

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 394**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 275/24</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4166</b>	(2006.01)	<b>C07D 317/58</b>	(2006.01)
<b>C07C 307/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/42</b>	(2006.01)		
<b>C07C 335/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/535</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/40</b>	(2006.01)	<b>C07D 285/135</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/72</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/17</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/73</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/74</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4706</b>	(2006.01)	<b>C07D 309/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 309/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2010 PCT/EP2010/070359**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2011 WO11076784**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10798084 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2516387**

54 Título: **Inhibidores de ciclofilinas para utilizar en la prevención y/o el tratamiento de patologías virales o infecciones**

30 Prioridad:

**21.12.2009 EP 09306294**

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

**30.05.2018**

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (20.0%)**  
**101, rue de Tolbiac**  
**75013 Paris, FR;**  
**UNIVERSITÉ MONTPELLIER 1 (20.0%);**  
**UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL VAL DE MARNE (20.0%);**  
**ASSISTANCE PUBLIQUE-HÔPITAUX DE PARIS (20.0%) y**  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (20.0%)**

72 Inventor/es:

**GUICHOU, JEAN-FRANÇOIS;**  
**COLLIANDRE, LIONEL;**  
**AHMED-BELKACEM, HAKIM y**  
**PAWLITSKY, JEAN-MICHEL**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

**ES 2 670 394 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de ciclofilinas para utilizar en la prevención y/o el tratamiento de patologías virales o infecciones

5 **[0001]** La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de ciclofilinas, así como usos de los mismos.

**[0002]** Las ciclofilinas (o Cyp) son miembros de la clase de inmunofilina de proteínas, que comprenden, en particular, ciclofilina A (CypA), ciclofilina B (CypB) y ciclofilina D (CypD). Estas proteínas celulares ubicuas poseen actividades de cis-trans prolil isomerasa (PPIasa) (Fischer, G., H. Bang, y C. Mech. 1984. Determination of enzymatic catalysis for the cis-trans-isomerization of peptide binding in proline-containing peptides. Biomed Biochim Acta 43: 1101-1111) y se supone que están implicadas en el plegamiento de proteínas y funcionan como chaperones en el transporte intracelular (Snyder, S.H., y D.M. Sabatini 1995. Immunophilins and the nervous system. Nat Med. 1: 32-37). Las ciclofilinas también son conocidas por ser moléculas receptoras intracelulares para ciclosporinas (Handschumacher, R.E., M.W. Harding, J. Rice, R.J. Drugge, y D.W. Speicher 1984. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. Science 226: 544-546), una clase de undecapéptidos cíclicos producidos por *Trichoderma polysporum* (Dreyfuss, M., E. Harri, H. Hoffmann, H. Kobel, W. Pache, y H. Tschertter. 1976. Cyclosporin A y C. New metabolites from *Trichoderma polysporum*. Eur J. Appl Microbiol. 3: 125-133). La unión de las ciclosporinas a ciclofilinas conduce al bloqueo de la actividad de isomerasa.

20 **[0003]** Estos ciclofilinas se conocen como dianas de fármacos para un conjunto de enfermedades que incluyen la infección por VIH (J. Luban et al, Cell, 1993, 73, 1067-1078; Daelemans et al, Antiviral Res 24 Oct 2009), malaria (Bell et al., Int J Parasitol 2005) y la isquemia (Yang Y, Moir E, Kontopidis G, Taylor P, Wear MA, Malone K, Dunsmore CJ, Page AP, Turner NJ, Walkinshaw MD. Biochem Biophys Res Commun. 30 Nov 2007; 363 (4): 1013-9).

25 **[0004]** Entre los inhibidores de la ciclofilina conocidos, pueden mencionarse la [D-MeAla]<sup>3</sup>-[EtVal]<sup>4</sup>-ciclosporina (también conocida como Debio 025 - Debiopharm), así como NIM811 ([Melle]<sup>4</sup>-ciclosporina - Novartis). El compuesto Debio 025 es un undecapéptido cíclico y está, en particular, descrito por Wenger et al. en el documento WO 00/01715 (número de registro CAS 254435-95-5). El compuesto NIM811 es un undecapéptido cíclico y está, en particular, descrito por Ko et al. en el documento EP 0 484 281.

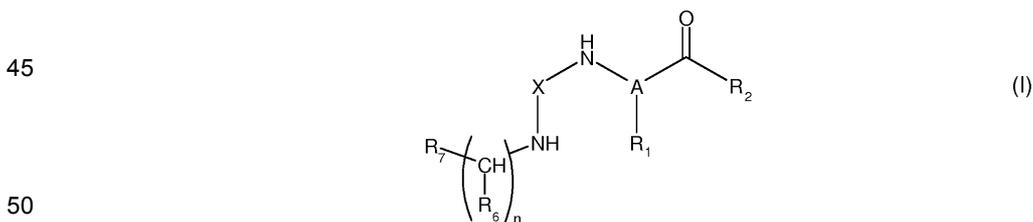
**[0005]** Estos inhibidores conocidos son moléculas con un peso molecular alto.

35 **[0006]** El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de las ciclofilinas, tales como ciclofilinas humanas A, B, y D, que tienen un perfil farmacológico mejorado.

**[0007]** El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de ciclofilinas que tienen un peso molecular bajo y que son adecuadas para la administración oral.

40 **[0008]** Otro objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores de ciclofilinas que tienen una actividad de inhibición selectiva para cada ciclofilina.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



en la que:

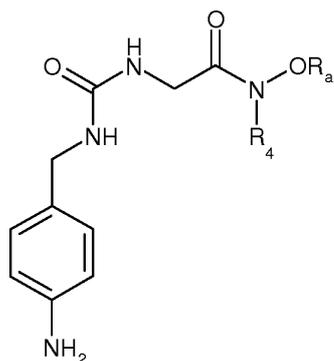
- 55
- n es 0, 1 o 2;
  - A es CH, o A es C y forma, junto con R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y CO, un grupo heterociclilo que comprende de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido;
  - X es CO, o CS,
  - R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en: H, grupos alquilo, y grupos aralquilo, estando dichos grupos alquilo o aralquilo posiblemente sustituidos,
  - R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> u OR<sub>5</sub>, en el que:
    - 60 • R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de: H, OR<sub>a</sub>, grupos alquilo, grupos aralquilo, y grupos arilo, eligiendo R<sub>a</sub> del grupo que consiste en: H, grupos alquilo, grupos arilo, y grupos aralquilo; en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que llevan, un grupo heterociclilo que comprende de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido,
    - 65 • R<sub>5</sub> se selecciona entre: grupos alquilo, grupos arilo, y grupos aralquilo,

en el que  $R_5$  puede formar, junto con el átomo de oxígeno que lleva, un grupo heterociclilo de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido,

-  $R_6$  es H o un grupo alquilo, o puede formar junto con  $R_2$  un grupo heterociclilo de 20 a 30 átomos de carbono, o puede formar junto con  $R_1$  un grupo heterociclilo de 10 a 30 átomos,

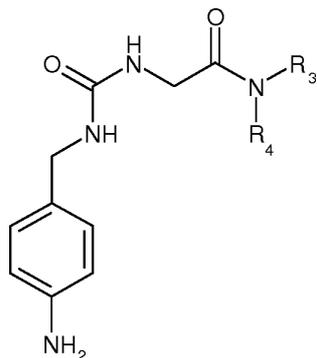
-  $R_7$  se selecciona entre el grupo que consiste en: grupos arilo, grupos heteroarilo, - NHPPh, grupos heterociclilo, y grupos alquilo; en el que cuando  $R_7$  es arilo, heteroarilo o heterociclilo, está sustituido con al menos un grupo  $NH_2$ , o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros,

para su uso en la prevención y/o el tratamiento de patologías virales o infecciones, en los que dicho compuesto tiene la fórmula (III):



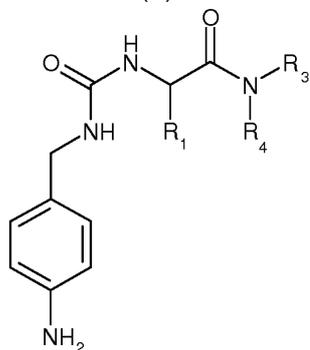
(III)

en la que  $R_4$  y  $R_a$  son como se han definido anteriormente, o dicho compuesto tiene la fórmula (IV):



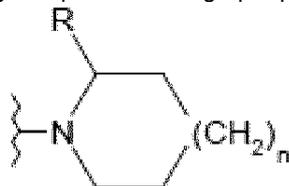
(IV)

en la que  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente, o dicho compuesto tiene la fórmula (V):



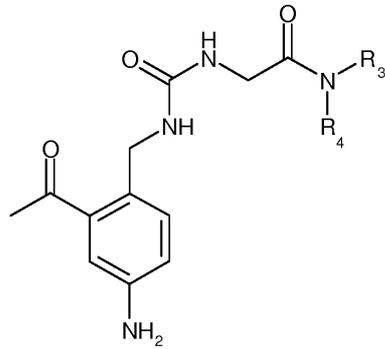
(V)

en la que  $R_1$  es como se ha definido anteriormente, y  $R_3$  y  $R_4$  forman junto con el átomo de nitrógeno que llevan un grupo que tiene la fórmula:



en la que n es 0, 1 o 2, y R es H o arilo, opcionalmente sustituido, o dicho compuesto tiene la fórmula (VI):

5



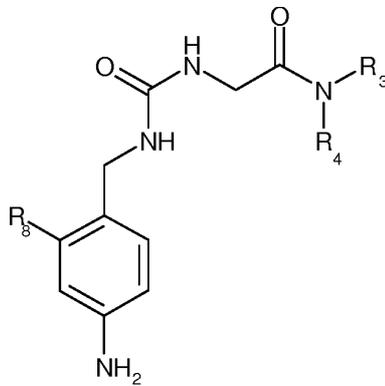
(VI)

10

15

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente, o dicho compuesto tiene la fórmula (VII):

20



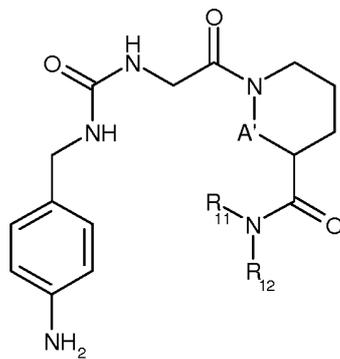
(VII)

25

30

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente, y R<sub>8</sub> es un grupo heteroarilo, o dicho compuesto tiene la fórmula (VIII):

35



(VIII)

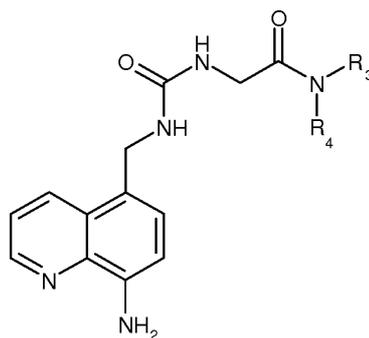
40

45

50

en la que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo que consiste en: H, alquilo, alcoxi, arilo, y aralquilo, y A' es CH<sub>2</sub> o NH, o dicho compuesto tiene la fórmula (IX):

55



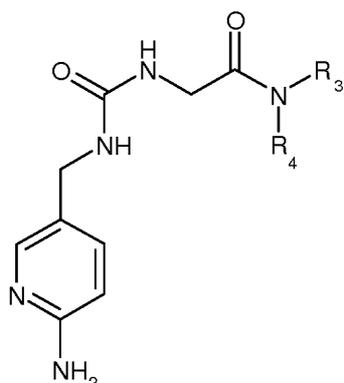
(IX)

60

65

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente, o dicho compuesto tiene la fórmula (X):

5



(X)

10

15

20 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente, en la que

los sustituyentes en un grupo alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo en cualquier átomo de dicho grupo se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, SO<sub>3</sub>H, sulfato, fosfato, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, metilendioxi, etilendioxi, carboxilo, oxo, tioxi, imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)<sub>n</sub> alquilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> arilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> heteroarilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> heterociclilo, en el que n es 0-2, amina, éster, amida, sulfonamida, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y cicloalquilo no sustituido,

25

y en la que

- arilo se refiere a un sistema anular de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente,

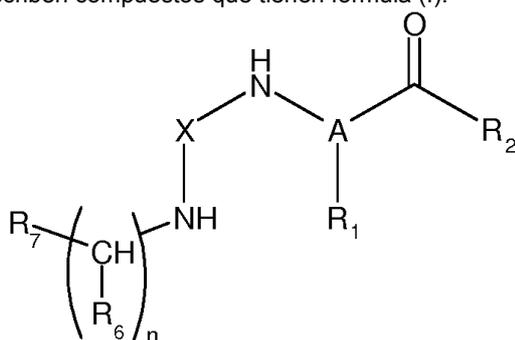
30

- heterociclilo se refiere a un sistema anular no aromático monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S, en el que cualquier átomo de anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente,

35

- heteroarilo se refiere a un sistema anular aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente.

40 [0009] Se describen compuestos que tienen fórmula (I):



(I)

45

50

55 en la que:

- n es 0, 1, 2 o 3;

- A es CH o N, o A es C y forma, junto con R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y CO, un grupo heterociclilo que comprende de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido;

- X es CO, SO<sub>2</sub> o CS,

60

- R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en: H, grupos alquilo, y grupos aralquilo, estando dichos grupos alquilo o aralquilo posiblemente sustituidos,

- R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> u OR<sub>5</sub>, en el que:

- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de: H, OR<sub>a</sub>, grupos alquilo, grupos aralquilo, y grupos arilo, eligiendo R<sub>a</sub> del grupo que consiste en: H, grupos alquilo, grupos arilo, y grupos aralquilo;

65

en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que llevan, un grupo heterociclilo que comprende de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido,

- R<sub>5</sub> se selecciona entre: grupos alquilo, grupos arilo, y grupos aralquilo, en el que R<sub>5</sub> puede formar, junto con el átomo de oxígeno que lleva, un grupo heterociclilo de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido,

- R<sub>6</sub> es H o un grupo alquilo, o puede formar junto con R<sub>2</sub> un grupo heterociclilo de 20 a 30 átomos de carbono, preferiblemente de 25 a 30 átomos, o puede formar junto con R<sub>1</sub> un grupo heterociclilo de 10 a 30 átomos,

- R<sub>7</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en: grupos arilo, grupos heteroarilo, -NHPH, grupos heterociclilo, y grupos alquilo; en el que cuando R<sub>7</sub> es arilo, heteroarilo o heterociclilo, está sustituido con al menos un grupo NH<sub>2</sub>, en los que, cuando A es N, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar, junto con A y CO, un grupo heterociclilo que comprende de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido,

o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros,

para su uso en la prevención y/o el tratamiento de patologías virales o infecciones.

