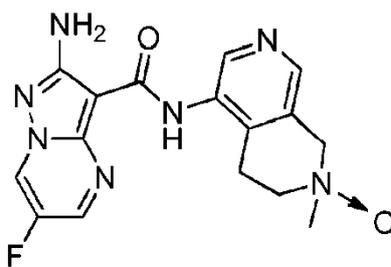
2-amino-N-(4-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-84).

Ejemplo 15: 2-amino-6-fluoro-N-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-C-8 - compuesto de referencia)



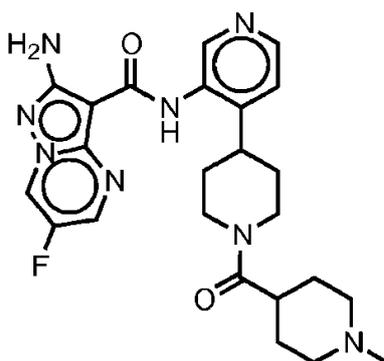
Se disolvió 5-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a] pirimidina-3-carboxamido)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo en MeOH (8 mL). Se añadió secuencialmente ácido acético (91.88 mg, 87.01  $\mu$ L, 1.530 mmol), formaldehído (solución al 37% en agua, 99.33 mg, 91.13  $\mu$ L, 1.224 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (324.3 mg, 1.530 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y DCM. El insoluble se separó por filtración y el extracto orgánico combinado se secó y se concentró al vacío. El insoluble y el residuo se combinaron y purificaron por Fraction Lynx para producir 2-amino-6-fluoro-N-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. MS (ES+) 342.2.

Ejemplo 16: 5-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina 2-óxido (Compuesto I-C-9 - compuesto de referencia)



A 2-amino-6-fluoro-N-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (12 mg, 0.03516 mmol) en DCM (2 mL) se añadió mCPBA (5.764 mg, 0.03340 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de eliminar el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante Fraction Lynx para producir 5-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina 2-óxido. MS (ES+) 358.2.

Ejemplo 17: 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-(1-metilpiperidin-4-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-C-16 - compuesto de referencia)



Etapa 1: 2-amino-6 fluoro-N-(4-(piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 A una solución de 4-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)amino]-4-piridil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (555 mg, 1.218 mmol) (preparado usando un procedimiento similar al ejemplo 2) en MeOH (2.135 mL) y DCM (2.135 mL) se añadió TFA (6.2 g, 4.2 mL, 54 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 96 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se recogió en metanol y DCM y se hizo pasar a través de un cartucho de SCX de 25 g con metanol (3 volúmenes de columna) seguido de amoniaco 2M en metanol (3 volúmenes de columna) para eluir el producto. El filtrado se concentró a vacío para dejar 2-amino-6-fluoro-N-(4-(piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a] pirimidina-3-carboxamida como amarillo sólido que se usó directamente en la siguiente Etapa sin más purificación. MS (ES+) 356.1.

15 Etapa 2: 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-(1-metilpiperidin-4-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

20 Se añadieron TBTU (154.5 mg, 0.4812 mmol) y DIPEA (82.92 mg, 111.8 µL, 0.6416 mmol) a una solución de 2-amino-6-fluoro-N-[4-(4-piperidil)-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (114 mg, 0.3208 mmol) y ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (ácido clorhídrico (1)) (69.16 mg, 0.3850 mmol) en NMP (2,280 mL) ) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Pasó a través de un cartucho SCX haciendo fluir el producto deseado con amoniaco 2M en metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC Fraction Lynx y las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para dejar 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-(1-metilpiperidin-4-carbonil)piperidin-4-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida como un sólido cristalino amarillo. MS (ES+) 481.3.

25 Los siguientes compuestos de referencia se formaron usando un procedimiento similar al Ejemplo 17:

30 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-17); y

35 2-amino-6-fluoro-N-(4-(1-(quinuclidin-4-carbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-C-18).

40 Ejemplo 18: 2-amino-6-fluoro-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto I-C-74 - compuesto de referencia)

Se añadió NaH (3.958 mg, 0.09894 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-fluoro-N-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (28 mg, 0.08995 mmol) (sintetizada de acuerdo con un procedimiento similar al Ejemplo 1 o Ejemplo 3a) y MeI (11.49 mg, 5.039 µL, 0.08096 mmol) en DMF (3 mL) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 h antes de añadir agua (2 gotas). La mezcla cruda se purificó por HPLC Fraction Lynx. Las fracciones limpias se liofilizaron para producir 2-amino-6-fluoro-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (5 mg, 16%). MS (ES+) 326.1.

Datos analíticos de los compuestos

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-C-1	370.2	0.57	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.93 (dt, J = 12.0, 2.9 Hz, 2H), 2.81 (tq, J = 7.4, 3.8, 3.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (td, J = 11.7, 2.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 4H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-C-2	303.1	0.94	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).
I-C-3	308.1	0.58	-----
I-C-4	287.1	0.62	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.89 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).
I-C-5	349.0	2.48*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 7.53-7.5 (2H, m), 7.67-7.73 (3H, m), 7.87 (1H, s), 8.45-8.46 (1H, d), 7.61-8.62 (1H, d), 9.96 (1H, s), 10.28 (1H, s).
I-C-6	370.0	0.74	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.97 - 8.93 (m, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.06 (s, 2H).
I-C-7	328.1	0.49	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.56 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.85 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H).
I-C-8	342.2	0.58	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.05 (s, 1H), 9.59 - 9.47 (m, 2H), 9.24 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.91 - 3.71 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 3.00 (s, 3H).
I-C-9	358.2	0.38	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.54 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 3H), 4.77 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.73 (td, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H). Singlete de metilo oculta bajo el pico del agua.
I-C-10	412.2	1.78*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.89-4.71 (m, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.59 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.09 (m, 1H), 3.08 - 2.84 (m, 2H), 2.17 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.97 (q, J = 13.2 Hz, 2H).
I-C-11	428.1	1.95*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.79 (p, J = 8.0 Hz, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.98 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.95 (q, J = 10.6, 8.2 Hz, 2H).
I-C-12	428.2	1.99*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.56 - 9.52 (m, 2H), 9.45 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.79 (s, 4H), 4.40 - 3.35 (m muy ancho, 7H).
I-C-13	430.2	1.82*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 1H), 2.86 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.11 (q, J = 13.0, 12.4 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.3 Hz, 2H).
I-C-14	388.2	1.82*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.57 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.56 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 12.0, 11.5 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 13.8, 12.8 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 13.7 Hz, 2H).
I-C-15	350.0	1.84*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 6.8 (2H, br s), 7.68-7.69 (1H, d), 7.75-7.77 (1H, dd), 8.14-8.16 (1H, dd), 8.21-8.22 (1H, d), 8.56-8.57 (1H, dd), 8.82-8.83 (1H, d), 8.87-8.88 (1H, d), 9.41-9.42 (1H, d), 9.67 (1H, s), 9.77 (1H, s).
I-C-16	481.3	1.80*	<sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6, 500 MHz) δ 1.42-1.65 (6H, m), 1.91 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.29 (3H, br s), 2.64-2.71 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.12-3.21 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, br s), 7.34 (1H, d, J = 5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5 Hz), 8.93 (1H, m), 9.28 (1H, s), 9.51 (1H, dd) y 9.62 (1H, s) ppm.

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-C-17	482.2	1.85*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.67-1.75 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.01-3.22 (7H, m), 3.41 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.86 (2H, m), 6.77 (2H, br s), 7.65 (1H, d, J = 5 Hz), 8.47 (1H, d), 8.95 (1H, d), 9.49 (1H, s), 9.55 (1H, m), 9.83 (1H, s) y 9.95 (1H, br s) ppm.
I-C-18	493.2	1.69*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.50-1.59 (2H, m), 1.73 (6H, m), 1.87 (2H, m), 2.76 (6H, m), 2.93 (2H, m), 3.15 (1H, m), 4.61 (2H, m), 6.72 (2H, br s), 7.34 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.93 (1H, d), 9.26 (1H, s), 9.50 (1H, dd) y 9.62 (1H, s) ppm.
I-C-19	476.0	1.74*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 6.70 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (m, 3H), 2.87 (s, 3H).
I-C-20	364.0	1.92*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 0H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 0H), 9.35 (s, 0H), 8.86 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 0H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 0H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 0H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 0H), 7.68 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 0H), 7.63 (d, J = 5.1 Hz, 0H), 2.35 (s, 1H).
I-C-21	448.0	1.94*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.15 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).
I-C-22	364.0	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.72 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.44 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.5 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H).
I-C-23	419.1	2.01*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.86 (6H, s), 1.90 - 2.00 (2H, brm), 2.07 (2H, d), 2.79 (3H,s), 3.0-3.1 (1H,m), 3.52 (2H,br s), 6.63 (2H,s), 7.32 (1H,s), 8.40 (1H,d), 8.81 (1H,d), 9.09 (2H,d), 9.51 (1H,s).
I-C-24	350.0	1.80*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.62 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.91 - 8.86 (m, 2H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H).
I-C-25	475.0	1.99*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.0 to 4.0 (m, 6H), 2.86 (s, 3H).
I-C-26	351.0	1.47*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 9.44 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H).
I-C-27	380.0	2.23*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.78 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).
I-C-28	351.0	1.58*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.54 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H).
I-C-29	364.0	1.95*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 6.70 (bs, 1h), 2.12 (s, 3H).
I-C-30	364.0	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.19 (d, J = 0.7 Hz, 3H).
I-C-31	365.0	1.58*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

## ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-C-32	366.0	1.53*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.43 (t, J = 6.6 Hz, 1H).
I-C-33	365.0	1.58*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 2.21 (d, J = 0.8 Hz, 3H).
I-C-34	382.0	2.24*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.44 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).
I-C-35	368.0	2.03*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (ddd, J = 4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 9.6, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.1, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H).
I-C-36	364.0	2.03*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.94 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.77 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.5 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H).
I-C-37	384.0	2.08*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H).
I-C-38	497.2	2.02*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.58 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.32 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.08 (dt, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.90 (s, 4H).
I-C-39	490.0	1.89*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (d, J = 118.2 Hz, 5H), 2.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
I-C-40	462.0	2.33*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.72 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.63 (d, J = 33.6 Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
I-C-41	463.0	2.35*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.86 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 1H), 2.73 (td, J = 8.2, 5.7 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.41 (td, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 0H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H).
I-C-42	313.0	2.22*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 - 8.40 (m, 1H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 2.18 (tt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).
I-C-43	493.0	2.22*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.22 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 3.66 (s, 4H), 2.74 (s, 4H), 2.48 (s, 3H).
I-C-44	461.0	1.79*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.73 (d, J = 55.4 Hz, 4H).
I-C-45	489.0	2.16*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.7, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.73 (bs, 2H), 3.42 (bs, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.08 (s, 3H).

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-C-46	510.0	2.00*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.78 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.86 (s, 3H).
I-C-47	460.1	2.13*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, metanol-d4) δ 1.09-1.15 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.15-2.17 (2H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.31-3.34 (1H, enmascarado), 4.03-4.06 (2H, m), 7.94-7.95 (1H, d), 8.50-8.51 (1H, d), 8.78 (1H, dd), 9.13-9.14 (1H, dd), 9.74 (1H, s).
I-C-48	501.0	2.01*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.27 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.72 (bs, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.20 (d, J = 69.6 Hz, 4H), 1.96 (s, 1H).
I-C-49	517.0	1.93*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H).
I-C-50	519.0	2.08*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.46 - 8.38 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 3H), 2.29 (m, 2H).
I-C-51	535.0	2.00*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.29 (s, 2H).
I-C-52	518.0	1.7*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.67 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.3 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.29 (s, 2H).
I-C-53	530.0	1.98*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 - 8.40 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.37 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.37 (s, 1H), 1.98 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 1.47 (td, J = 20.6, 17.0, 10.5 Hz, 2H).
I-C-54	516.2	1.98*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.57 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 3.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.45 (dt, J = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.4, 7.8, 4.6 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.37 (s, 2H).
I-C-55	353.0	1.66*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.81 (s, 1H), 9.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.40 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).
I-C-56	353.0	1.66*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 - 9.70 (m, 1H), 9.35 - 9.28 (m, 1H), 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 0.6 Hz, 3H).
I-C-57	353.1	1.88*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.65 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.71 (2H, br s), 7.44 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.35 (1H, m), 8.42 (1H, m), 9.41 (1H, m), 9.56 (1H, s) y 9.77 (1H, s) ppm.
I-C-58	380.0	1.67*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.16 (3H, s), 6.34 (1H, m), 6.70 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 8.24 (1H, m), 8.49 (1H, d), 9.39 (1H, s), 9.45 (1H, m) y 9.79 (1H, s) ppm.

ES 2 669 423 T3

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-C-59	380.1	1.52*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.47 (3H, s), 6.57 (1H, m), 6.72 (2H, br s), 7.36 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.36 (1H, m), 9.44 (1H, m) y 9.52 (1H, s) ppm.
I-C-60	350.0	1.98*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 6.73 (2H, br s), 7.54 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.42 (1H, m), 8.89 (1H, m), 9.40 (1H, m), 9.58 (1H, s) y 11.85 (1H, s) ppm.
I-C-61	427.0	1.98*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.37 (3H, s), 6.70 (2H, br s), 7.40 (1H, m), 7.81 (2H, m), 8.14-8.17 (2H, m), 8.43 (1H, m), 9.39 (1H, m), 9.47 (1H, s) y 9.64 (1H, s) ppm.
I-C-62	365.0	1.74*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.92 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 2.46 (d, J = 0.7 Hz, 3H).
I-C-63	367.8	1.83*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.06 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.72 (2H, br s), 7.27 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.30 (1H, m), 8.37 (1H, m), 9.42 (1H, m) y 9.59 (2H, m) ppm.
I-C-64	468.0	2.29*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.02-2.08 (2H, m), 3.78 (4H, m), 6.69 (2H, br s), 7.44 (1H, m), 7.82 (2H, m), 8.01 (2H, m), 8.21 (1H, m), 8.44 (1H, m), 9.40 (1H, m), 9.48 (1H, s) y 9.57 (1H, s) ppm.
I-C-65	354.0	1.51*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 9.82 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.43 (dd, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.5 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).
I-C-66	448.1	2.26*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 2.85 (dt, J = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 2.32 (td, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.0 Hz, 3H).
I-C-67	365.1	1.69*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.46 - 9.39 (m, 2H), 9.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 2.23 (t, J = 0.7 Hz, 3H).
I-C-68	353.1	1.93*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 9.49 - 9.36 (m, 2H), 8.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).
I-C-69	398.0	1.76*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1H), 9.53-9.55 (m, 2H), 8.99 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.71-7.73 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.55-1.60 (m, 1H).
I-C-70	424.0	2.04*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.53-9.55 (m, 2H), 9.00 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.73-7.74 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 1H), 1.85- 2.06 (m, 3H), 1.55-1.80 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 4H).
I-C-71	449.0	2.07*	-----
I-C-72	354.1	1.61*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).
I-C-73	384.1	1.58*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.72 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.38 (dt, J = 12.4, 4.5 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H).
I-C-74	326.1	1.97*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (s, 1H), 9.51-9.52 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.74-6.75 (m, 3H), 3.97 (s, 3H).
I-C-75	343.1	1.81*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.87 (s, 1H), 9.53 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.81 -3.76 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H).

Comp. No.	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HRMN
I-C-76	370.0	1.53*	ejecutado en D6-DMSO
I-C-77	367.1	1.68*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 15.03 (s, 1H), 9.76 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.52 - 9.46 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
I-C-78	367.1	1.71*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).
I-C-79	371.0	1.84*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9.70 (s, 2H), 09.44 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.79 - 6.64 (m, 2H), 3.47 (s, 3H).
I-C-80	367.1	1.76*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9.76 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.41-9.43 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.79-3.83 (qd, 2H), 1.09-1.12 (t, 3H).
I-C-81	383.1	1.7*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Metanol-d4) 3.90 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).
I-C-82	380.1	1.92*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 (s, 1H), 9.39-9.40 (d, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.87-8.89 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 6.80 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H).
I-C-83	397.1	1.69*	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 9.95 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.43-8.44 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20-7.30 (enmascarado, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.91-3.93 (t, 2H), 3.40-3.42 (t, 2H), 3.14 (s, 3H).
I-C-84	343.1	2.3*	-----

Los tiempos de retención medidos utilizando el método B de HPLC, descrito en la sección Métodos y materiales experimentales, anterior, se designan por (\*). Para todos los demás compuestos, el tiempo de retención se midió usando el Método A de HPLC.

## Ejemplo 19: Ensayo de inhibición de ATR celular:

5 Los compuestos pueden cribarse por su capacidad para inhibir el ATR intracelular usando un ensayo de microscopía de inmunofluorescencia para detectar la fosforilación del sustrato de ATR histona H2AX en células tratadas con hidroxiaurea. Las células HT29 se siembran en placa a 14.000 células por pozo en placas negras para imágenes, de 96 pozos (BD 353219) en medio 5A de McCoy (Sigma M8403) suplementado con suero bovino fetal al 10% (JRH Biosciences 12003), solución de Penicilina/Estreptomina diluida 1:100 (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513), y se dejan adherir durante la noche a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>. Luego se añaden los compuestos al medio celular a partir de una concentración final de 25 µM en diluciones en serie de 3 veces y las células se incuban a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%. Después de 15 minutos, se agrega hidroxiaurea (Sigma H8627) hasta una concentración final de 2 mM.

15 Después de 45 minutos de tratamiento con hidroxiaurea, las células se lavan en PBS, se fijan durante 10 min en formaldehído al 4% diluido en PBS (Polysciences Inc 18814), se lavan en Tween-20 al 0.2% en PBS (regulador de lavado) y se permeabilizan para 10 min. en 0.5% de Triton X-100 en PBS, todo a temperatura ambiente. Las células se lavan luego una vez en regulador de lavado y se bloquean durante 30 minutos a temperatura ambiente en suero de cabra al 10% (Sigma G9023) diluido en regulador de lavado (regulador de bloqueo). Para detectar los niveles de fosforilación de H2AX, las células se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente en el anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal de ratón anti-histona fosforilada H2AX Ser139; Upstate 05-636) diluido 1:250 en regulador de bloqueo. Las células se lavan luego cinco veces en regulador de lavado antes de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad en una mezcla de anticuerpo secundario (anticuerpo conjugado Alexa Fluor 488 anti-ratón de cabra, Invitrogen A11029) y tinción Hoechst (Invitrogen H3570); diluido 1:500 y 1:5000, respectivamente, en regulador de lavado. Las células se lavan a continuación cinco veces en regulador de lavado y finalmente se añaden 100 µl de PBS a cada pozo antes de la generación de imágenes.

30 Se obtienen las imágenes de las células para Alexa Fluor 488 e intensidad Hoechst usando el software BD Pathway 855 Bioimager y Attovision (BD Biosciences, Versión 1.6/855) para cuantificar H2AX Ser139 fosforilada y tinción de ADN, respectivamente. El porcentaje de núcleos positivos para H2AX fosforilados en un montaje de 9 imágenes con un aumento de 20x se calcula luego para cada pozo usando el software BD Image Data Explorer (BD Biosciences Version 2.2.15). Los núcleos H2AX positivos fosforilados se definen como regiones de interés Hoechst positivas que

contienen la intensidad de Alexa Fluor 488 a 1.75 veces la intensidad media de Alexa Fluor 488 en células no tratadas con hidroximetilurea. El porcentaje de núcleos H2AX positivos finalmente se representa frente a la concentración para cada compuesto y las IC<sub>50</sub> para la inhibición de ATR intracelular se determinan usando el software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE. UU.).

5 Los compuestos descritos en el presente documento también pueden analizarse según otros métodos conocidos en la técnica (véase Sarkaria et al., " Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: Cancer Research 59: 4375-5382 (1999); Hickson et al. al, " Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM" Cancer Research 64: 9152-9159 (2004);  
10 Kim et al., " Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members" The Journal of Biological Chemistry, 274(53): 37538-37543 (1999), and Chiang et al, " Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family " Methods Mol. Biol 281: 125-41 (2004)).

15 Ejemplo 20: Ensayo de inhibición de ATR:

Los compuestos se cribaron por su capacidad para inhibir la ATR quinasa usando un ensayo de incorporación de fosfato radioactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de Tris/HCl 50 mM (pH 7.5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato fueron 10 µM [γ-33P]ATP (3mCi 33P ATP/mmol ATP, Perkin Elmer) y 800 µM de péptido diana (ASELPASQPQPFSAKKK).

20 Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en presencia de 5 nM de ATR de longitud completa. Se preparó una solución madre de regulador de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de prueba de interés. Se colocaron 13.5 µL de la solución madre en una placa de 96 pozos seguidos de la adición de 2 µL de DMSO madre que contenía diluciones en serie del compuesto de prueba (típicamente comenzando desde una concentración final de 15 µM con diluciones en serie 3 veces) por duplicado (Concentración final de DMSO 7%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició mediante la adición de 15 µL [γ-33P]ATP (concentración final 10 µM).

25 La reacción se detuvo después de 24 horas mediante la adición de 30 µL de ácido fosfórico 0.1M que contenía ATP 2mM. Se pretrató una placa de 96 pozos con filtro de fosfocelulosa multicriba (Millipore, catálogo no. MAPHNOB50) con 100 µL de ácido fosfórico 0.2M antes de la adición de 45 µL de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó con 5 x 200 µL de ácido fosfórico 0.2M. Después del secado, se añadieron 100 µL de cóctel de centelleo líquido Optiphase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pozo antes del recuento de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

30 Después de eliminar los valores medios de fondo para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de Ki(app) a partir del análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial utilizando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

35 La Tabla 5, a continuación, muestra los valores de Ki de inhibición de ATR de compuestos de la divulgación. Los compuestos con un valor Ki de <0.01 µM están marcados con "+++". Los compuestos con un valor Ki >0.01 µM pero <1 µM están marcados con "+". Los compuestos con un valor Ki >1 µM pero <5 µM están marcados con "++".

Tabla 5

Comp. #	Ki ATR
I-N-1	++
I-N-2	++
I-N-3	++
I-N-4	++
I-N-5	++
I-N-6	-----
I-N-7	++

Comp. #	Ki ATR
I-N-8	+
I-N-9	+
I-N-10	++
I-N-11	++
I-N-12	++
I-N-13	++
I-N-14	++

Comp. #	Ki ATR
I-N-15	++
I-N-16	++
I-N-17	++
I-N-18	++
I-N-19	++
I-N-20	++
I-N-21	++

45

I-N-22	++
I-N-23	++
I-N-24	++
I-N-25	++
I-N-26	++
I-N-27	++
I-N-28	++
I-N-29	++
I-N-30	++
I-N-31	+
I-N-32	++
I-N-33	++
I-N-34	+
I-N-35	+
I-N-36	+
I-N-37	+
I-N-38	++
I-N-39	++
I-N-40	++
I-N-41	++
I-N-42	++
I-N-43	++
I-N-44	++
I-N-45	++
I-N-46	++
I-N-47	++
I-N-48	++
I-N-49	++
I-N-50	++
I-N-51	++
I-N-52	+
I-N-53	++

I-N-54	++
I-N-55	++
I-N-56	++
I-N-57	++
I-N-58	++
I-N-59	++
I-N-60	++
I-N-61	++
I-N-62	++
I-N-63	++
I-N-64	++
I-N-65	++
I-N-66	++
I-N-67	++
I-N-68	++
I-N-69	++
I-N-70	++
I-N-71	++
I-N-72	++
I-N-73	++
I-N-74	++
I-N-75	++
I-N-76	+
I-N-77	++
I-N-78	++
I-N-79	++
I-N-80	++
I-N-81	++
I-N-82	+++
I-N-83	+++
I-N-84	+++
I-N-85	++

I-N-86	++
I-N-87	++
I-N-88	++
I-N-89	++
I-N-90	++
I-N-91	+++
I-N-92	+
I-N-93	++
I-N-94	++
I-N-95	++
I-N-96	-----
I-N-97	++
I-N-98	++
I-N-99	++
I-N-100	++
I-N-101	++
I-N-102	++
I-N-103	++
I-N-104	++
I-N-105	++
I-N-106	++
I-N-107	++
I-N-108	++
I-N-109	++
I-N-110	-----
I-N-111	+
I-N-112	+
I-N-113	+
I-N-114	-----
I-N-115	++
I-N-116	++
I-N-117	++

<b>I-N-118</b>	++
<b>I-N-119</b>	++
<b>I-N-120</b>	++
<b>I-N-121</b>	++
<b>I-N-122</b>	++
<b>I-N-123</b>	++
<b>I-N-124</b>	++
<b>I-N-125</b>	++
<b>I-N-126</b>	++
<b>I-N-127</b>	++
<b>I-N-128</b>	++
<b>I-N-129</b>	++
<b>I-N-130</b>	++
<b>I-N-131</b>	++
<b>I-N-132</b>	++
<b>I-N-133</b>	++
<b>I-N-134</b>	++
<b>I-N-135</b>	++
<b>I-N-136</b>	++
<b>I-N-137</b>	++
<b>I-N-138</b>	+
<b>I-N-139</b>	
<b>I-N-140</b>	++
<b>I-N-141</b>	++
<b>I-N-142</b>	+
<b>I-N-143</b>	++
<b>I-N-144</b>	+
<b>I-N-145</b>	++
<b>I-N-146</b>	++
<b>I-N-147</b>	++
<b>I-N-148</b>	++
<b>I-N-149</b>	++

<b>I-N-150</b>	++
<b>I-N-151</b>	+
<b>I-N-152</b>	++
<b>I-N-153</b>	----
<b>I-N-154</b>	++
<b>I-N-155</b>	++
<b>I-N-156</b>	++
<b>I-N-157</b>	++
<b>I-N-158</b>	++
<b>I-N-159</b>	++
<b>I-N-160</b>	++
<b>I-N-161</b>	++
<b>I-N-162</b>	++
<b>I-N-163</b>	++
<b>I-N-164</b>	++
<b>I-N-165</b>	++
<b>I-N-166</b>	++
<b>I-N-167</b>	++
<b>I-N-168</b>	++
<b>I-N-169</b>	++
<b>I-N-170</b>	++
<b>I-N-171</b>	
<b>I-N-172</b>	++
<b>I-N-173</b>	++
<b>I-N-174</b>	++
<b>I-N-175</b>	++
<b>I-N-176</b>	++
<b>I-N-177</b>	++
<b>I-N-178</b>	++
<b>I-N-179</b>	++
<b>I-N-180</b>	++
<b>I-N-181</b>	++

<b>I-N-182</b>	++
<b>I-N-183</b>	++
<b>I-N-184</b>	++
<b>I-N-185</b>	++
<b>I-N-186</b>	++
<b>I-N-187</b>	++
<b>I-N-188</b>	++
<b>I-N-189</b>	++
<b>I-N-190</b>	++
<b>I-N-191</b>	+
<b>I-N-192</b>	++
<b>I-N-193</b>	++
<b>I-N-194</b>	++
<b>I-N-195</b>	++
<b>I-N-196</b>	++
<b>I-N-197</b>	++
<b>I-N-198</b>	++
<b>I-N-199</b>	++
<b>I-N-200</b>	++
<b>I-N-201</b>	++
<b>I-N-202</b>	++
<b>I-N-203</b>	
<b>I-N-204</b>	++
<b>I-N-205</b>	++
<b>I-N-206</b>	++
<b>I-N-207</b>	++
<b>I-N-208</b>	++
<b>I-N-209</b>	++
<b>I-N-210</b>	++
<b>I-N-211</b>	++
<b>I-N-212</b>	++
<b>I-N-213</b>	++