**[0010]** El término "alquilo" (o "Alq") significa un grupo hidrocarburo alifático saturado o insaturado que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Se describe que el alquilo puede estar sustituido con uno o más "sustituyentes de grupo alquilo", que pueden ser iguales o diferentes, e incluyen, por ejemplo, halo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, aroilamino, carboxi.

**[0011]** El término "halo" (o "Hal") se refiere a los átomos del grupo 17 de la tabla periódica (halógenos) e incluye, en particular, átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

**[0012]** Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo es reemplazado por un grupo arilo (posiblemente sustituido). Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo y 9-fluorenilo.

**[0013]** El término "cicloalquilo" tal como se emplea en el presente documento incluye grupos hidrocarburo saturados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo y adamantilo.

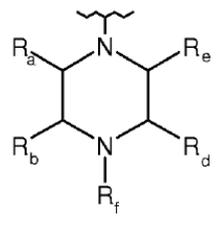
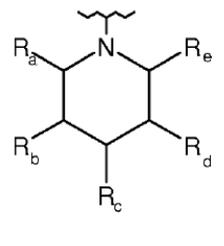
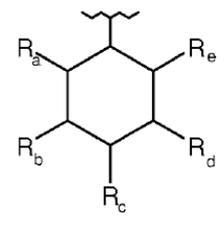
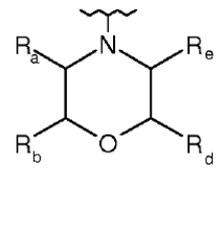
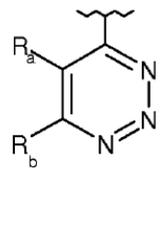
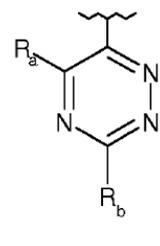
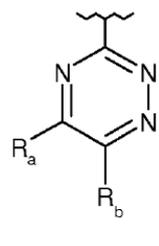
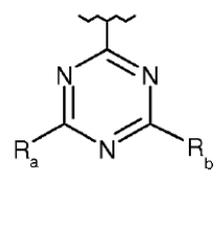
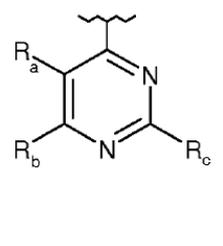
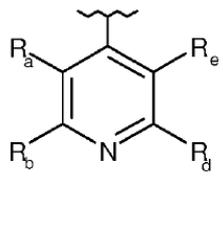
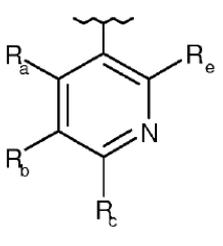
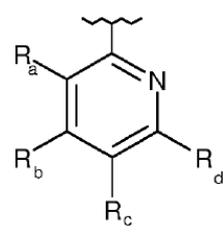
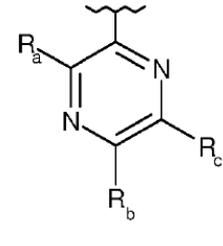
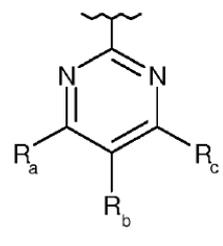
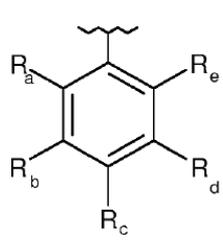
**[0014]** El término "arilo" se refiere a un sistema anular de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, y antraceno.

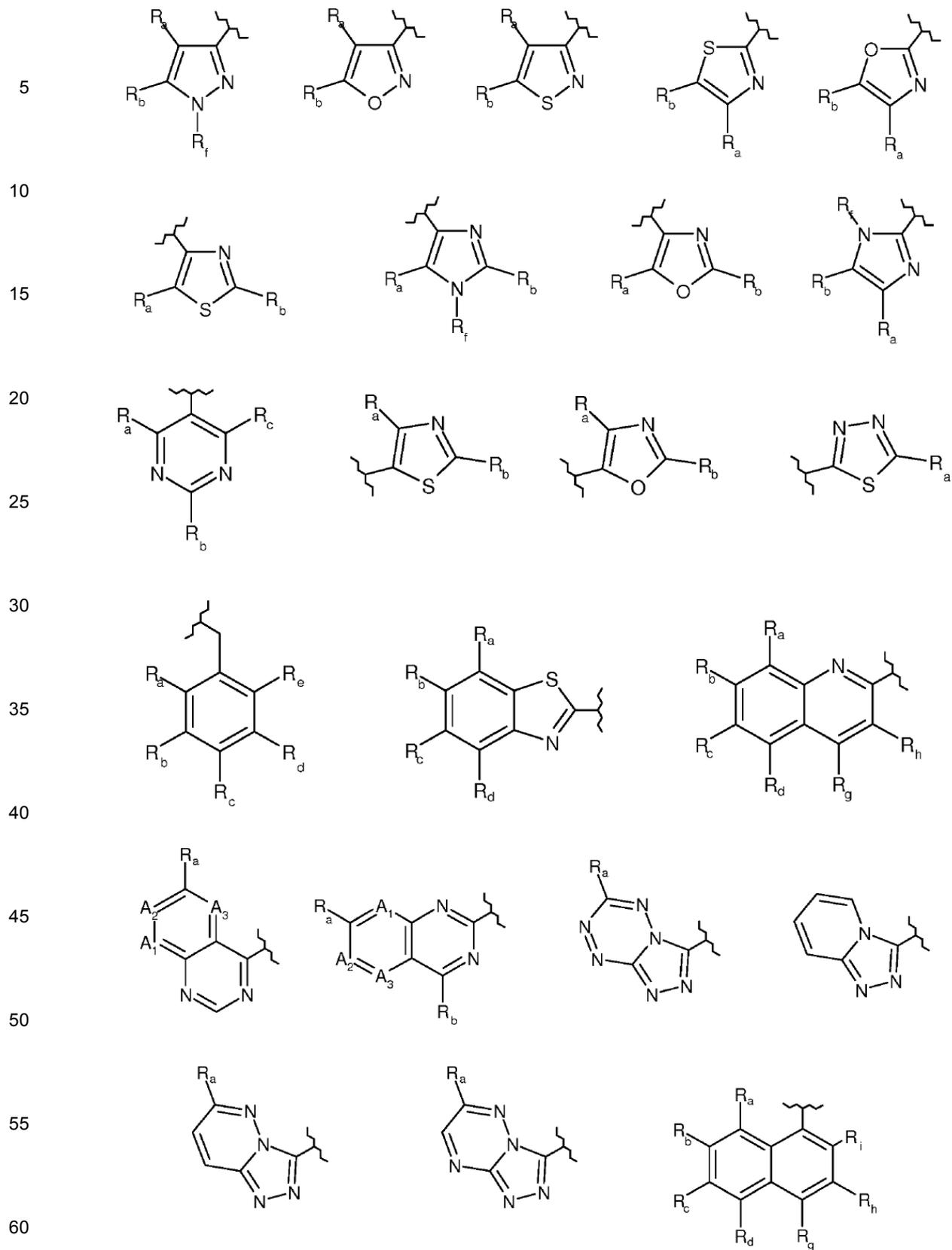
**[0015]** El término "heterociclilo" se refiere a un sistema anular no aromático monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico, o tricíclico, respectivamente), en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente.

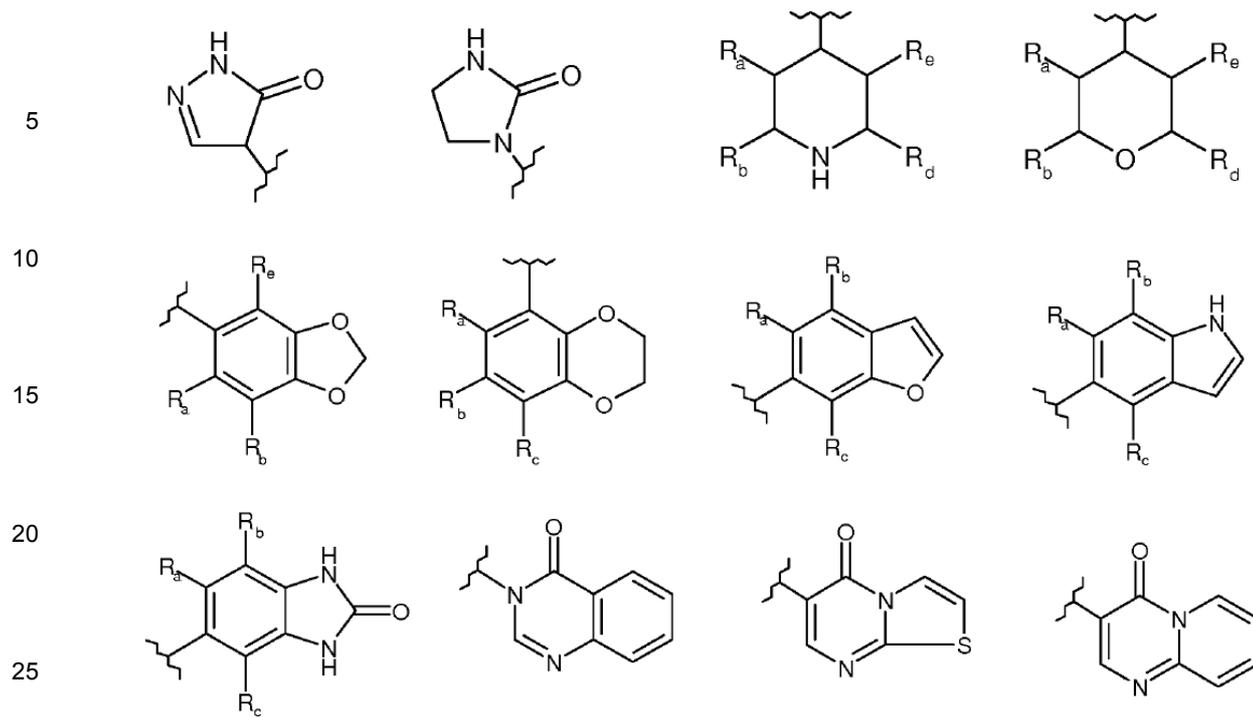
**[0016]** El término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos de N, O, o S si es monocíclico, bicíclico, o tricíclico, respectivamente), en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente.

**[0017]** Como grupos (hetero)arilo o (hetero)ciclilo, se pueden mencionar los siguientes:

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65







- un átomo de entre A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> que representa N, y los otros dos átomos entre A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> representan CH,  
 - siendo R<sub>f</sub> H o un grupo alquilo,  
 - eligiéndose R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub>, independientemente entre sí, en el grupo que consiste en los siguientes sustituyentes:

- H
- halógeno, tal como I, Br, Cl o F,
- grupo alquilo, estando dicho grupo alquilo posiblemente sustituido, en particular por uno o más sustituyentes elegidos en el grupo que consiste en los siguientes sustituyentes: grupos **guanidinilo**, halógeno, alquenoilo o alquinilo, grupos arilo, grupos COR<sub>α</sub>, COOR<sub>α</sub>, SR<sub>α</sub>, OR<sub>α</sub> o NR<sub>α</sub>R<sub>β</sub>, representando R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub>, independientemente entre sí, H, un grupo alquilo o un grupo arilo,
- -CHO,
- -CN,
- -NO<sub>2</sub>,
- fenilo,
- (hetero)arilo o heterociclilo, posiblemente sustituido,
- -SR<sub>α</sub>, OR<sub>α</sub>, -NP<sub>α</sub>R<sub>β</sub>, -CONR<sub>α</sub>R<sub>β</sub> y -NHCOR<sub>α</sub>, siendo R<sub>α</sub> y R<sub>β</sub> tal como se han definido anteriormente.

**[0018]** El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

**[0019]** El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo en cualquier átomo de dicho grupo. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, SO<sub>3</sub>H, sulfato, fosfato, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, metilendioxi, etilendioxi, carboxilo, oxo, tioxo, imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)<sub>n</sub> alquilo (en el que n es 0-2), S(O)<sub>n</sub> arilo (en el que n es 0-2), S(O)<sub>n</sub> heteroarilo (en el que n es 0-2), S(O)<sub>n</sub> heterociclilo (en el que n es 0-2), aminas (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos), arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y cicloalquilo no sustituido.

**[0020]** Los sustituyentes preferidos en los grupos arilo o heteroarilo son amino, amina, alcoxi, halo, perfluoroalquilo, tal como CF<sub>3</sub>, heterociclilo, amida y éster.

**[0021]** El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente por sustituyentes.

**[0022]** El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando está unido a carbono, un N-óxido cuando está unido al nitrógeno, y un sulfóxido o sulfona cuando está unido a azufre.

5 **[0023]** El término "alqueno" como se emplea en el presente documento incluye grupos parcialmente insaturados, no aromáticos, de hidrocarburo que tienen de 2 a 12 carbonos, preferiblemente de 2 a 6 carbonos.

10 **[0024]** El término "alquino" tal como se emplea en este documento incluye grupos insaturados, no aromáticos, de hidrocarburo que tienen de 2 a 12 carbonos, preferiblemente de 2 a 6 carbonos, y que comprende al menos un enlace triple.

15 **[0025]** Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por separación de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se pretenden incluir todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de un compuesto se pretende, a menos que la estereoquímica o la forma isomérica se indique específicamente.

20 **[0026]** El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la invención y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos, mientras que las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables véase Berge, et al. ((1977) J. Pharm. Sci., vol. 66, 1). La expresión "sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas" se refiere a sales no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Por ejemplo, las sales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, fumárico, metanosulfónico y toluenosulfónico y similares.

35 **[0027]** Los compuestos de la invención son inhibidores de ciclofilinas A, B y D.