<b>I-N-214</b>	<b>++</b>
<b>I-N-215</b>	<b>++</b>
<b>I-N-216</b>	<b>++</b>
<b>I-N-217</b>	<b>++</b>
<b>I-N-218</b>	<b>++</b>
<b>I-N-219</b>	<b>++</b>
<b>I-N-220</b>	<b>++</b>
<b>I-N-221</b>	<b>++</b>
<b>I-N-222</b>	<b>++</b>
<b>I-N-223</b>	<b>++</b>
<b>I-N-224</b>	<b>++</b>
<b>I-N-225</b>	<b>++</b>
<b>I-N-226</b>	<b>++</b>
<b>I-N-227</b>	<b>++</b>
<b>I-N-228</b>	<b>++</b>
<b>I-N-229</b>	<b>++</b>
<b>I-N-230</b>	<b>++</b>
<b>I-N-231</b>	<b>++</b>
<b>I-N-232</b>	<b>++</b>
<b>I-N-233</b>	<b>++</b>
<b>I-N-234</b>	<b>++</b>
<b>I-N-235</b>	<b>++</b>
<b>I-N-236</b>	<b>++</b>
<b>I-N-237</b>	<b>++</b>
<b>I-N-238</b>	<b>++</b>
<b>I-N-239</b>	<b>++</b>
<b>I-N-240</b>	<b>++</b>
<b>I-N-241</b>	<b>++</b>
<b>I-N-242</b>	<b>-----</b>
<b>I-N-243</b>	<b>++</b>
<b>I-N-244</b>	<b>++</b>

<b>I-N-245</b>	<b>-----</b>
<b>I-N-246</b>	<b>++</b>
<b>I-N-247</b>	<b>++</b>
<b>I-N-248</b>	<b>++</b>
<b>I-N-249</b>	<b>++</b>
<b>I-N-250</b>	<b>++</b>
<b>I-N-251</b>	<b>++</b>
<b>I-N-252</b>	<b>++</b>
<b>I-N-253</b>	<b>++</b>
<b>I-N-254</b>	<b>++</b>
<b>I-N-255</b>	<b>++</b>
<b>I-N-256</b>	<b>++</b>
<b>I-N-257</b>	<b>++</b>
<b>I-N-258</b>	<b>++</b>
<b>I-N-259</b>	<b>+</b>
<b>I-N-260</b>	<b>++</b>
<b>I-N-261</b>	<b>++</b>
<b>I-N-262</b>	<b>++</b>
<b>I-N-263</b>	<b>++</b>
<b>I-N-264</b>	<b>+</b>
<b>I-N-265</b>	<b>++</b>
<b>I-N-266</b>	<b>++</b>
<b>I-N-267</b>	<b>++</b>
<b>I-N-268</b>	<b>++</b>
<b>I-N-269</b>	<b>++</b>
<b>I-N-270</b>	<b>++</b>
<b>I-N-271</b>	<b>++</b>
<b>I-N-272</b>	<b>++</b>
<b>I-N-273</b>	<b>++</b>
<b>I-N-274</b>	<b>++</b>
<b>I-N-275</b>	<b>++</b>

<b>I-N-276</b>	<b>++</b>
<b>I-N-277</b>	<b>++</b>
<b>I-N-278</b>	<b>++</b>
<b>I-N-279</b>	<b>++</b>
<b>I-N-280</b>	<b>++</b>
<b>I-N-281</b>	<b>++</b>
<b>I-N-282</b>	<b>++</b>
<b>I-N-283</b>	<b>++</b>
<b>I-N-284</b>	<b>++</b>
<b>I-N-285</b>	<b>++</b>
<b>I-N-286</b>	<b>++</b>
<b>I-N-287</b>	<b>++</b>
<b>I-N-288</b>	<b>++</b>
<b>I-N-289</b>	<b>+</b>
<b>I-N-290</b>	<b>++</b>
<b>I-O-1</b>	<b>++</b>
<b>I-O-2</b>	<b>+++</b>
<b>I-O-3</b>	<b>++</b>
<b>I-O-4</b>	<b>++</b>
<b>I-O-5</b>	<b>++</b>
<b>I-O-6</b>	<b>++</b>
<b>I-O-7</b>	<b>++</b>
<b>I-O-8</b>	<b>++</b>
<b>I-O-9</b>	<b>++</b>
<b>I-O-10</b>	<b>++</b>
<b>I-O-11</b>	<b>++</b>
<b>I-O-12</b>	<b>++</b>
<b>I-O-13</b>	<b>++</b>
<b>I-O-14</b>	<b>++</b>
<b>I-O-15</b>	<b>++</b>
<b>I-O-16</b>	<b>++</b>

Comp. #	Ki ATR
I-O-17	++
I-O-18	++
I-O-19	++
I-O-20	++
I-O-21	++
I-O-22	++
I-O-23	++
I-O-24	+++
I-O-25	+++
I-O-26	+++
I-O-27	+++
I-O-28	+++
I-O-29	+++
I-O-30	+++
I-O-31	+++
I-O-32	+++
I-O-33	+++
I-O-34	+++
I-O-35	+++
I-O-36	+++
I-O-37	+++
I-O-38	+++
I-O-39	+++
I-O-40	+++
I-O-41	+++
I-O-42	+++
I-O-43	+++
I-O-44	++
I-O-45	++

Comp. #	Ki ATR
I-O-46	+
I-O-47	++
I-O-48	++
I-O-49	++
I-O-50	++
I-O-51	++
I-O-52	+
I-O-53	++
I-O-54	++
I-O-55	++
I-O-56	++
I-O-57	++
I-O-58	++
I-O-59	++
I-O-60	++
I-O-61	++
I-O-62	++
I-O-63	++
I-O-64	++
I-O-65	++
I-O-66	++
I-O-67	++
I-O-68	++
I-O-69	++
I-O-70	++
I-O-71	++
I-O-72	++
I-O-73	++
I-O-74	++

Comp. #	Ki ATR
I-O-75	++
I-O-76	++
I-O-77	++
I-O-78	++
I-O-79	----
I-O-80	++
I-O-81	++
I-O-82	+++
I-O-83	+++
I-O-84	+++
I-O-85	++
I-O-86	+++
I-O-87	++
I-O-88	++
I-O-89	++
I-O-90	++
I-O-91	++
I-O-92	++
I-C-1	+
I-C-2	+
I-C-3	++
I-C-4	++
I-C-5	++
I-C-6	++
I-C-7	++
I-C-8	++
I-C-9	++
I-C-10	++
I-C-11	++

Comp. #	Ki ATR
I-C-12	++
I-C-13	+
I-C-14	+
I-C-15	++
I-C-16	++
I-C-17	++
I-C-18	++
I-C-19	++
I-C-20	++
I-C-21	++
I-C-22	++
I-C-23	+
I-C-24	++
I-C-25	++
I-C-26	++
I-C-27	++
I-C-28	++
I-C-29	++
I-C-30	++
I-C-31	++
I-C-32	++
I-C-33	++
I-C-34	++
I-C-35	++
I-C-36	++
I-C-37	+
I-C-38	++
I-C-39	++
I-C-40	++

Comp. #	Ki ATR
I-C-41	++
I-C-42	++
I-C-43	++
I-C-44	++
I-C-45	++
I-C-46	++
I-C-47	++
I-C-48	++
I-C-49	++
I-C-50	++
I-C-51	++
I-C-52	++
I-C-53	++
I-C-54	++
I-C-55	++
I-C-56	++
I-C-57	++
I-C-58	++
I-C-59	++
I-C-60	++
I-C-61	++
I-C-62	++
I-C-63	++
I-C-64	++
I-C-65	++
I-C-66	++
I-C-67	++
I-C-68	++
I-C-69	++

Comp. #	Ki ATR
I-C-70	++
I-C-71	++
I-C-72	++
I-C-73	++
I-C-74	++
I-C-75	++
I-C-76	+
I-C-77	++
I-C-78	++
I-C-79	++
I-C-80	++
I-C-81	+++
I-C-82	++
I-C-83	++
I-C-84	++
I-G-1	++
I-G-2	++
I-G-3	++
I-G-4	++
I-G-5	++
I-G-6	++
I-G-7	++
I-G-8	++
I-G-9	++
I-G-10	++
I-G-11	++
I-G-12	++
I-G-13	++
I-G-14	+++

Comp. #	KIATR
I-G-15	++
I-G-16	++
I-G-17	+
I-G-18	++
I-G-19	++
I-G-20	++
I-G-21	++
I-G-22	++
I-G-23	++
I-G-24	++
I-G-25	++
I-G-26	++
I-G-27	++
I-C-28	++
I-G-29	++
I-G-30	++
I-G-31	++
I-G-32	++
I-G-33	++
I-G-34	++
I-G-35	++
I-G-36	++
I-G-37	++
I-G-38	++
I-G-40	++
I-G-41	+
I-G-42	++
I-G-43	++
I-G-44	++

Comp. #	KIATR
I-G-45	++
I-G-46	+
I-G-47	++
I-G-48	++
I-G-49	++
I-G-50	++
I-G-51	++
I-G-52	++
I-G-53	++
I-G-54	++
I-G-55	++
I-G-56	++
I-G-57	++
I-G-58	++
I-G-59	++
I-G-60	++
I-G-61	++
I-G-62	++
I-G-63	++
I-G-64	++
I-G-65	++
I-G-66	++
I-G-67	+++
I-G-68	+++
I-G-69	++
I-G-70	++
I-G-71	++
I-G-72	++
I-G-73	++