40 **[0028]** Las ciclofilinas son conocidos como dianas de fármacos eficaces en muchas enfermedades, incluyendo cáncer (Iwona Ciechomska et al, Int J Cancer, 2005, 117, 59-67; Michael D Schneider, Sci STKE, 2005, PE26; y Alexis Schubert y Stefan Grimm, Cancer Res, 2004, 64, 85-93), las enfermedades causadas por flavivirus (dengue, fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental) (Antimicrob Agents Chemother 2009 Aug; 53 (8): 3226-35. Epub 2009 18 de mayo), alopecia (Iwabuchi et al, Journal of Dermatological Science 1995, 9, 64-69), enfermedades neurodegenerativas (Waldmeier et al, Curr Med Chem, 2003, 10, 1485-1506; P.G. Sullivan y M.B. Thompson y S.W. Scheff, Exp Neurol, 1999, 160, 226-234; y Heng Du et al, Neurobiol Aging, 2009) o la hepatitis C (Robert Flisiak y Jean-Maurice Dumont y Raf Crabbé, Expert Opin Investig Drugs, 2007, 16, 1345-1354; Robert Flisiak et al, Hepatology, 2008, 47, 817-826).

45 **[0029]** En particular, la ciclofilina A es conocida por ser una diana de fármaco eficaz en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Howard et al, Cancer Res 2005, 65 (19), 8853-60; y Campa et al, Cancer research 2003, 63, 1652-1656). Immunophilins

50 **[0030]** Como patologías virales o infecciones, se pueden citar dengue, cáncer (en particular cáncer de mama, cánceres de pulmón, cánceres pancreáticos, HCC (carcinoma hepatocelular) y carcinoma oral de células escamosas), infecciones por VIH, enfermedades neurodegenerativas o hepatitis C. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar para la prevención y/o el tratamiento de la alopecia, así como la malaria, la fiebre amarilla o el virus del Nilo Occidental.

55 **[0031]** En el contexto de la invención, el término "tratar" o "tratamiento", como se usa en este documento, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección.

60 **[0032]** El término "enfermedad neurodegenerativa" se utiliza en toda la memoria descriptiva para identificar una enfermedad que es causada por daños en el sistema nervioso central y puede ser identificada por la muerte neuronal. Además, el término "enfermedad neurodegenerativa" como se usa en el presente documento describe "enfermedades neurodegenerativas" que están asociadas con la abrogación y apoptosis del ciclo celular mediadas por p-53. Las enfermedades neurodegenerativas de ejemplo incluyen demencia asociada al VIH, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Pick.

65

**[0033]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad neurodegenerativa" se tomará en el sentido de una enfermedad que se caracteriza por la muerte celular neuronal. La muerte celular neuronal observada en una enfermedad neurodegenerativa está a menudo precedida por una disfunción neuronal, a veces durante varios años. Por consiguiente, el término "enfermedad neurodegenerativa" incluye una enfermedad o trastorno que se caracteriza por una disfunción neuronal y finalmente muerte celular neuronal. A menudo las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan también por el aumento de gliosis (por ejemplo, astrocitosis o microgliosis) en la región o regiones de la muerte neuronal. Los sucesos celulares observados en una enfermedad neurodegenerativa a menudo se manifiesta como un cambio de comportamiento (por ejemplo, el deterioro del pensamiento y/o la memoria) y/o un cambio de movimiento (por ejemplo, temblor, ataxia, cambio postural y/o rigidez). Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, FTLT, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia (por ejemplo, ataxia espinocerebelosa o ataxia de Friedreich), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una enfermedad de poliglutamina (por ejemplo, enfermedad de Huntington o atrofia muscular espino-bulbar), enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de torsión idiopática, enfermedad de cuerpos de Lewy, atrofia sistémica múltiple, síndrome neuroantocitosis, atrofia olivopontocerebelar, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, parálisis supranuclear progresiva, siringomielia, tortícolis, atrofia muscular espinal o una enfermedad de repetición de trinucleótidos (por ejemplo, síndrome X frágil).

**[0034]** Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de tumores, tales como restenosis coronaria y enfermedades neoplásicas, particularmente carcinoma de colon, carcinoma de la poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, carcinoma de próstata, melanoma, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), carcinoma hepatocelular, neuroblastoma, carcinoma del intestino, carcinoma del recto, carcinoma de colon, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivares, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de corpus uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma pancreático, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma urinario, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma de leucemia de células T adultas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de vejiga biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma corioidea, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

**[0035]** Aunque es posible para los compuestos de la invención que tienen la fórmula (I) que sean administrados solo, es preferible presentarlos como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas, tanto para uso veterinario como para uso humano, útiles de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un compuesto que tiene la fórmula (I), como se ha definido anteriormente, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

**[0036]** En ciertas realizaciones preferidas, los principios activos necesarios en terapia de combinación pueden combinarse en una única composición farmacéutica para la administración simultánea.

**[0037]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" y variaciones gramaticales del mismo, cuando se refieren a composiciones, portadores, diluyentes y reactivos, se usan indistintamente y representa que los materiales son capaces de administración a o en un mamífero sin la producción de efectos fisiológicos indeseables, tales como náuseas, mareos, malestar gástrico y similares.

**[0038]** La preparación de una composición farmacológica que contiene principios activos disueltos o dispersos en la misma se entiende bien en la técnica y no necesita limitarse basándose en formulación. Típicamente, tales composiciones se preparan como inyectables, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones; sin embargo, también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para solución, o suspensiones, en líquido antes de su uso. La preparación también se puede emulsionar. En particular, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma de dosificación sólida, por ejemplo cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos.

**[0039]** La elección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan generalmente de acuerdo con las propiedades de solubilidad y químicas del compuesto activo, el modo particular de administración y las disposiciones que deben observarse en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, se pueden utilizar excipientes, tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. También se pueden utilizar diluyentes, tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de los mismos.

**[0040]** Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en una formulación adecuada a seres humanos y

animales por administración tópica o sistémica, incluyendo oral, rectal, nasal, bucal, ocular, sublingual, transdérmica, rectal, tópica, vaginal, parenteral (incluyendo subcutánea, intraarterial, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal y intraperitoneal. Se entenderá que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor.

5 [0041] Las formulaciones se pueden preparar en forma de dosificación unitaria por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Tales procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación uniforme e íntima del principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

10 [0042] La dosis diaria total de los compuestos de la invención administrada a un sujeto en dosis únicas o divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener tales cantidades de tales submúltiplos de las mismas tal como puede usarse para compensar la dosis diaria. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo y vía de administración, tasas de absorción y excreción, combinación con otros fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando.

15 [0043] Según una realización particular,  $R_6$  puede formar junto con  $R_1$  un grupo heterociclilo de 10 a 30 átomos. En tal realización, los compuestos de fórmula (I) contienen un ciclo intramolecular que se forma a partir de  $R_1$  y  $-CH(R_6)-NH-X-NH-A-$ .

20 [0044] De acuerdo con una realización particularmente preferida,  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en: grupos arilo, grupos heteroarilo,  $-NPh$ , grupos heterociclilo y grupos alquilo; en el que cuando  $R_7$  es arilo, heteroarilo o heterociclilo, que está sustituido con al menos un grupo  $NH_2$ .

25 [0045] De acuerdo con otra realización preferida,  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en: grupos arilo, grupos heteroarilo,  $-NPh$ , grupos heterociclilo y grupos alquilo; y está sustituido por al menos un grupo  $NH_2$ .

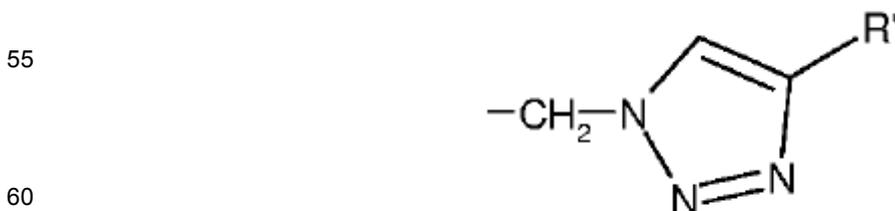
30 [0046] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I),  $R_1$  es un grupo alquilo sustituido por OH, en particular un grupo de fórmula  $-(CH_2)_p-OH$ , siendo p un número entero de 1 a 12 .

35 [0047] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I),  $R_3$  y  $R_4$  forman junto con el átomo de nitrógeno que llevan un grupo que tiene la siguiente fórmula:



50 en la que R es H o un sustituyente en particular seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, opcionalmente sustituido, arilo, opcionalmente sustituido, amino, hidroxilo y alcoxi.

[0048] Preferiblemente, R es un grupo arilo, opcionalmente sustituido. Más en particular, R es un grupo que tiene la fórmula:



65 en la que R' es un grupo alquilo opcionalmente sustituido con sustituyentes en particular elegidos entre: hidroxilo, arilo, alcoxi o grupos heterociclilo.

[0049] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I), R<sub>3</sub> es etilo y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en: -O-alquilarilo y alquil(hetero)arilo, siendo dicho alquil(hetero)arilo opcionalmente sustituido.

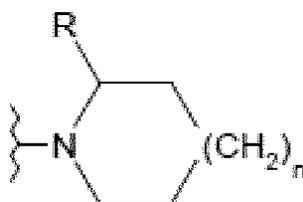
5 [0050] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I), R<sub>3</sub> es etilo y R<sub>4</sub> es un grupo bencilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, dicho grupo bencilo está sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos entre alcoxi, halógeno y alquilcarbonilo.

10 [0051] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I), R<sub>3</sub> es etilo y R<sub>4</sub> es -CH<sub>2</sub>-(hetero)arilo, y preferiblemente bencilo, opcionalmente sustituido. Preferiblemente, dicho grupo bencilo está sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos entre alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo, nitro, hidroxilo y éster de alquilo.

15 [0052] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I), R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno que llevan un grupo que tiene la fórmula:

15

20



25 en la que n es 0, 1 o 2, y R es H o arilo, opcionalmente sustituido, y preferiblemente, fenilo opcionalmente sustituido.

[0053] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I), R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en: grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterociclilo.

30 [0054] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I), R<sub>7</sub> es un grupo arilo, posiblemente sustituido. Preferiblemente, dichos sustituyentes son heterociclilo, amino, halo, amina, alcoxi, perfluoroalquilo, tal como CF<sub>3</sub> amida y éster.

35 [0055] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I), R<sub>7</sub> es un grupo arilo o heteroarilo, posiblemente sustituido. Preferiblemente, dichos sustituyentes son heterociclilo, amino, halo, amina, alcoxi, perfluoroalquilo, tal como CF<sub>3</sub>, amida y éster.

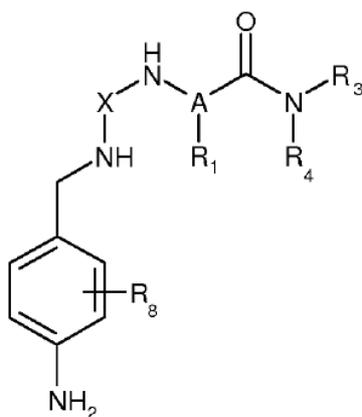
40 [0056] De acuerdo con una realización ventajosa, en la fórmula anterior (I), R<sub>7</sub> es un grupo heterociclilo, que comprende en particular de 5 a 10 átomos, y, posiblemente sustituido. Preferiblemente, dichos sustituyentes son alquilo, arilo y aralquilo.

40

[0057] Los compuestos que tienen la fórmula (II):

45

50



(II)

55

60

en la que:

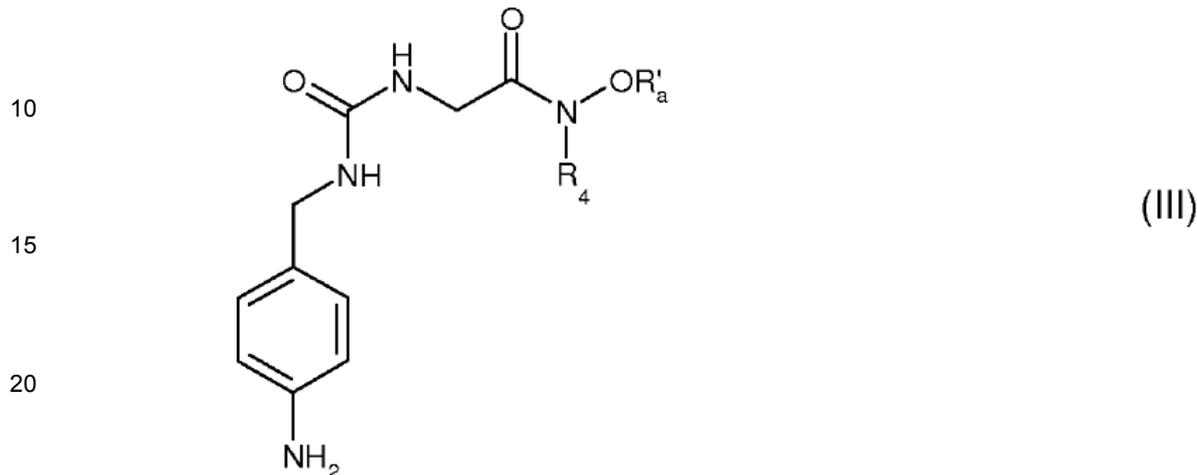
- X, A, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y

65 - R<sub>8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alcoxi, tioalcoxi (-S-alquilo), grupos acilo, en particular grupos alquilcarbonilo y grupos heteroarilo, en particular grupos furanilo, oxazolilo e isoxazolilo, y más particularmente grupos 2-furanilo, 5-oxazolilo y 3-isoxazolilo,

para el uso como se ha mencionado anteriormente.

[0058] En la fórmula (II),  $R_8$  puede también representar un grupo  $-\text{CH}_2\text{-NH-C(=NH)NH}_2$ .

5 [0059] La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (III):



en la que  $R_4$  y  $R'_a$  son como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), para el uso como se ha mencionado anteriormente.

[0060] De acuerdo con una realización ventajosa,  $R'_a$  es un grupo alquilo, posiblemente sustituido con al menos un sustituyente escogido del grupo que consiste en arilo, posiblemente sustituido, heteroarilo, COOR, siendo R un grupo alquilo o arilo, estando dicho grupo alquilo o arilo posiblemente sustituido.

[0061] Preferiblemente, en la fórmula (III), como se mencionó anteriormente,  $R_4$  es alquilo, y preferiblemente etilo.

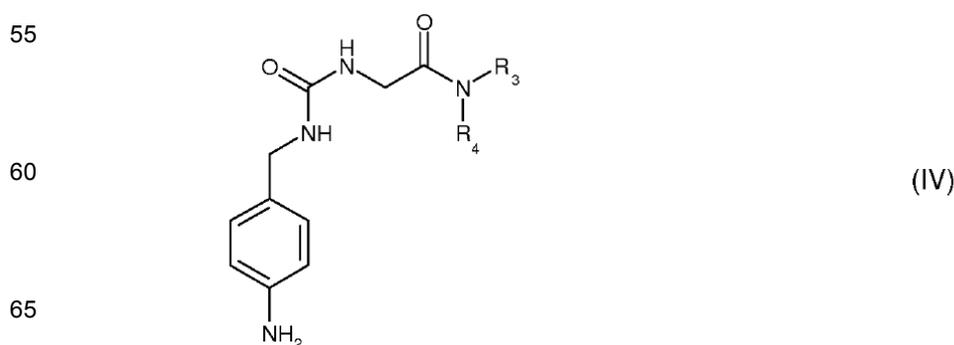
[0062] La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (III), en la que  $R'_a$  es  $(\text{CH}_2)_nR_9$ , siendo n 0, 1 o 2, y siendo  $R_9$  O-fenilo, fenilo o heteroarilo tal como piridinilo, en particular, 2-, 3- o 4-piridinilo, o 2-pirazinilo. Cuando  $R_9$  es fenilo, dicho grupo fenilo puede estar sustituido por al menos un sustituyente elegido preferiblemente del grupo que consiste en: Hal, alcoxi, tal como OMe,  $\text{NO}_2$ , OPh, alquilcarbonilo, tal como COMe, OBn, y COOAlq, tal como COOEt, para el uso como se ha mencionado anteriormente.

[0063] Preferiblemente, en la fórmula (III),  $R'_a$  es  $(\text{CH}_2)_n\text{COR}_{10}$ , en el que  $R_{10}$  es O-alquilo, O-fenilo, fenilo (posiblemente sustituido),  $\text{CH}_2\text{COOAlq}$ , tal como  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ .

[0064] Un grupo preferido de compuestos de la invención está constituido por compuestos que tienen la fórmula (III) como se mencionó anteriormente, en la que  $R_4$  es alquilo y  $R'_a$  es  $(\text{CH}_2)_nR_9$ , siendo  $R_9$  y n son como se han definido anteriormente.

[0065] Otro grupo preferido de compuestos de la invención está constituido por compuestos que tienen la fórmula (III) como se mencionó anteriormente, en la que  $R_4$  es alquilo y  $R'_a$  es  $(\text{CH}_2)_n\text{NCOR}_{10}$ , siendo  $R_{10}$  y n como se han definido anteriormente.

[0066] La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (IV):



en la que  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), siendo  $R_3$  preferiblemente un grupo alquilo, tal como etilo, y siendo  $R_4$  preferiblemente un grupo (hetero)arilo, para el uso como se ha mencionado anteriormente.

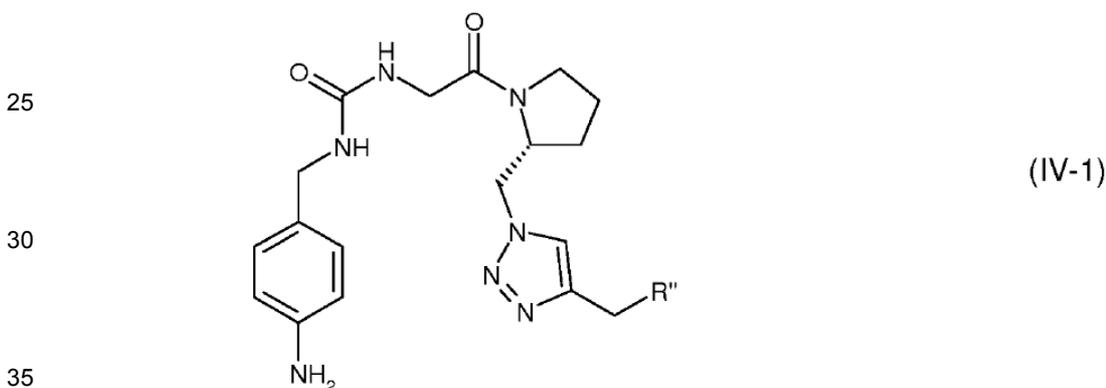
5 **[0067]** De acuerdo con una realización particular, en la fórmula (IV),  $R_4$  se selecciona entre los grupos que consisten en: fenilo, piridinilo, en particular, 2-piridinilo o 3-piridinilo, pirazinilo, en particular 2-pirazinilo, pirimidinilo, en particular 5-pirimidinilo, y piridazinilo.

10 **[0068]** Cuando  $R_4$  es fenilo, dicho grupo fenilo puede estar sustituido por al menos un sustituyente elegido preferiblemente del grupo que consiste en: alquilcarbonilo tal como COMe, y  $\text{CH}_2\text{COOAlq}$ , tal como  $\text{CH}_2\text{COOMe}$  y  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ .

15 **[0069]** Cuando  $R_4$  es piridinilo, dicho grupo piridinilo puede estar sustituido por al menos un sustituyente elegido preferiblemente de grupos alcoxi, tales como OMe.

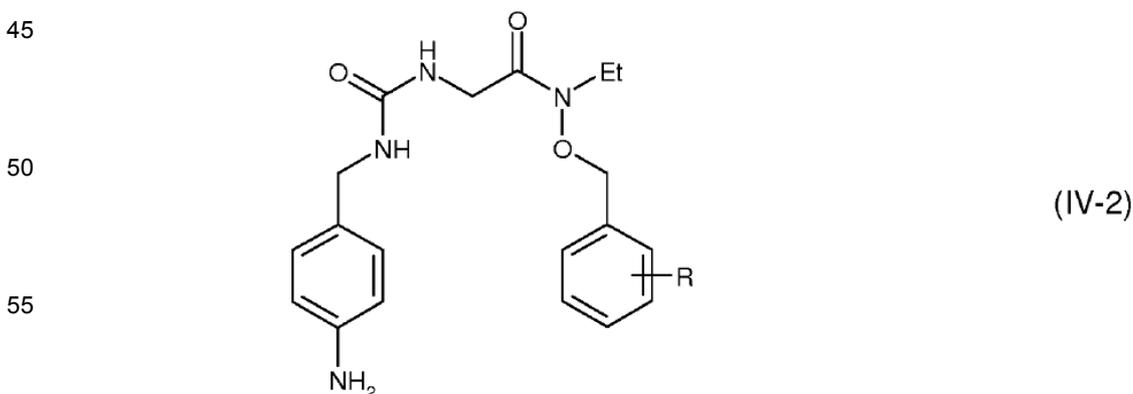
20 **[0070]** Cuando  $R_4$  es piridazinilo, dicho grupo piridazinilo puede estar sustituido por al menos un sustituyente elegido preferiblemente de -S-Alq, tal como  $\text{SCH}_3$ .

25 **[0071]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (IV-1):



40 en la que  $R''$  se selecciona entre OH, heterociclilo, opcionalmente sustituido, tal como N-fenil-piperazinilo, alcoxi, arilo, tal como fenilo, O-alquilarilo, tal como benciloxi, ariloxi, tal como fenoxi, para el uso como se ha mencionado anteriormente.

45 **[0072]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (IV-2):



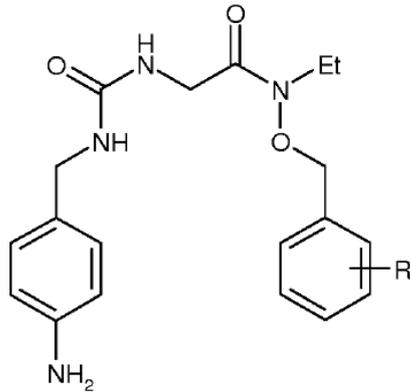
60 en la que R se selecciona entre halógeno, tal como Cl, alcoxi, tal como metoxi, y alquilcarbonilo tal como COMe, para el uso como se ha mencionado anteriormente.

65 **[0073]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (IV-2):

5

10

15



(IV-2)

20

en la que R se selecciona entre hidroxilo, halógeno, tal como F o Cl, alcoxi, tal como metoxi, alquilcarbonilo, tal como COMe, nitro, y éster de alquilo, tal como COOEt, para el uso como se ha mencionado anteriormente.

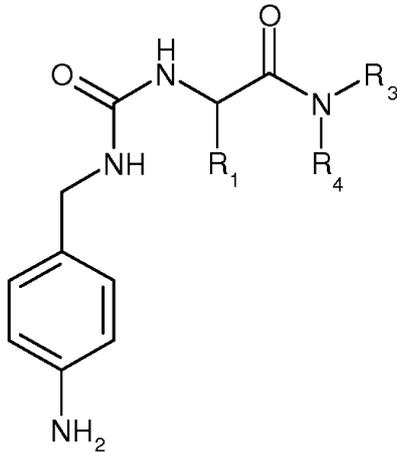
[0074] La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (V):

25

30

35

40

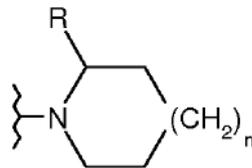


(V)

en la que R<sub>1</sub> es como se han definido anteriormente, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno que llevan un grupo que tiene la fórmula:

45

50



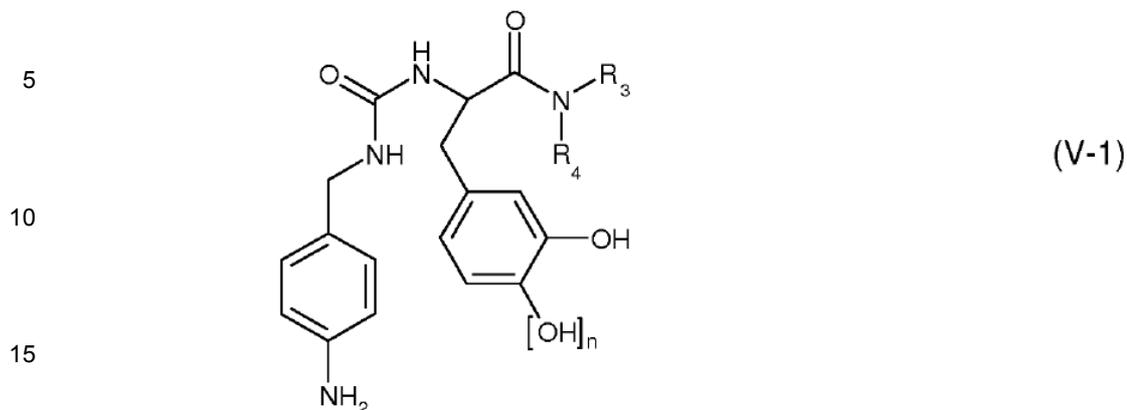
en la que n es 0, 1 o 2, y R es H o arilo, opcionalmente sustituido para el uso como se ha mencionado anteriormente.

55

[0075] Se describen compuestos que tienen la fórmula (V-1):

60

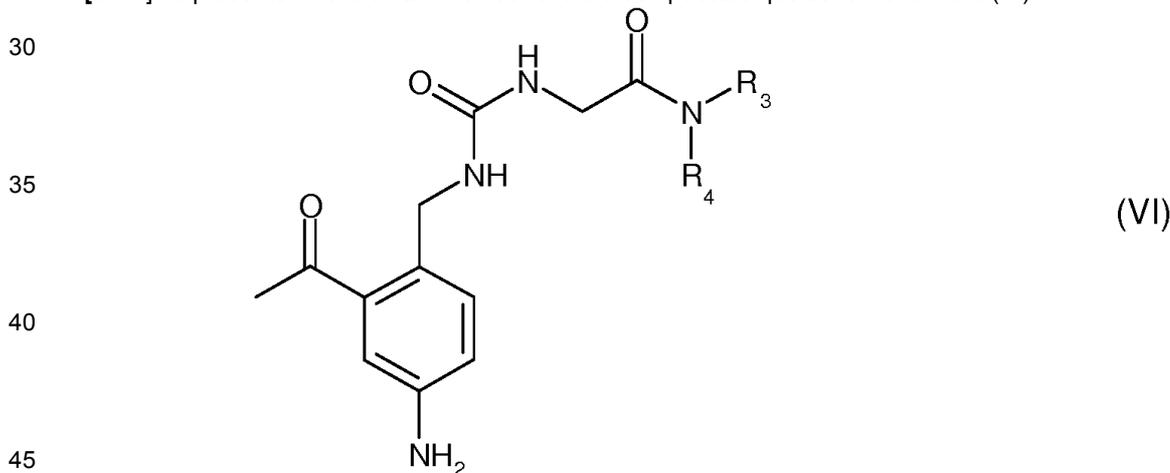
65



20 en las que  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y  $n$  es 0 o 1, para el uso como se ha mencionado anteriormente.

25 **[0076]** Se describen compuestos que tienen la fórmula (V) o (V-1) para el uso como se han mencionado anteriormente, en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman junto con el nitrógeno que llevan, un heterociclo, tal como un heterociclo de seis átomos que comprende al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente también otro átomo de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido, en particular por grupos COOAlq, y preferiblemente grupos COOEt.

30 **[0077]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (VI):



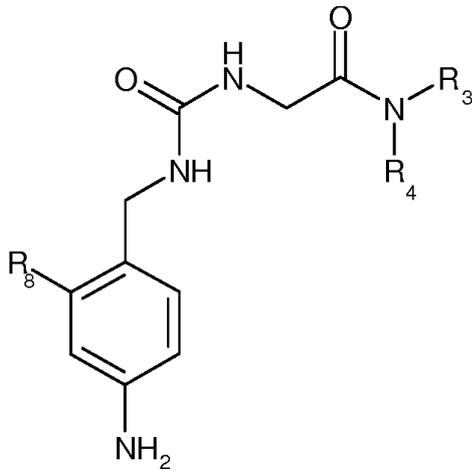
50 en la que  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), para el uso como se ha mencionado anteriormente.

55 **[0078]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (VI), en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman junto con el nitrógeno que llevan, un heterociclo, tal como un heterociclo de seis átomos que comprende al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente también otro átomo de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido, en particular por grupos COOAlq, y preferiblemente grupos COOEt.

60 **[0079]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (VI), en la que  $R_3$  es alquilo y  $R_4$  es fenilo o OBn.