Comp. #	KIATR
I-G-74	++
I-G-75	++
I-G-76	++
I-G-77	++
I-G-78	++
I-G-79	++
I-G-80	++
I-G-81	++
I-G-82	++
I-G-83	++
I-G-84	++
I-G-85	++
I-G-86	++
I-G-87	++
I-G-88	++
I-G-89	++
I-G-90	++
I-G-91	++
I-G-92	++
I-G-93	++
I-G-94	++
I-G-95	++
I-G-96	++
I-G-98	++
I-G-99	++

Ejemplo 21: Ensayo de sensibilización a cisplatino

5 Los compuestos pueden cribarse por su capacidad para sensibilizar células de cáncer colorrectal HCT116 a cisplatino usando un ensayo de viabilidad celular 96h (MTS). Las células HCT116, que poseen un defecto en la señalización ATM para cisplatino (véase, Kim et al., Oncogene 21: 3864 (2002), véase también, Takemura et al., JBC 281: 30814 (2006)) se colocan en placas a 470 células por pozo en placas de poliestireno de 96 pozos (Costar 3596) en 150 µl de medio 5A de McCoy (Sigma M8403) suplementado con suero bovino fetal al 10% (JRH Biosciences 12003), solución de penicilina/estreptomicina diluida 1:100 (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513), y se dejan adherir durante la noche a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>. Luego, se añaden los compuestos y cisplatino  
 10 simultáneamente al medio celular en diluciones en serie de 2 veces a partir de una concentración final superior de 10 µM como una matriz completa de concentraciones en un volumen celular final de 200 µl, y luego las células se incuban a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>. Después de 96 h, se añaden 40 µl de reactivo MTS (Promega G358a) a cada pozo y las células se incuban durante 1 h a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>. Finalmente, la absorbancia se mide a 490 nm usando un lector SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) y se puede informar la concentración de compuesto requerida para reducir la IC<sub>50</sub> del cisplatino solo en al menos 3 veces (hasta 1 cifra decimal).  
 15

La Tabla 6, a continuación, muestra los valores de sensibilización a cisplatino de los compuestos de la divulgación. Los compuestos con un valor de sensibilización a cisplatino de <0.02 µM se marcan con "+++". Los compuestos con un valor de sensibilización a cisplatino >0.02 µM pero <0.2 µM están marcados con "++". Los compuestos con un  
 20 valor de sensibilización a cisplatino >0.2 µM pero <5 µM están marcados con "+".

Tabla 6

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-N-1	++
I-N-2	+++
I-N-3	+++
I-N-4	+++
I-N-5	++
I-N-6	----
I-N-7	++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-N-8	+
I-N-9	+
I-N-10	++
I-N-11	++
I-N-12	+++
I-N-13	+++
I-N-14	+++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-N-15	+++
I-N-16	+++
I-N-17	+++
I-N-18	++
I-N-19	+++
I-N-20	+++
I-N-21	+++

I-N-22	-----
I-N-23	+++
I-N-24	+++
I-N-25	-----
I-N-26	+
I-N-27	++
I-N-28	+++
I-N-29	++
I-N-30	++
I-N-31	+
I-N-32	++
I-N-33	+
I-N-34	++
I-N-35	+
I-N-36	++
I-N-37	++
I-N-38	++
I-N-39	++
I-N-40	++
I-N-41	+++
I-N-42	-----
I-N-43	++
I-N-44	++
I-N-45	++
I-N-46	+++
I-N-47	++
I-N-48	++
I-N-49	+++
I-N-50	+
I-N-51	-----
I-N-52	++
I-N-53	++

I-N-54	+++
I-N-55	++
I-N-56	++
I-N-57	+++
I-N-58	++
I-N-59	++
I-N-60	+++
I-N-61	+++
I-N-62	++
I-N-63	++
I-N-64	+++
I-N-65	+
I-N-66	+++
I-N-67	+++
I-N-68	+++
I-N-69	+++
I-N-70	++
I-N-71	+++
I-N-72	+++
I-N-73	+++
I-N-74	+++
I-N-75	+++
I-N-76	+++
I-N-77	+
I-N-78	-----
I-N-79	++
I-N-80	++
I-N-81	+++
I-N-82	++
I-N-83	++
I-N-84	+++
I-N-85	++

I-N-86	+++
I-N-87	++
I-N-88	++
I-N-89	++
I-N-90	+
I-N-91	++
I-N-92	+
I-N-93	-----
I-N-94	+++
I-N-95	++
I-N-96	-----
I-N-97	+++
I-N-98	+++
I-N-99	+++
I-N-100	++
I-N-101	++
I-N-102	++
I-N-103	+++
I-N-104	+++
I-N-105	+++
I-N-106	+++
I-N-107	+++
I-N-108	+++
I-N-109	+++
I-N-110	-----
I-N-111	++
I-N-112	+
I-N-113	+
I-N-114	-----
I-N-115	+++
I-N-116	++
I-N-117	+++

I-N-118	+++
I-N-119	++
I-N-120	+++
I-N-121	+++
I-N-122	++
I-N-123	++
I-N-124	+++
I-N-125	+++
I-N-126	+++
I-N-127	+++
I-N-128	+++
I-N-129	-----
I-N-130	++
I-N-131	+++
I-N-132	+++
I-N-133	++
I-N-134	+
I-N-135	+++
I-N-136	++
I-N-137	++
I-N-138	++
I-N-139	+++
I-N-140	+++
I-N-141	+++
I-N-142	++
I-N-143	++
I-N-144	+++
I-N-145	-----
I-N-146	+++
I-N-147	+++
I-N-148	+++
I-N-149	+++

I-N-150	+++
I-N-151	+
I-N-152	+++
I-N-153	++
I-N-154	+++
I-N-155	+++
I-N-156	+++
I-N-157	++
I-N-158	+++
I-N-159	+++
I-N-160	+++
I-N-161	+
I-N-162	++
I-N-163	+++
I-N-164	+++
I-N-165	+++
I-N-166	+++
I-N-167	+++
I-N-168	+
I-N-169	+++
I-N-170	+++
I-N-171	+++
I-N-172	+++
I-N-173	+++
I-N-174	+++
I-N-175	+++
I-N-176	+++
I-N-177	+++
I-N-178	+++
I-N-179	+++
I-N-180	-----
I-N-181	+++

I-N-182	++
I-N-183	+++
I-N-184	++
I-N-185	++
I-N-186	+++
I-N-187	+++
I-N-188	+++
I-N-189	+++
I-N-190	+++
I-N-191	+
I-N-192	+++
I-N-193	+++
I-N-194	+++
I-N-195	+++
I-N-196	+++
I-N-197	+++
I-N-198	++
I-N-199	+++
I-N-200	+++
I-N-201	+++
I-N-202	+++
I-N-203	+++
I-N-204	-----
I-N-205	++
I-N-206	+++
I-N-207	-----
I-N-208	+++
I-N-209	+++
I-N-210	+++
I-N-211	++
I-N-212	+++
I-N-213	+++

I-N-214	++
I-N-215	+++
I-N-216	+++
I-N-217	++
I-N-218	+
I-N-219	+++
I-N-220	++
I-N-221	++
I-N-222	++
I-N-223	++
I-N-224	+
I-N-225	++
I-N-226	+++
I-N-227	+++
I-N-228	+++
I-N-229	+++
I-N-230	+++
I-N-231	+++
I-N-232	++
I-N-233	++
I-N-234	+
I-N-235	++
I-N-236	+++
I-N-237	+
I-N-238	++
I-N-239	+++
I-N-240	++
I-N-241	+++
I-N-242	+
I-N-243	+++
I-N-244	+++
I-N-245	++

I-N-246	++
I-N-247	+++
I-N-248	++
I-N-249	+++
I-N-250	++
I-N-251	+++
I-N-252	+++
I-N-253	+++
I-N-254	+++
I-N-255	++
I-N-256	++
I-N-257	+++
I-N-258	++
I-N-259	+
I-N-260	+++
I-N-261	+++
I-N-262	+++
I-N-263	+
I-N-264	+
I-N-265	++
I-N-266	+++
I-N-267	+++
I-N-268	+++
I-N-269	++
I-N-270	+++
I-N-271	+++
I-N-272	+++
I-N-273	+++
I-N-274	+++
I-N-275	+++
I-N-276	+++
I-N-277	+++

I-N-278	+++
I-N-279	+++
I-N-280	+++
I-N-281	+++
I-N-282	+++
I-N-283	++
I-N-284	+++
I-N-285	++
I-N-286	++
I-N-287	+++
I-N-288	+++
I-N-289	++
I-N-290	++
I-O-1	+++
I-O-2	++
I-O-3	++
I-O-4	++
I-O-5	+++
I-O-6	+++
I-O-7	++
I-O-8	+
I-O-9	++
I-O-10	+++
I-O-11	+++
I-O-12	+++
I-O-13	+++
I-O-14	+++
I-O-15	+++
I-O-16	+++
I-O-17	+++
I-O-18	----
I-O-19	+++

iError!