65 **[0080]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (VII):

5



(VII)

10

15

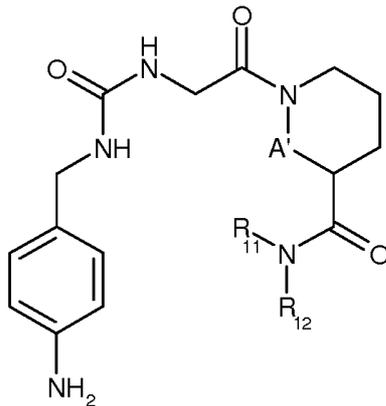
20

en la que  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente en la fórmula (I),  
y  $R_8$  es un grupo heteroarilo, en particular seleccionado entre: grupos furanilo, oxazolilo y isoxazolilo, siendo  $R_8$  más particularmente grupos 2-furanilo, 5-oxazolilo y 3-isoxazolilo, para el uso como se ha mencionado anteriormente.

25

**[0081]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (VIII):

30



(VIII)

35

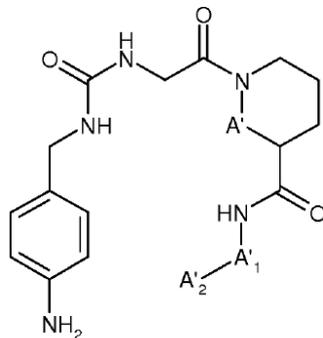
40

en la que  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo que consiste en: H, alquilo, alcoxi, arilo, y aralquilo,  
y  $A'$  es  $CH_2$  o  $NH$ , para el uso como se ha mencionado anteriormente.

45

**[0082]** Un grupo preferido de compuestos de la invención están constituidos por compuestos que tienen la siguiente fórmula (VIII-1):

50



(VIII-1)

55

60

en la que:

-  $A'$  es como se ha definido anteriormente en la fórmula (VIII),

-  $A'_1$  se selecciona del grupo que consiste en:  $(CH_2)_mCO$ ,  $(CH_2)_m$ , y  $O(CH_2)_m$ , siendo  $m$  un número entero que varía de 1 a 5, y

-  $A'_2$  se selecciona entre los grupos arilo y heteroarilo, y es en particular fenilo.

65

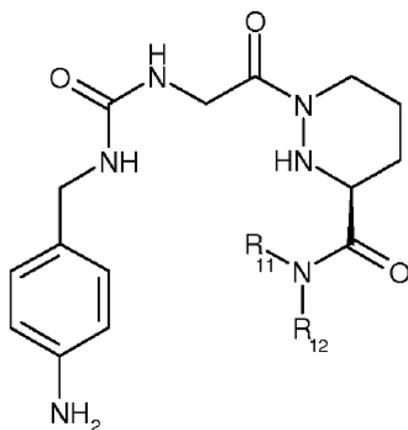
[0083] Un grupo preferido de compuestos de la invención están constituidos por compuestos que tienen la siguiente fórmula (VIII-2):

5

10

15

20



(VIII-2)

en la que  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo que consiste en: H, alquilo, alcoxi, arilo y aralquilo.

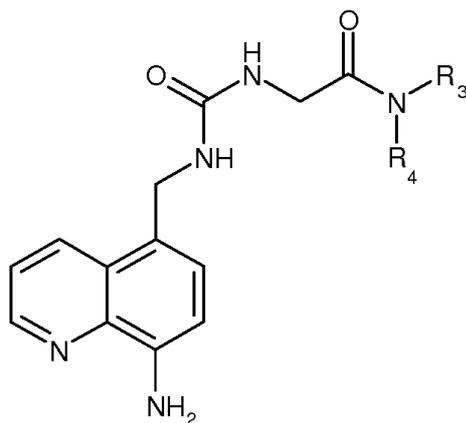
25

[0084] La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (IX):

30

35

40



(IX)

45

en la que  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), para el uso como se ha mencionado anteriormente.

50

[0085] Un grupo preferido de compuestos de la invención están constituidos por compuestos que tienen la fórmula anterior (IX), en la que  $R_3$  y  $R_4$  forman junto con el nitrógeno que llevan, un heterociclo, tal como un heterociclo de seis átomos que comprende al menos un átomo de nitrógeno, y opcionalmente también otro átomo de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno, estando dicho heterociclo posiblemente sustituido, en particular por COOAlq, preferiblemente por COOEt.

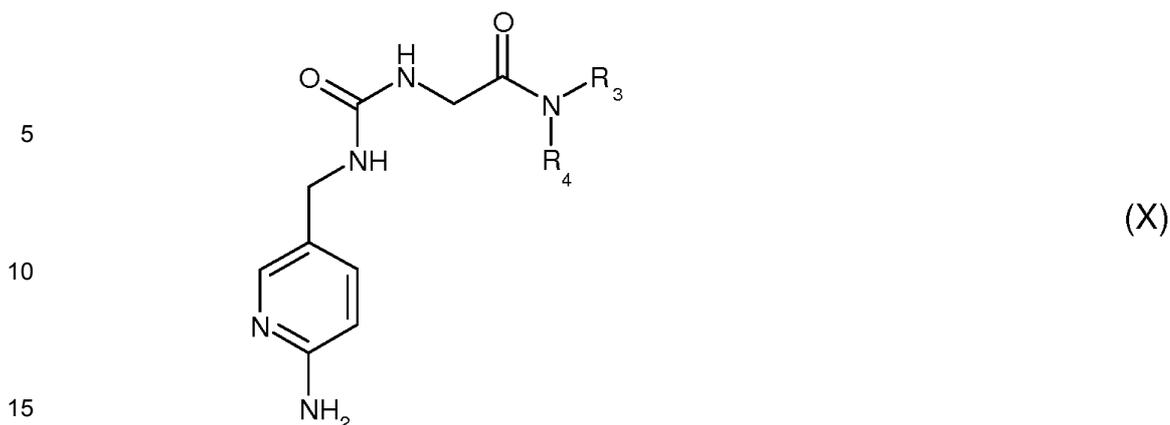
55

[0086] Otro grupo preferido de compuestos de la invención está constituido por compuestos que tienen la fórmula anterior (IX), en la que  $R_3$  es alquilo y  $R_4$  es fenilo o OBn.

60

[0087] La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (X):

65

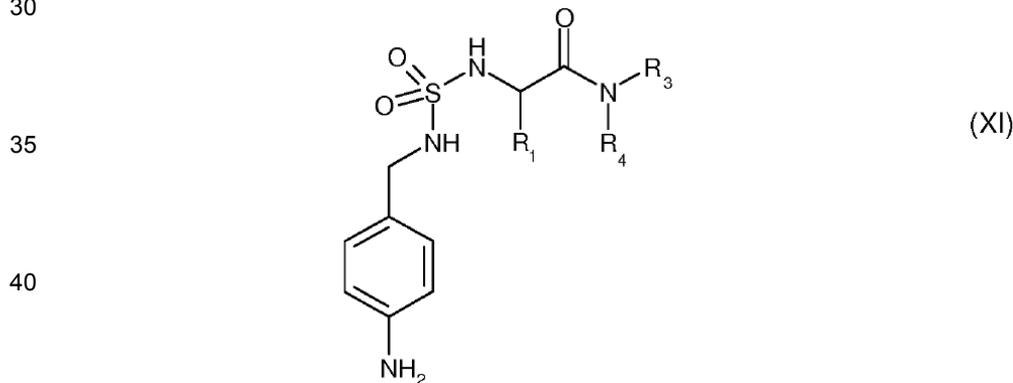


en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), para el uso como se ha definido anteriormente.

20 **[0088]** Un grupo preferido de compuestos de la invención están constituidos por compuestos que tienen la fórmula anterior (X), en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman junto con el nitrógeno que llevan, un heterociclo, tal como un heterociclo de seis átomos que comprende al menos un átomo de nitrógeno, y opcionalmente también otro átomo de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno, estando dicho heterociclo posiblemente sustituido, en particular por COOAlq, preferiblemente por COOEt.

25 **[0089]** Otro grupo preferido de compuestos de la invención está constituido por compuestos que tienen la fórmula anterior (X), en la que R<sub>3</sub> es alquilo y R<sub>4</sub> es fenilo o OBn.

30 **[0090]** Se describen compuestos se describe que tienen la fórmula (XI):



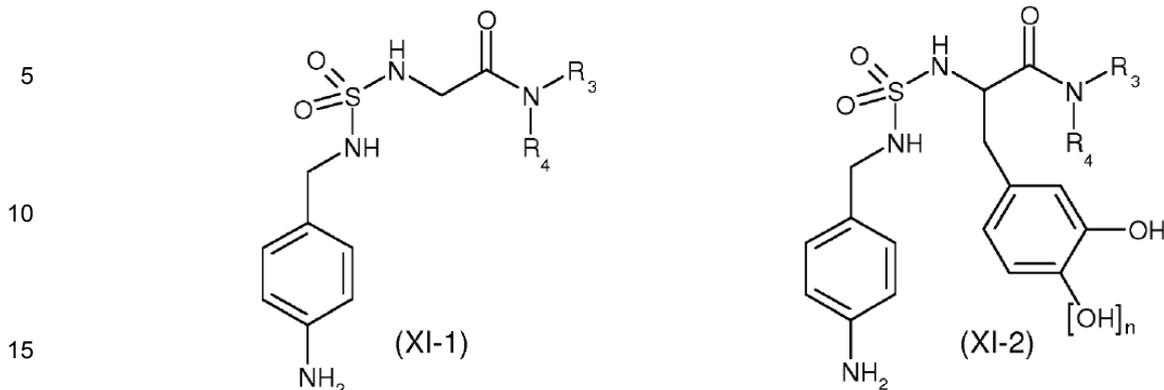
45 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), para el uso como se ha definido anteriormente.

50 **[0091]** Un grupo preferido de compuestos están constituidos por compuestos que tienen la fórmula (XI) en la que R<sub>1</sub> es H o



siendo n 0 o 1.

65 **[0092]** Se describen compuestos que tienen las fórmulas (XI-1) o (XI-2) como se indica a continuación:

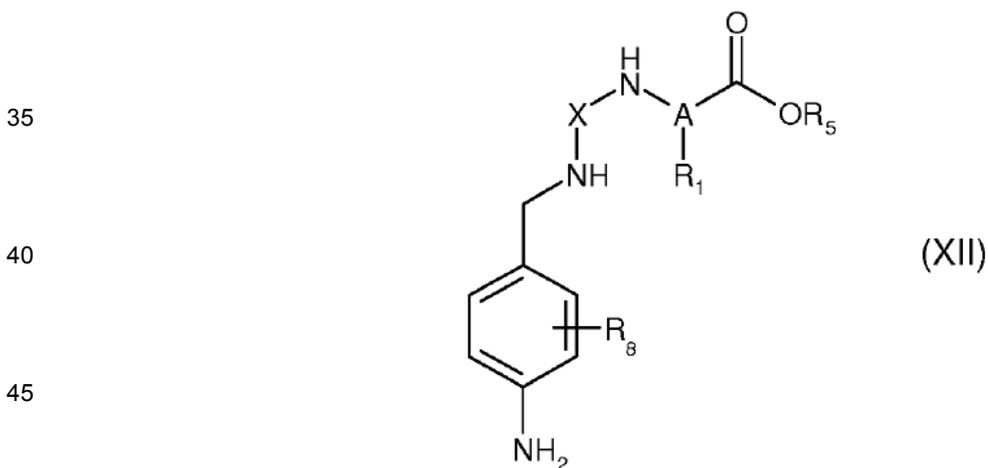


20 para el uso como se ha definido anteriormente.

25 **[0093]** Un grupo preferido de compuestos están constituidos por compuestos que tienen la fórmula anterior (X), en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman junto con el nitrógeno que llevan, un heterociclo, tal como un heterociclo de seis átomos que comprende al menos un átomo de nitrógeno, y opcionalmente también otro átomo de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno, estando dicho heterociclo posiblemente sustituido, en particular por COOAlq, preferiblemente por COOEt.

30 **[0094]** Otro grupo preferido de compuestos está constituido por compuestos que tienen la fórmula anterior (X), en la que R<sub>3</sub> es alquilo y R<sub>4</sub> es fenilo o OBn.

35 **[0095]** Se describen compuestos que tienen la fórmula (XII):



50 en la que:

- X, A, R<sub>1</sub>, y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y

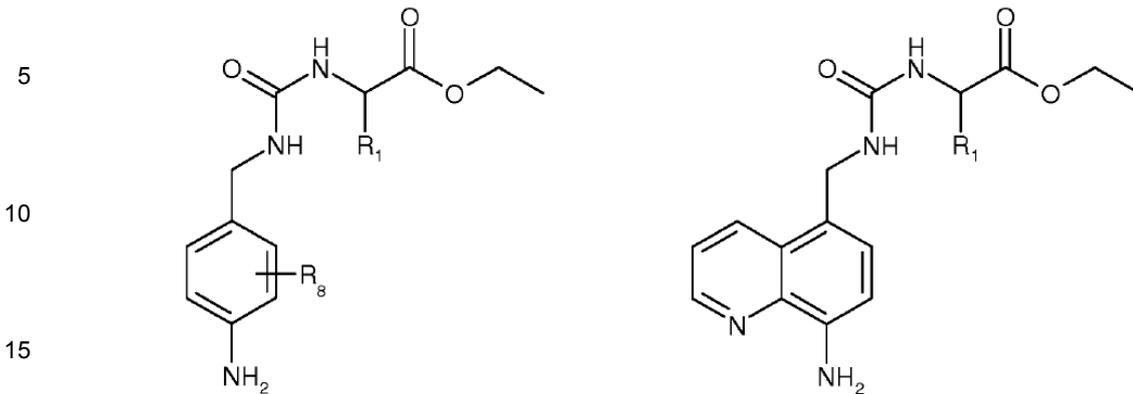
- R<sub>8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en: H, grupos acilo, en particular, grupos alquilcarbonilo, y grupos heteroarilo, en particular grupos furanilo, oxazolilo e isoxazolilo, y más particularmente grupos 2-furanilo, 5-oxazolilo, y 3-isoxazolilo,

55 para el uso como se ha definido anteriormente.

**[0096]** Un grupo preferido de compuestos está constituido por compuestos que tienen una de las fórmulas anteriores:

60

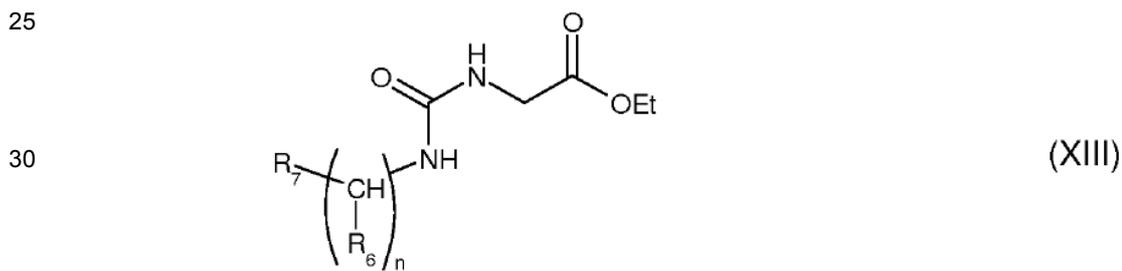
65



en las que:

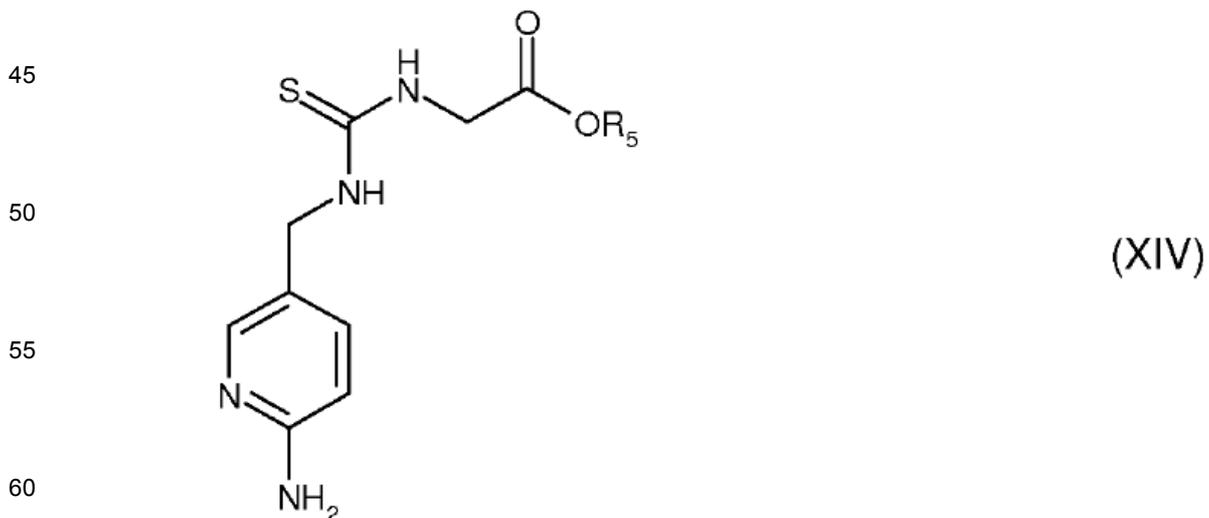
- 20
- R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y
  - R<sub>8</sub> es H o un grupo acilo (tal como una grupo COCH<sub>3</sub>).

[0097] Se describen compuestos que tienen la fórmula (XIII):



en la que n, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), seleccionando R<sub>7</sub> preferiblemente del grupo que consiste en: grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterociclilo, y siendo n preferiblemente 0, para el uso como se ha definido anteriormente.

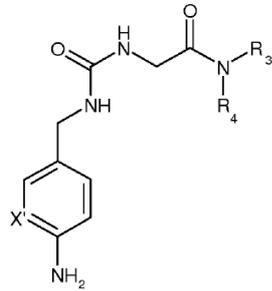
[0098] Se describen compuestos que tienen la fórmula (XIV):



65 en la que R<sub>5</sub> es como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), siendo R<sub>5</sub> preferiblemente etilo, para el uso como se ha definido anteriormente.

[0099] Se describen compuestos que tienen la fórmula (XV):

5



(XV)

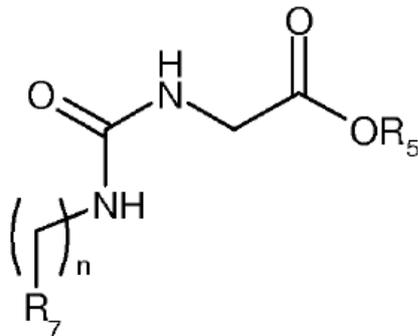
10

15

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y X' es N o CH, para el uso como se ha definido anteriormente.

[0100] Se describen compuestos que tienen la fórmula (XXIII):

20



(XXIII)

30

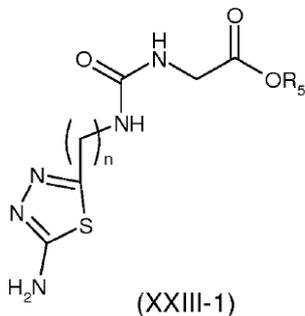
35

en la que n y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y R<sub>7</sub> es un grupo heteroarilo que comprende al menos un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo y que comprende un grupo NH<sub>2</sub> como sustituyente, para el uso como se ha definido anteriormente.

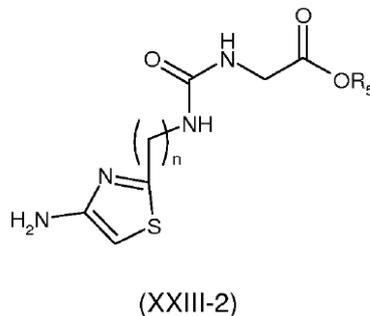
40

[0101] Un grupo preferido de compuestos está constituido por compuestos que tienen una de las fórmulas anteriores:

45



50



55

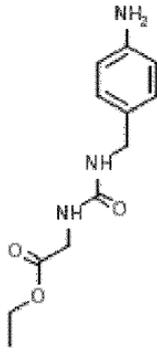
en las que R<sub>5</sub> y n son como se han definido anteriormente, n es preferiblemente 1 o 2 y siendo R<sub>5</sub> preferiblemente etilo.

[0102] La presente invención se refiere a los siguientes compuestos preferidos:

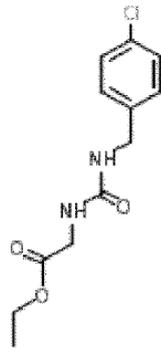
60

65

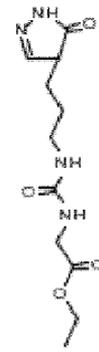
5



428

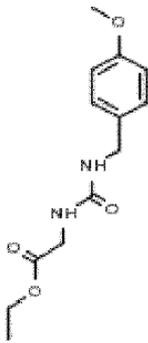


430

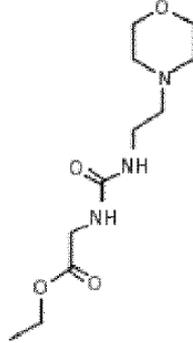


432

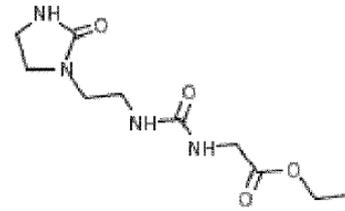
20



429



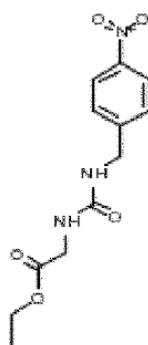
431



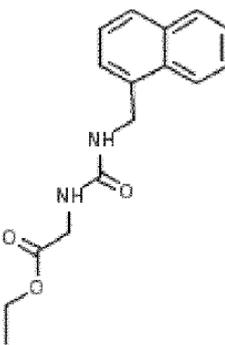
433

35

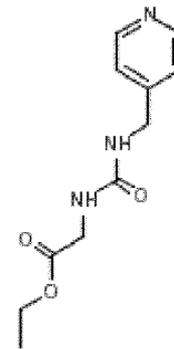
40



436



490



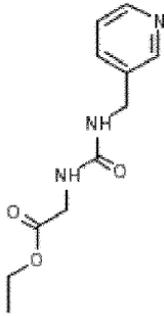
491

55

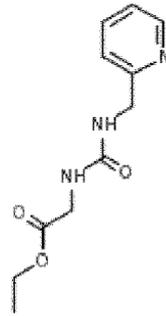
60

65

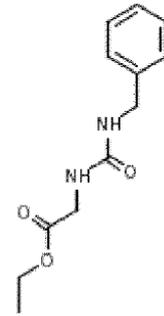
5



492

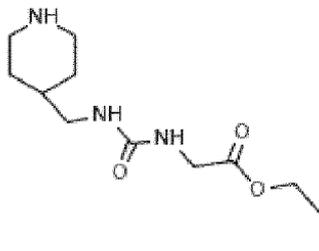


493

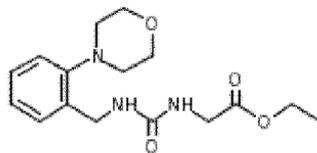


494

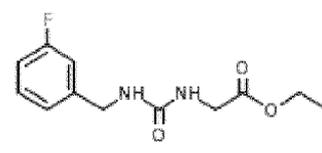
15



509

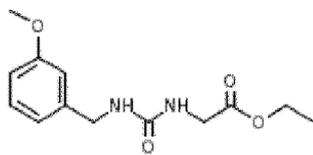


510

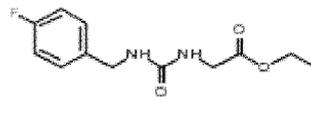


511

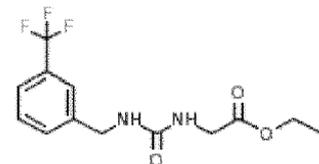
30



512



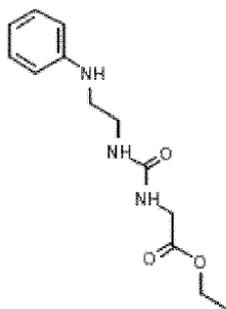
513



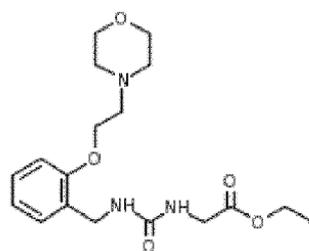
514

40

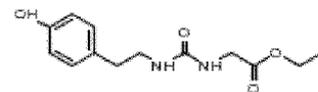
45



515



516

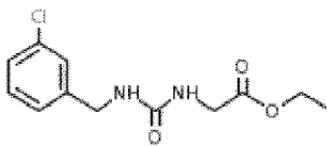


517

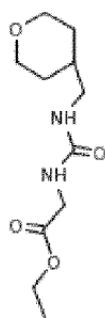
60

65

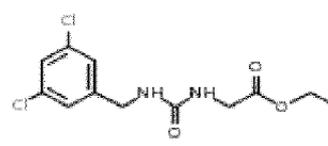
5



518



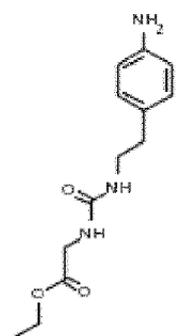
519



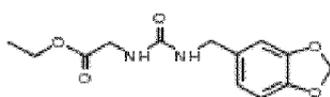
520

10

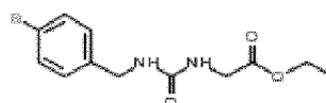
15



521



522

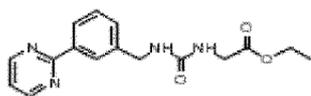


523

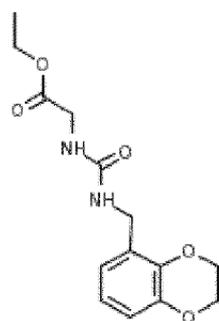
20

25

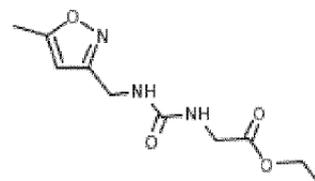
30



524



525

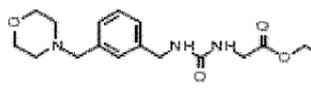


526

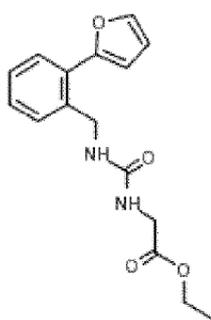
35

40

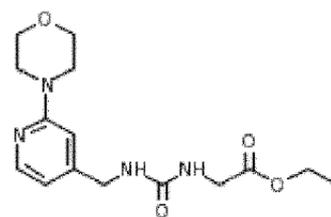
45



527



528



529

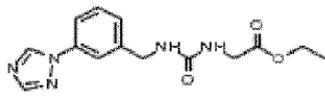
50

55

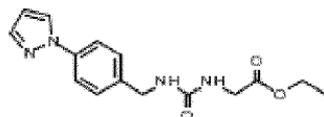
60

65

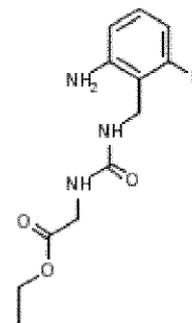
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