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-O-20	++
I-O-21	++
I-O-22	----
I-O-23	+++
I-O-24	++
I-O-25	+++
I-O-26	++
I-O-27	++
I-O-28	+++
I-O-29	+++
I-O-30	+++
I-O-31	+++
I-O-32	+++
I-O-33	++
I-O-34	++
I-O-35	+++
I-O-36	+++
I-O-37	+++
I-O-38	+++
I-O-39	+++
I-O-40	++
I-O-41	+++
I-O-42	+++
I-O-43	+++
I-O-44	++
I-O-45	+++
I-O-46	+

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-O-47	+
I-O-48	++
I-O-49	+
I-O-50	+
I-O-51	----
I-O-52	+
I-O-53	+++
I-O-54	+++
I-O-55	++
I-O-56	+++
I-O-57	+++
I-O-58	+++
I-O-59	+++
I-O-60	++
I-O-61	+++
I-O-62	+++
I-O-63	++
I-O-64	+++
I-O-65	+++
I-O-66	+
I-O-67	++
I-O-68	++
I-O-69	++
I-O-70	+++
I-O-71	+
I-O-72	+
I-O-73	+

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-O-74	++
I-O-75	++
I-O-76	++
I-O-77	++
I-O-78	+
I-O-79	++
I-O-80	+++
I-O-81	++
I-O-82	++
I-O-83	+++
I-O-84	++
I-O-85	+++
I-O-86	++
I-O-87	++
I-O-88	+++
I-O-89	++
I-O-90	+
I-O-91	++
I-O-92	+++
I-C-1	++
I-C-2	++
I-C-3	----
I-C-4	++
I-C-5	+++
I-C-6	+++
I-C-7	++
I-C-8	+

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-C-9	+
I-C-10	+++
I-C-11	+++
I-C-12	+++
I-C-13	++
I-C-14	+
I-C-15	++
I-C-16	+
I-C-17	++
I-C-18	+
I-C-19	++
I-C-20	+++
I-C-21	+++
I-C-22	++
I-C-23	+
I-C-24	+++
I-C-25	+++
I-C-26	++
I-C-27	++
I-C-28	----
I-C-29	+++
I-C-30	+++
I-C-31	+++
I-C-32	----
I-C-33	+
I-C-34	+++
I-C-35	+++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-C-36	+++
I-C-37	+++
I-C-38	++
I-C-39	+++
I-C-40	+++
I-C-41	+++
I-C-42	++
I-C-43	+++
I-C-44	+++
I-C-45	+++
I-C-46	+
I-C-47	+++
I-C-48	+++
I-C-49	+++
I-C-50	+++
I-C-51	++
I-C-52	++
I-C-53	+++
I-C-54	+++
I-C-55	+
I-C-56	+++
I-C-57	+++
I-C-58	+++
I-C-59	++
I-C-60	++
I-C-61	+++
I-C-62	++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-C-63	+++
I-C-64	+++
I-C-65	++
I-C-66	+++
I-C-67	++
I-C-68	+
I-C-69	+++
I-C-70	+++
I-C-71	+++
I-C-72	+++
I-C-73	++
I-C-74	+
I-C-75	++
I-C-76	+
I-C-77	+++
I-C-78	++
I-C-79	+++
I-C-80	+++
I-C-81	+++
I-C-82	+++
I-C-83	++
I-C-84	++
I-G-1	+++
I-G-2	+++
I-G-3	+++
I-G-4	+++
I-G-5	+++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-G-6	+++
I-G-7	+++
I-G-8	+++
I-G-9	+++
I-G-10	+++
I-G-11	+++
I-G-12	+++
I-G-13	+++
I-G-14	+++
I-G-15	+++
I-G-16	+++
I-G-17	+
I-G-18	+++
I-G-19	++
I-G-20	+
I-G-21	+++
I-G-22	+++
I-G-23	+++
I-G-24	+++
I-G-25	+++
I-G-26	++
I-G-27	++
I-G-28	+++
I-G-29	+++
I-G-30	+++
I-G-31	+++
I-G-32	+++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-G-33	+++
I-G-34	+++
I-G-35	+++
I-G-36	+++
I-G-37	++
I-G-38	+++
I-G-40	+++
I-G-41	+++
I-G-42	+++
I-G-43	+++
I-G-44	+++
I-G-45	+++
I-G-46	+++
I-G-47	+++
I-G-48	+++
I-G-49	+++
I-G-50	+++
I-G-51	+++
I-G-52	+++
I-G-53	+++
I-G-54	+++
I-G-55	+++
I-G-56	+++
I-G-57	+++
I-G-58	+++
I-G-59	+++
I-G-60	+++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-G-61	+++
I-G-62	+++
I-G-63	+++
I-G-64	+++
I-G-65	+++
I-G-66	+++
I-G-67	+++
I-G-68	+++
I-G-69	+++
I-G-70	----
I-G-71	----
I-G-72	+++
I-G-73	+++
I-G-74	+++
I-G-75	+++
I-G-76	+++
I-G-77	+++
I-G-78	+++
I-G-79	+++
I-G-80	+++
I-G-81	+++
I-G-82	+++
I-G-83	+++
I-G-84	+++
I-G-85	+++
I-G-86	+++
I-G-87	+++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-G-88	+++
I-G-89	+
I-G-90	+++
I-G-91	+++
I-G-92	+++
I-G-93	+++
I-G-94	+++
I-G-95	+++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
I-G-96	+++
I-G-98	+++
I-G-99	+++

Comp #	Ensayo de Sensibilización a Cisplatino
--------	--

## Ejemplo 22: Actividad del agente individual HCT116

- 5 Los compuestos pueden cribarse para determinar la actividad del agente individual contra células de cáncer colorrectal HCT116 usando un ensayo de viabilidad celular 96 h (MTS). Se colocan HCT116 en placas a 470 células por pozo en placas de poliestireno de 96 pozos (Costar 3596) en 150  $\mu$ l de medio 5A de McCoy (Sigma M8403) suplementado con suero bovino fetal al 10% (JRH Biosciences 12003), solución de penicilina/estreptomicina diluida 1:100 (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513), y se dejan adherir durante la noche a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>. Luego se añaden los compuestos al medio celular en diluciones en serie de 2 desde una concentración final superior de 10  $\mu$ M como matriz completa de concentraciones en un volumen celular final de 200  $\mu$ l, y luego las células se incuban a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%. Después de 96 h, se añaden 40  $\mu$ l de reactivo MTS (Promega G358a) a cada pozo y las células se incuban durante 1 h a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>. Finalmente, la absorbancia se mide a 490 nm usando un lector SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) y se pueden calcular los valores IC<sub>50</sub>.

## Ejemplo 23: Ensayo de inhibición del complejo ATR

- 20 Los compuestos se cribaron por su capacidad para inhibir la ATR quinasa, en presencia de las proteínas asociadas ATRIP, CLK2 y TopBP1, usando un ensayo de incorporación de fosfato radioactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de Tris/HCl 50 mM (pH 7.5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato fueron 10  $\mu$ M [g-33P]ATP (3.5  $\mu$ Ci 33P ATP/nmol ATP, Perkin Elmer, Massachusetts, Estados Unidos) y 800  $\mu$ M de péptido diana (ASELPASQPQPFSAKKK, Isca Biochemicals, Cambridgeshire, Reino Unido).

- 25 Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en presencia de 4 nM de longitud completa ATR, 40 nM de longitud total de ATRIP, 40 nM de longitud total de CLK2 y 600 nM de TopBP1 (A891-S1105). Se preparó una solución de regulador madre de enzima que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción del péptido diana, ATP y el compuesto de prueba de interés. Esta solución madre de enzima se preincubó durante 30 minutos a 25°C. Se colocaron 8.5  $\mu$ l de la solución madre de enzima en una placa de 96 pozos seguido de la adición de 5  $\mu$ l de péptido diana y 2  $\mu$ l de DMSO que contenían diluciones en serie del compuesto de ensayo (típicamente comenzando desde una concentración final de 1.5  $\mu$ M con 2.5 veces diluciones en serie) por duplicado (concentración final de DMSO 7%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició mediante la adición de 15  $\mu$ l [g-33P]ATP (concentración final 10  $\mu$ M).

- 35 La reacción se detuvo después de 20 horas mediante la adición de 30  $\mu$ l de ácido fosfórico 0.3 M que contenía ATP 2 mM. Se pretrató una placa de filtro de fosfocelulosa de 96 pozos (Multiscreen HTS MAPHNOB50, Merck-Millipore, Massachusetts, Estados Unidos) con 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0.1 M antes de la adición de 45  $\mu$ l de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó con 5 x 200  $\mu$ l de ácido fosfórico 0.1 M. Después del secado, se añadieron 50  $\mu$ l de cóctel de centelleo líquido Optiphase 'SuperMix' (Perkin Elmer, Massachusetts, Estados Unidos) Al pozo antes del recuento de centelleo (Wallac 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Perkin Elmer, Massachusetts, Estados Unidos).

Después de eliminar los valores de fondo promedio para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de  $K_i(\text{app})$  a partir del análisis de regresión no lineal de los datos de índice inicial utilizando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 6.0c para Macintosh, GraphPad Software Inc., San Diego, Estados Unidos).

- 5 La Tabla 7, a continuación, muestra los valores de sensibilización a cisplatino de los compuestos de la divulgación. Los compuestos con un valor de sensibilización a cisplatino de  $<0.02 \mu\text{M}$  se marcan con "+++". Los compuestos con un valor  $K_i >0.02 \mu\text{M}$  pero  $<0.2 \mu\text{M}$  están marcados con "+". Los compuestos con un valor  $K_i >0.2 \mu\text{M}$  pero  $<5 \mu\text{M}$  están marcados con "+".