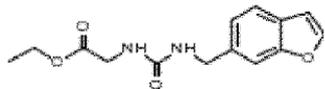
530



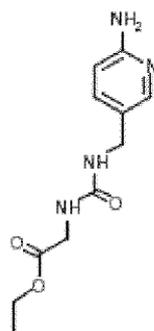
531



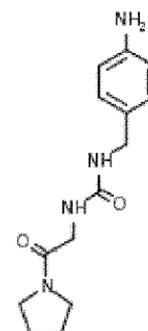
532



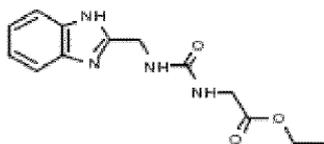
533



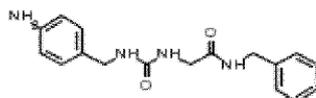
536



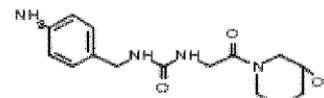
537



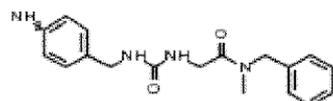
538



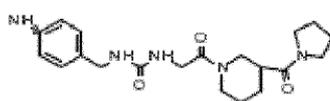
539



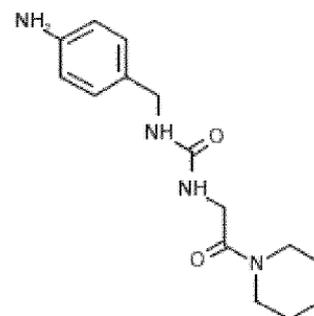
540



541

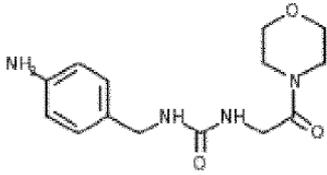


542

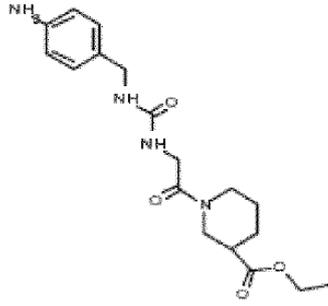


543

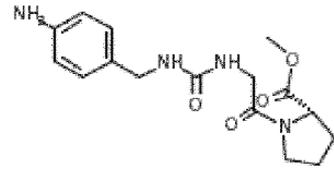
5



544



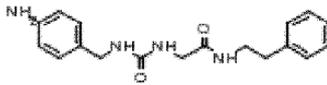
545



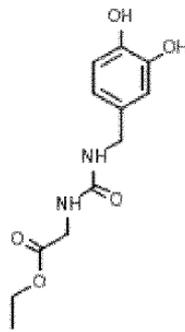
546

10

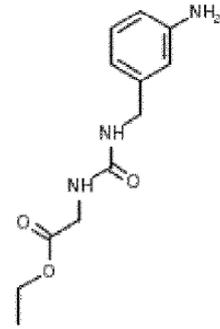
15



547



548



549

20

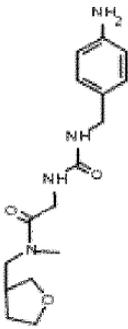
25

30

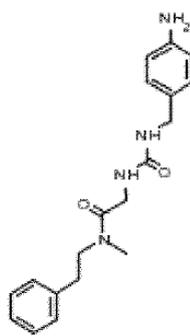
35

40

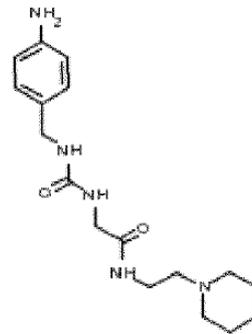
45



550



551

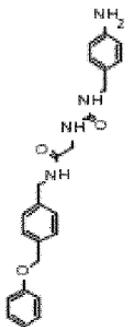


552

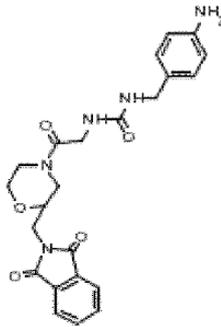
50

55

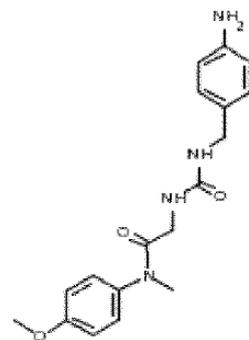
60



553



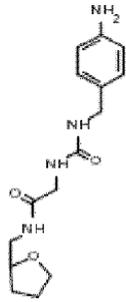
554



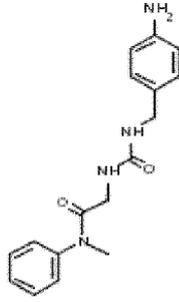
555

65

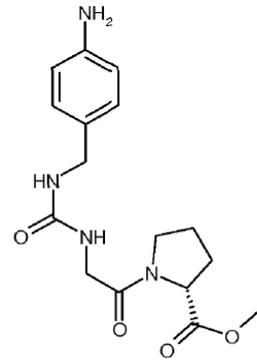
5



556



557



558

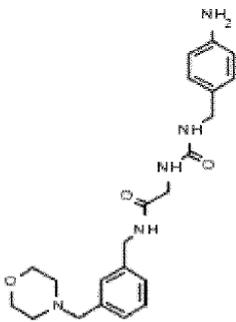
10

15

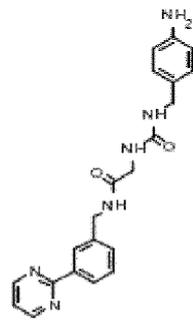
20

25

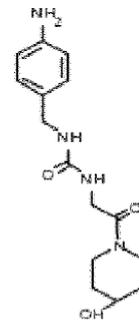
30



559



560

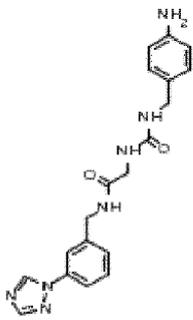


561

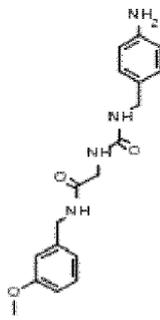
35

40

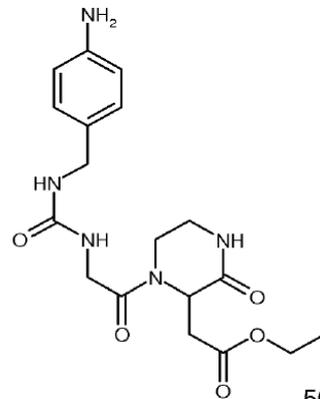
45



562



563

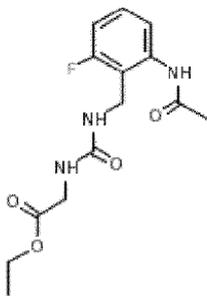


564

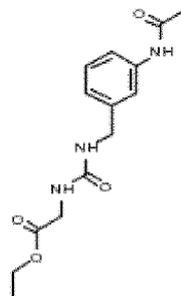
50

55

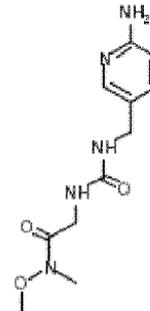
60



565

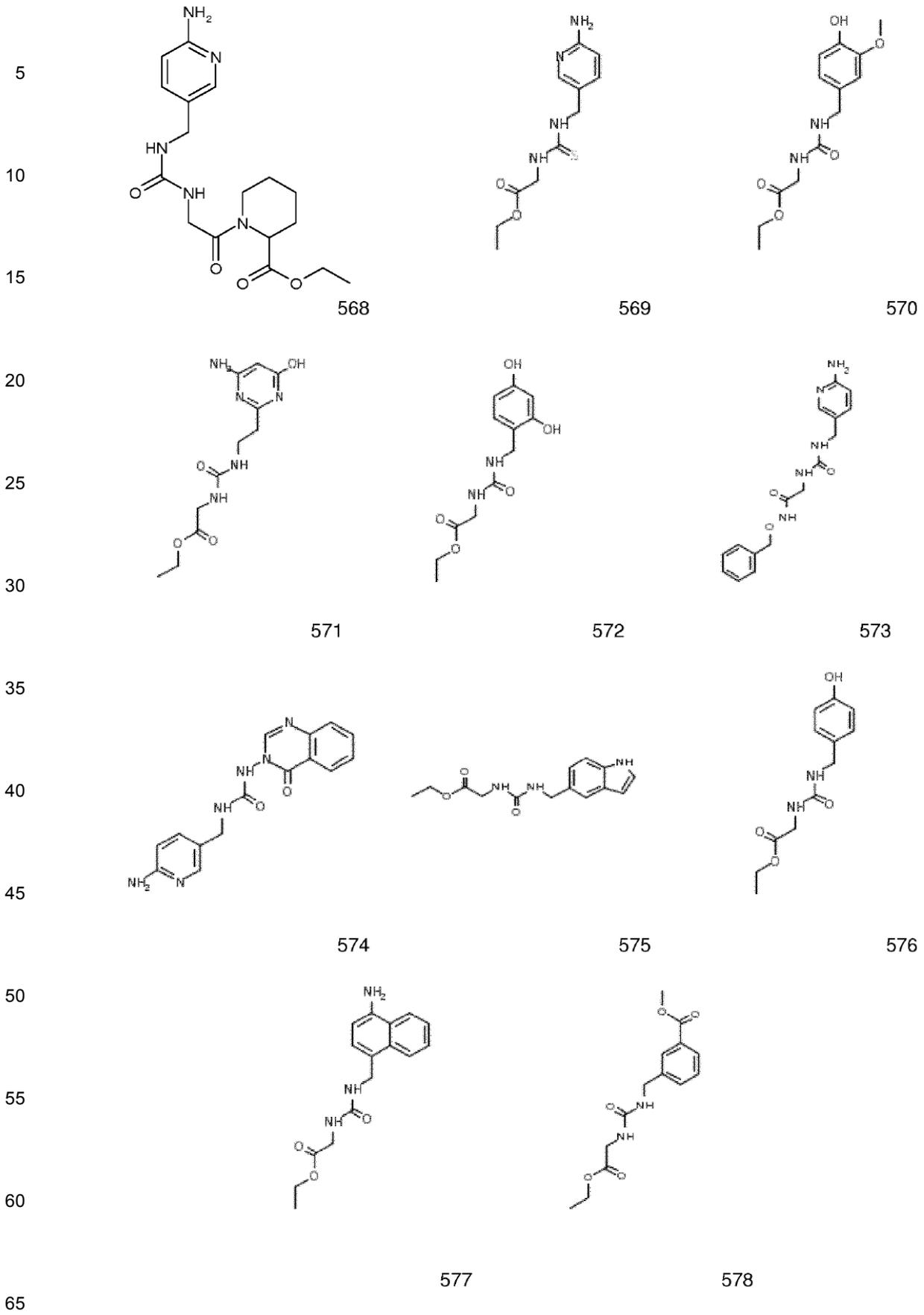


566

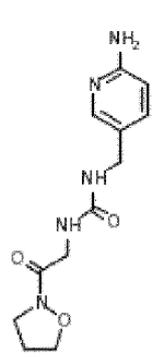


567

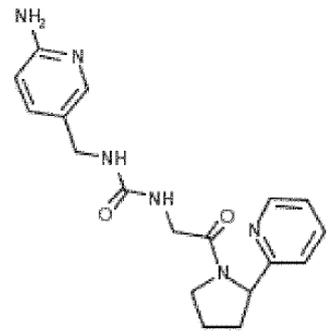
65



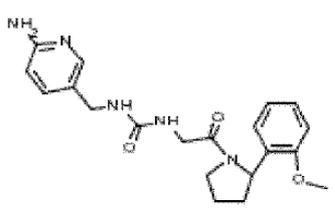
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