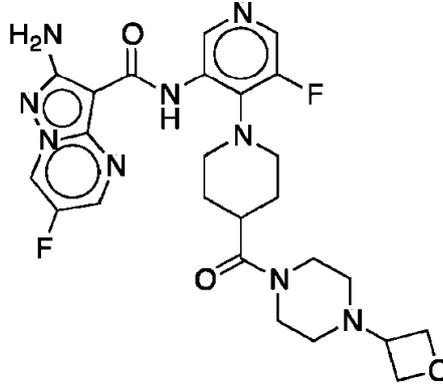
10

Tabla 7

Comp. #	$K_i$ ATR
I-N-1	+++
I-N-13	+++
I-N-58	+++
I-N-118	+++
I-N-166	+++
I-N-186	+++
I-N-275	+++
I-C-25	+++
I-C-31	+++
I-C-43	+++
I-C-79	+++
I-G-4	+++
I-G-7	+++
I-G-12	+++
I-G-21	+++
I-G-32	+++

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que tiene la estructura I-G-32:



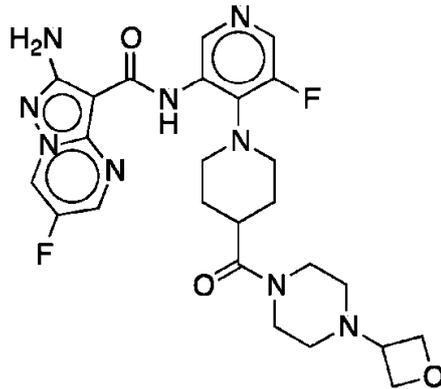
5

**I-G-32**

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

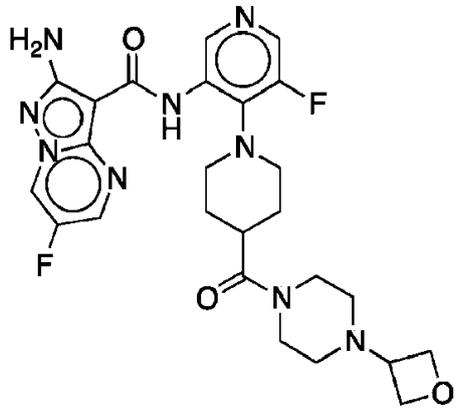
2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura I-G-32:

10



**I-G-32.**

El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de:



15

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso en el tratamiento del cáncer en un paciente.
- 5 6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso según la reivindicación 5, en donde dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o dicha composición farmacéutica es para uso en el tratamiento del cáncer en un paciente en combinación con un agente dañino para el ADN; en donde dicho agente dañino para el ADN es apropiado para la enfermedad que se está tratando; y dicho agente dañino para el ADN se administra junto con dicho compuesto como una forma de dosificación individual o por separado de dicho compuesto como parte de una forma de dosificación múltiple.
- 10
7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso según la reivindicación 6, en donde dicho agente dañino para el ADN es quimioterapia o tratamiento de radiación; opcionalmente, en donde dicho agente dañino para el ADN es radiación ionizante, neocarzinostatina radiomimética, un agente de platino, un inhibidor de Topo I, un inhibidor de Topo II, un antimetabolito, un agente de alquilación, un alquilsulfonato o un antibiótico.
- 15
8. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso según la reivindicación 7, en donde dicho agente de platino es cisplatino, oxalplatino, carboplatino, nedaplatino, lobaplatin, tetranitrato de triplatino, picoplatin, satraplatin, proLindac o aroplatin; dicho inhibidor de Topo I es camptotecina, topotecan, irinotecan/SN38, rubitecan o belotecan; dicho inhibidor de Topo II es etopósido, daunorrubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, idarrubicina, amrubicina, pirarrubicina, valrubicina, zorrubicina o tenipósido; dicho antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, pentostatina, cladribina, clofarabina, fludarabina, tioguanina, mercaptopurina, 6-mercaptopurina, fluorouracilo, 5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina e hidroxiurea; dicho agente alquilante se selecciona del grupo que consiste en mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, triazenos, alquilsulfonatos, aziridinas; mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, melfalán, prednimustina, bendamustina, uramustina, estramustina, carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, nimustina, ranimustina, estreptozocina, busulfano, manosulfán, treosulfan, carbocuna, tioTEPA, triaziquona, trietilenmelamina, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, altretamina y mitobronitol; y dicho antibiótico se selecciona del grupo que consiste en hidroxiurea, antraciclinas, antracenedionas, la familia Streptomyces, actinomicina, bleomicina, mitomicina y plicamicina.
- 20
- 25
- 30
- 35
9. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica según la reivindicación 4, para uso según la reivindicación 7, en donde el agente dañino para el ADN es
- 40 un agente de platino o radiación ionizante;
- gemcitabina; radiación ionizante;
- un agente de platino seleccionado independientemente de cisplatino y carboplatino;
- 45 etopósido; o
- temozolomida.
- 50
10. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso según la reivindicación 7, en donde el agente dañino para el ADN es uno o más de los siguientes: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etopósido, temozolomida y radiación ionizante; por ejemplo, en donde el agente dañino para el ADN es uno o más de los siguientes: gemcitabina, cisplatino o carboplatino y etopósido.
- 55
11. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde dicho cáncer es un tumor sólido seleccionado del grupo que consiste en cáncer oral, cáncer cardíaco, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de hueso, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico/femenino, cáncer de piel, cáncer de glándula tiroidea y cáncer de glándulas suprarrenales; por ejemplo, en donde dicho cáncer oral se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de cavidad bucal, cáncer de labio, cáncer de lengua, cáncer de boca y cáncer de faringe; en donde dicho cáncer cardíaco se selecciona del grupo que consiste en: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; en donde dicho cáncer de pulmón se selecciona del grupo que consiste en: carcinoma broncogénico (células escamosas o epidermoide, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar
- 60
- 65

(bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso y mesotelioma; donde dicho cáncer gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), cáncer de estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma),  
 5 cáncer de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma),  
 intestino delgado o cáncer de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi,  
 leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso o cáncer de intestino grueso  
 (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma), cáncer de colon y  
 10 recto, cáncer colorrectal; y cáncer de recto; donde dicho cáncer del tracto genitourinario se selecciona del grupo que  
 consiste en: cáncer de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma), cáncer de vejiga y uretral  
 (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), cáncer de próstata  
 (adenocarcinoma, sarcoma) y cáncer testicular (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma,  
 coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides,  
 15 lipoma); en donde dicho cáncer de hígado se selecciona del grupo que consiste en: hepatoma (carcinoma  
 hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma y pasajes  
 biliares; en donde dicho cáncer de hueso se selecciona del grupo que consiste en: sarcoma osteogénico  
 (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno  
 (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, condroma del tumor de células gigantes malignas,  
 20 osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condromablastoma benigno, condroblastoma, condromixofibroma,  
 osteoma osteoide y tumores de células gigantes; en donde dicho cáncer del sistema nervioso se selecciona del  
 grupo que consiste en: cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), cáncer  
 meningeal (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer cerebral (astrocitoma, meduloblastoma, glioma,  
 ependinoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma,  
 tumores congénitos), cáncer de la médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma; donde dicho  
 25 cáncer ginecológico/femenino se selecciona del grupo que consiste en: cáncer uterino (carcinoma endometrial),  
 cáncer cervical (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), cáncer ovárico (carcinoma ovárico  
 [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células  
 granulosa y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), cáncer de vulva  
 (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), cáncer  
 vaginal (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma de botryoid (rabdomyosarcoma  
 30 embrionario), cáncer de las trompas de Falopio (carcinoma) y cáncer de mama, en donde dicho cáncer de piel se  
 selecciona del grupo que consiste en: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células  
 escamosas, sarcoma de Karposi, queratoacantoma, nevos displásicos, lipoma, angioma, y dermatofibroma, en  
 donde dicho cáncer de glándula tiroidea se selecciona del grupo que consiste en: un auto tiroideo papilar  
 35 carcinoma, carcinoma papilar de tiroidea; carcinoma medular de tiroidea, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A,  
 neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, cáncer de tiroidea medular familiar, feocromocitoma y paraganglioma; y en donde dicho  
 cáncer de glándula suprarrenal es neuroblastoma.

12. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,  
 40 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso según una cualquiera de las  
 reivindicaciones 5 a 10, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de  
 páncreas, cáncer gástrico o cáncer cerebral; o dicho cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de  
 pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal,  
 glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario; por ejemplo, dicho  
 45 cáncer es un cáncer de pulmón o páncreas.

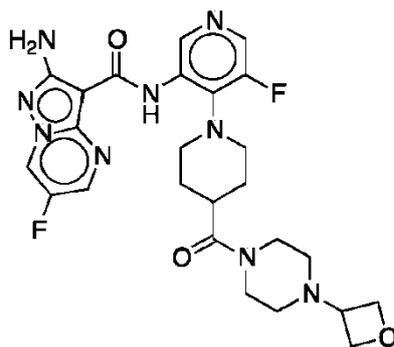
13. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,  
 o una composición farmacéutica según la reivindicación 4, para uso según la reivindicación 11, en donde el cáncer  
 es cáncer de pulmón y el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas, y el agente dañino para el  
 ADN es cisplatino y etopósido; o en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas, y el  
 50 agente dañino para el ADN es gemcitabina y cisplatino, por ejemplo, en donde el cáncer de pulmón de células no  
 pequeñas es cáncer de pulmón o microcítico escamoso.

14. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,  
 o una composición farmacéutica según la reivindicación 4, para uso según las reivindicaciones 5 a 10, en donde el  
 55 cáncer es cáncer de mama y el agente de degradación de ADN es cisplatino; por ejemplo, en donde el cáncer es  
 cáncer de mama triple negativo.

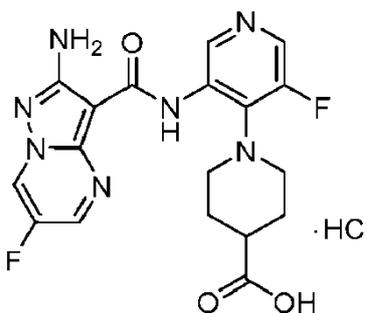
15. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,  
 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso según la reivindicación 7, en donde el  
 60 cáncer es cáncer de páncreas y el agente dañino para el ADN es gemcitabina.

16. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,  
 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para usar en el tratamiento de cáncer de  
 65 páncreas en combinación con un agente dañino para el ADN, seleccionado del grupo que consiste en gemcitabina,  
 radioterapia y gemcitabina y radioterapia juntas.

- 5 17. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso en aumentar la sensibilidad de las células de cáncer de páncreas a una terapia contra el cáncer seleccionada entre quimioterapia y radioterapia; por ejemplo, en donde a) la quimioterapia es gemcitabina; b) la terapia contra el cáncer es gemcitabina; c) la terapia contra el cáncer es radiación; o d) la terapia contra el cáncer es gemcitabina y radiación.
- 10 18. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en combinación con gemcitabina (100 nM) y/o radiación (6 Gy) para inhibir fosforilación de Chk1 (Ser 345) en una célula de cáncer de páncreas.
- 15 19. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en combinación con quimiorradiación para uso en la sensibilización de células de cáncer de páncreas a quimiorradiación; por ejemplo, en donde la quimiorradiación es gemcitabina y radiación.
- 20 20. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en combinación con radioterapia, para uso en radiosensibilizar células de cáncer de páncreas hipóxicas; o en combinación con quimioterapia, para uso en sensibilizar de células de cáncer de páncreas hipóxicas.
- 25 21. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en combinación con radioterapia y/o gemcitabina, para su uso en
- 30 a) interrumpir los puntos de control del ciclo celular inducidos por daños; o  
b) inhibir la reparación del daño del ADN mediante recombinación homóloga en una célula de cáncer de páncreas;
- por ejemplo, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un paciente o a una célula de cáncer de páncreas.
- 35 22. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica según la reivindicación 4, en combinación con uno o más de los siguientes agentes que dañan el ADN: cisplatino o carboplatino, etopósido. y radiación ionizante, para uso en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- 40 23. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso en
- a) promover la muerte celular en células cancerosas en un paciente;  
b) prevenir la reparación celular del daño del ADN en un paciente; o  
c) sensibilizar una célula a un agente dañino para el ADN en un paciente.
- 45 24. Un método *in vitro* o *ex vivo* para inhibir ATR en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, con dicha muestra biológica, por ejemplo, en donde dicha muestra biológica es una célula.
- 50 25. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-23, en donde dicho cáncer, célula cancerosa o la célula tiene un defecto en una proteína de reparación de escisión de base, en donde la proteína de reparación de escisión de bases es PART1 o PARP2.
- 55 26. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-23, en donde el uso comprende además administrar un agente adicional terapéutico que inhibe o modula una proteína de reparación de escisión de base, en donde la proteína de reparación de escisión de bases es PART1 o PARP2.
- 60 27. Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I-G-32:

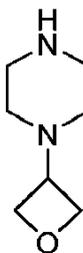
**I-G-32**

que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 30:

**30**

5

con un compuesto de fórmula 25:

**25**

10

bajo condiciones adecuadas para formar un enlace amida;

por ejemplo, en donde las condiciones adecuadas para formar el enlace amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 30 con el compuesto de fórmula 25 en presencia de un asociado de acoplamiento de amida, un disolvente aprótico y una base;

15

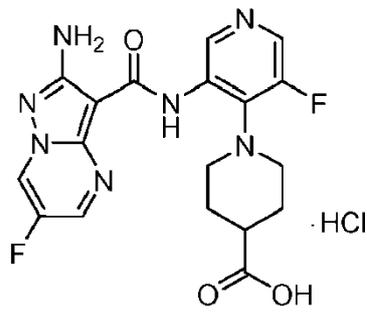
por ejemplo, en donde el disolvente aprótico es NMP, DMF o tetrahidrofurano;

20

por ejemplo, en donde la base es una amina alifática, opcionalmente en donde la base es DIPEA; y,

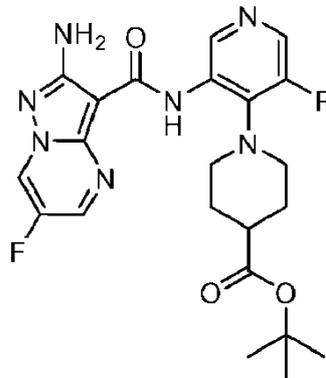
por ejemplo, en donde el asociado de acoplamiento de amida es TBTU o TCTU.

28. El proceso de la reivindicación 27, que comprende además la etapa de preparar el compuesto de fórmula 30:



**30**

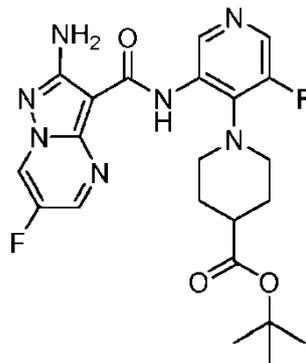
haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 28:



**28**

5

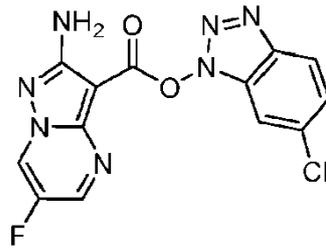
en condiciones de desprotección adecuadas para formar el ácido carboxílico; por ejemplo, que comprende adicionalmente la etapa de preparar un compuesto de fórmula 28:



**28**

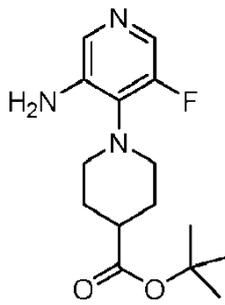
10

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 6a\*:



**6a\***

con un compuesto de fórmula 27:



**27**

5

bajo condiciones adecuadas para formar un enlace amida.

10

29. El procedimiento de la reivindicación 28, en donde las condiciones de desprotección adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 28 con un ácido en presencia de un disolvente; por ejemplo,

en donde el ácido es HCl; y, por ejemplo,

15

en donde el disolvente es 1,4-dioxano.

30. El procedimiento de la reivindicación 28, en donde las condiciones adecuadas para formar el enlace amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6a\* con el compuesto de fórmula 27 en un disolvente aprótico bajo calor; por ejemplo,

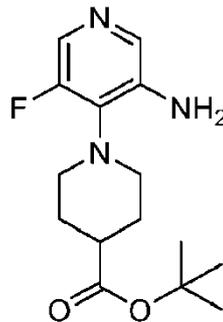
20

en donde el disolvente aprótico es NMP, piridina o DMF; y, por ejemplo,

en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de al menos 80°C.

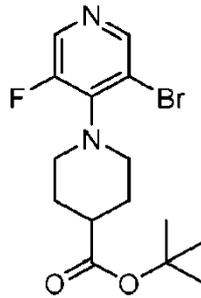
25

31. Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula 27:



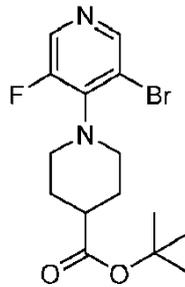
**27**

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 26:



**26**

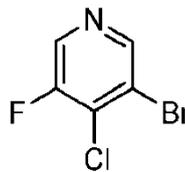
5 bajo condiciones adecuadas para formar una amina; opcionalmente, en donde el proceso comprende además la etapa de preparar un compuesto de fórmula 26:



**26**

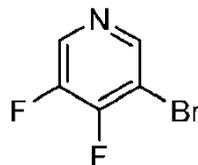
10 por

1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 18:



**18**

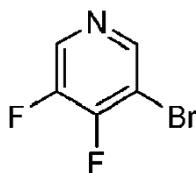
15 en condiciones de intercambio de halógeno adecuadas para generar el compuesto de fórmula 32



**32**

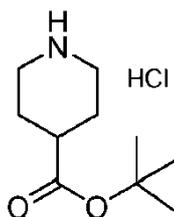
y

20 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 32:



**32**

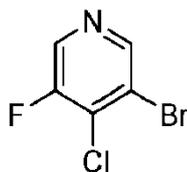
con un compuesto de fórmula 22:



**22**

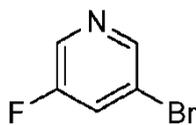
5 en condiciones de desplazamiento adecuadas;

opcionalmente, que comprende adicionalmente la etapa de preparar un compuesto de fórmula 18:



**18**

10 haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 31:



**31**

en condiciones de halogenación adecuadas.