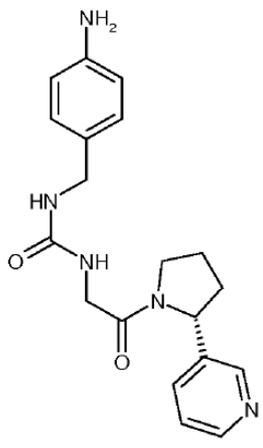
585



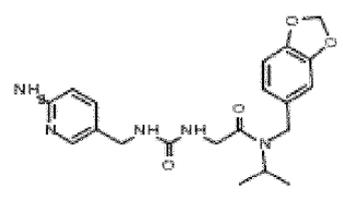
586



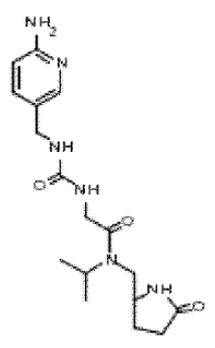
587



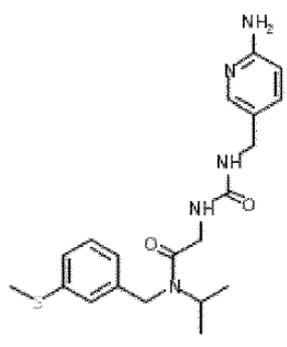
588



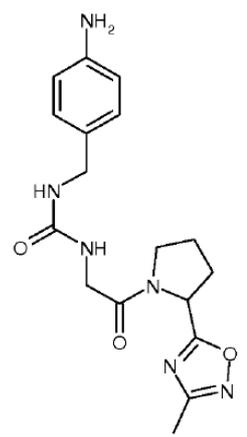
590



591

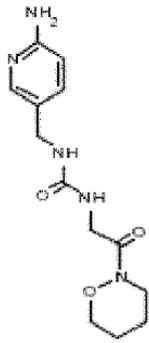


592

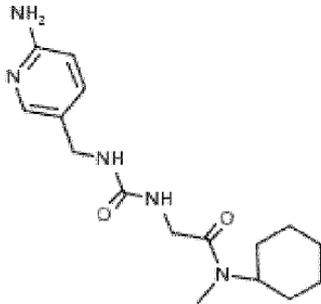


593

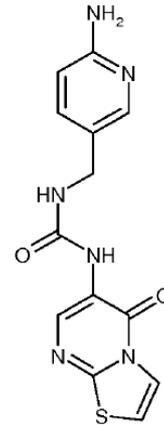
5



594



595



596

10

15

20

25

30

35

40

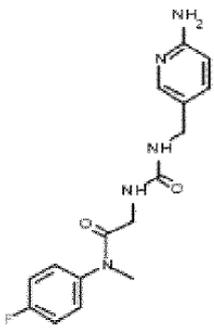
45

50

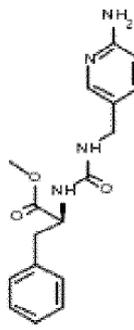
55

60

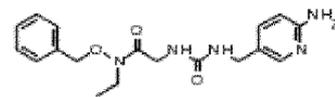
65



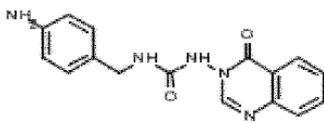
597



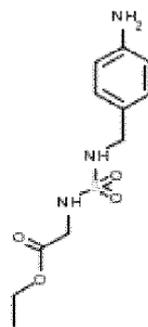
598



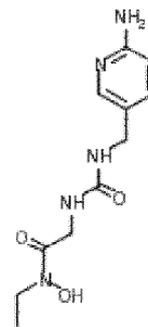
599



600

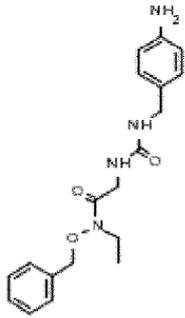


604

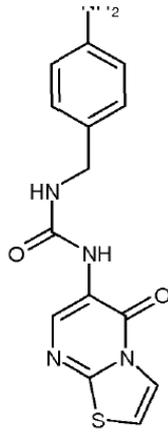


606

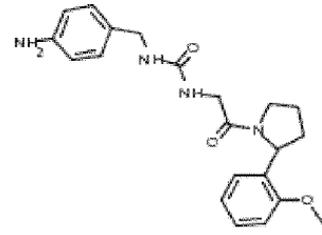
5



607



608



609

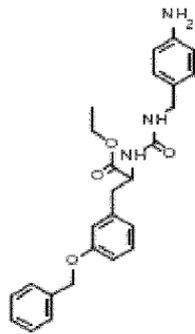
10

15

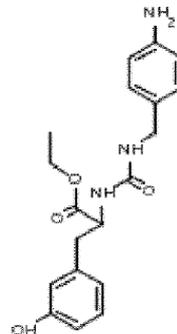
20

25

30



611

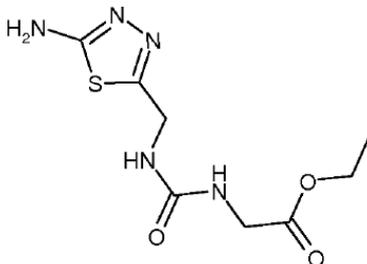


612

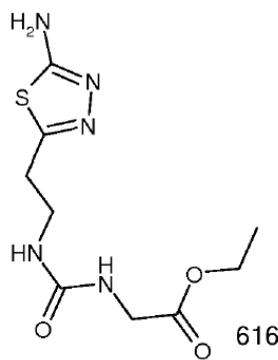
35

40

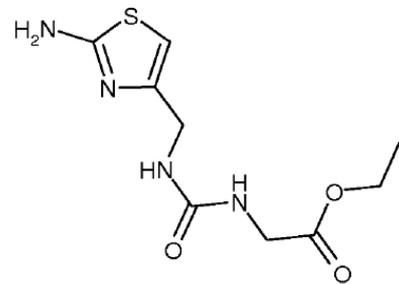
45



615



616



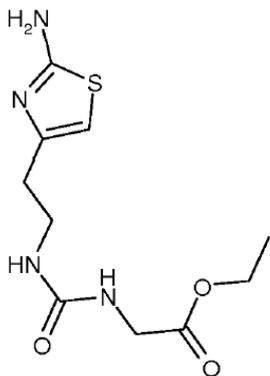
617

50

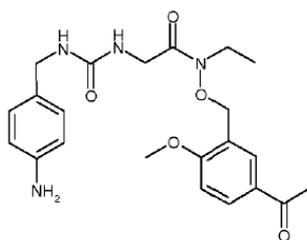
55

60

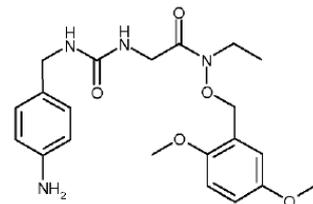
65



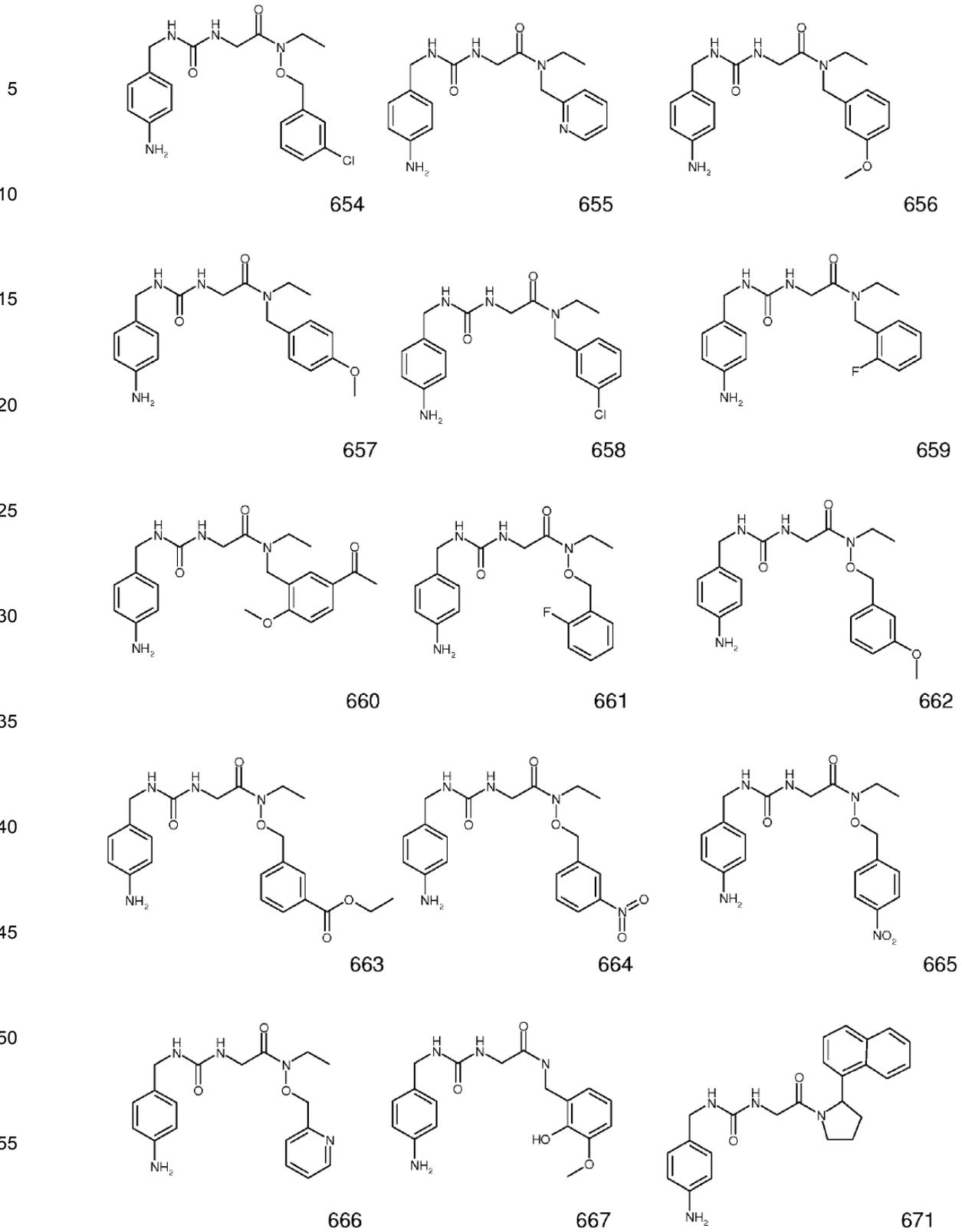
618

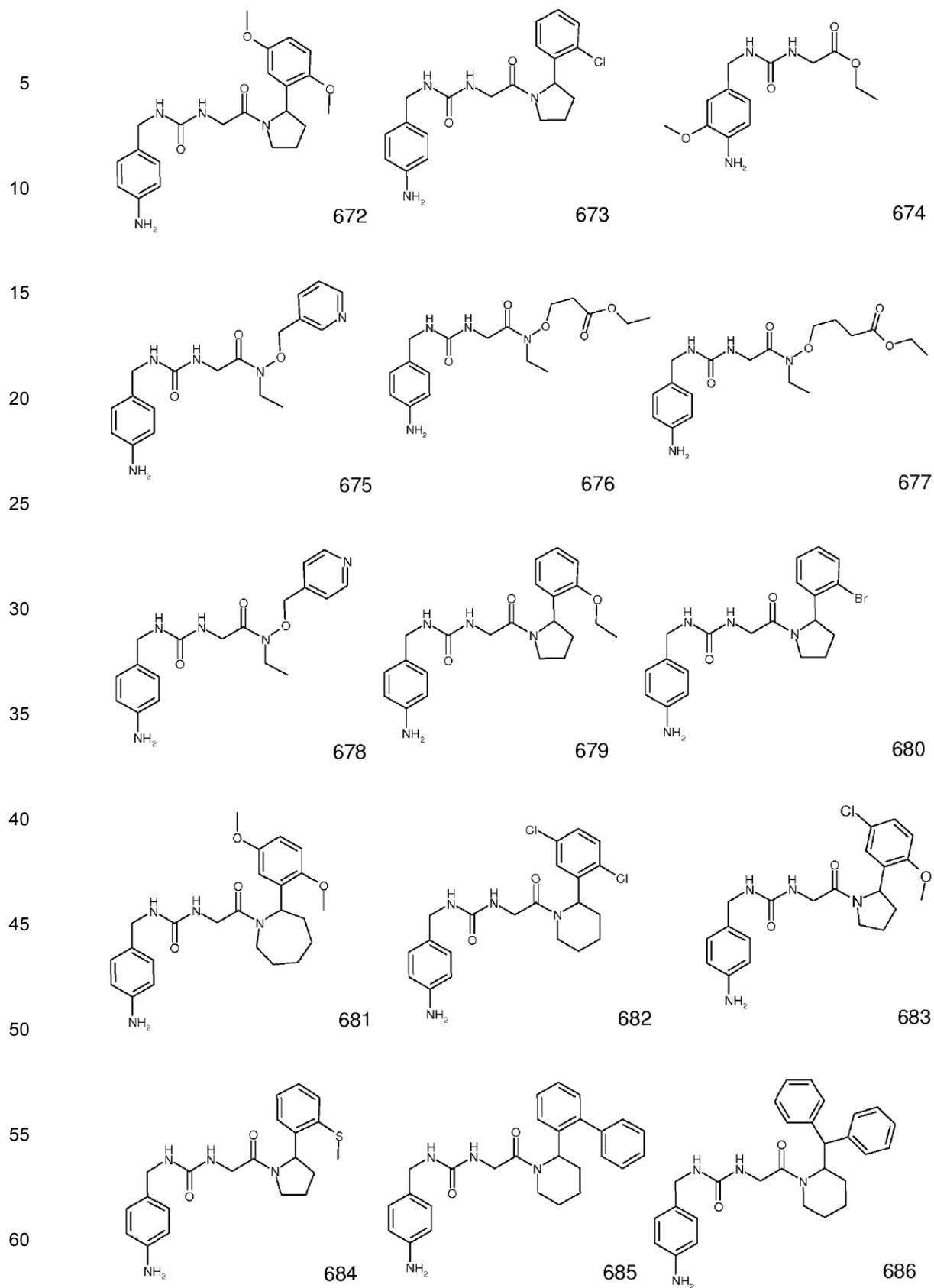


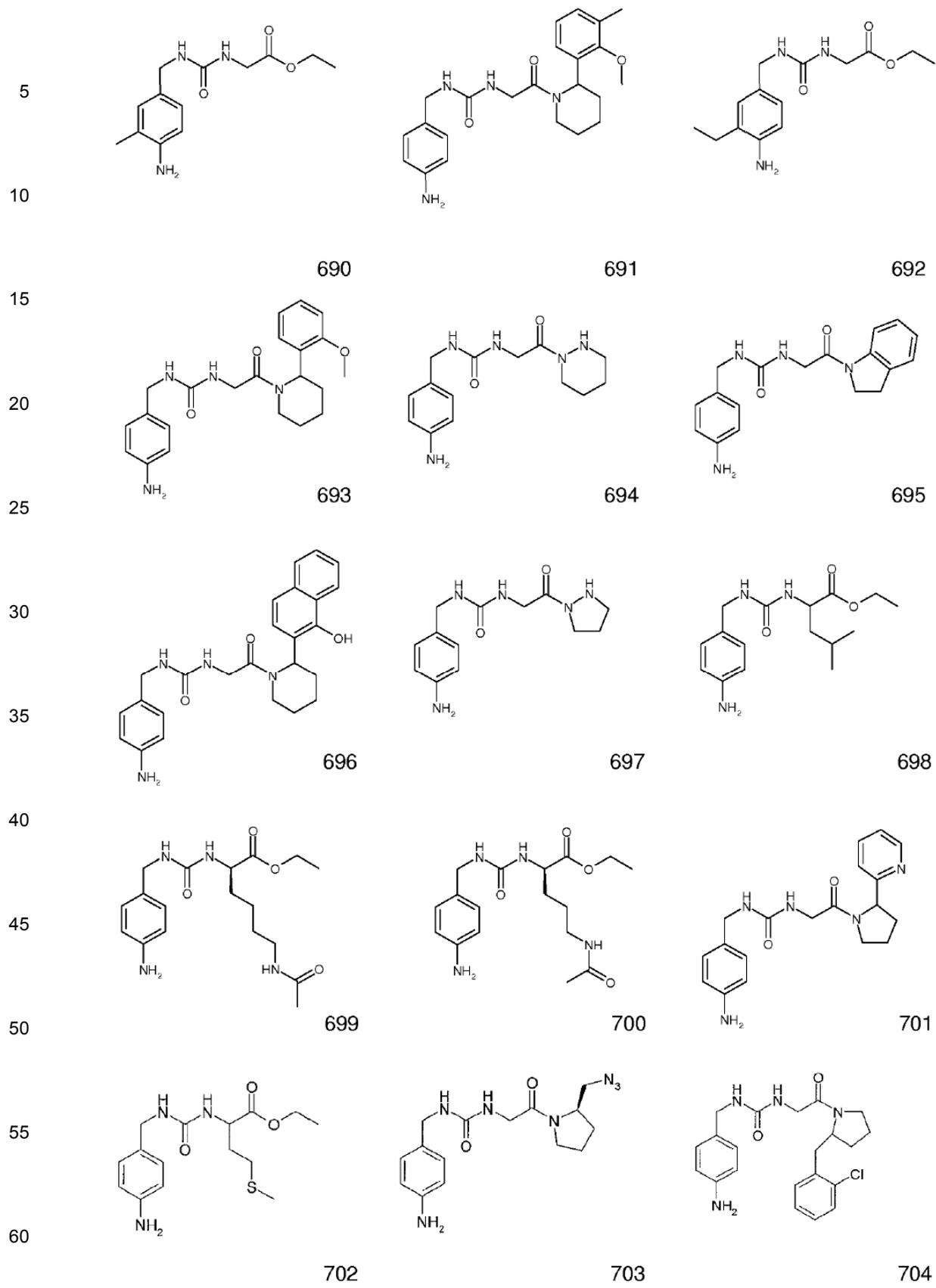
652

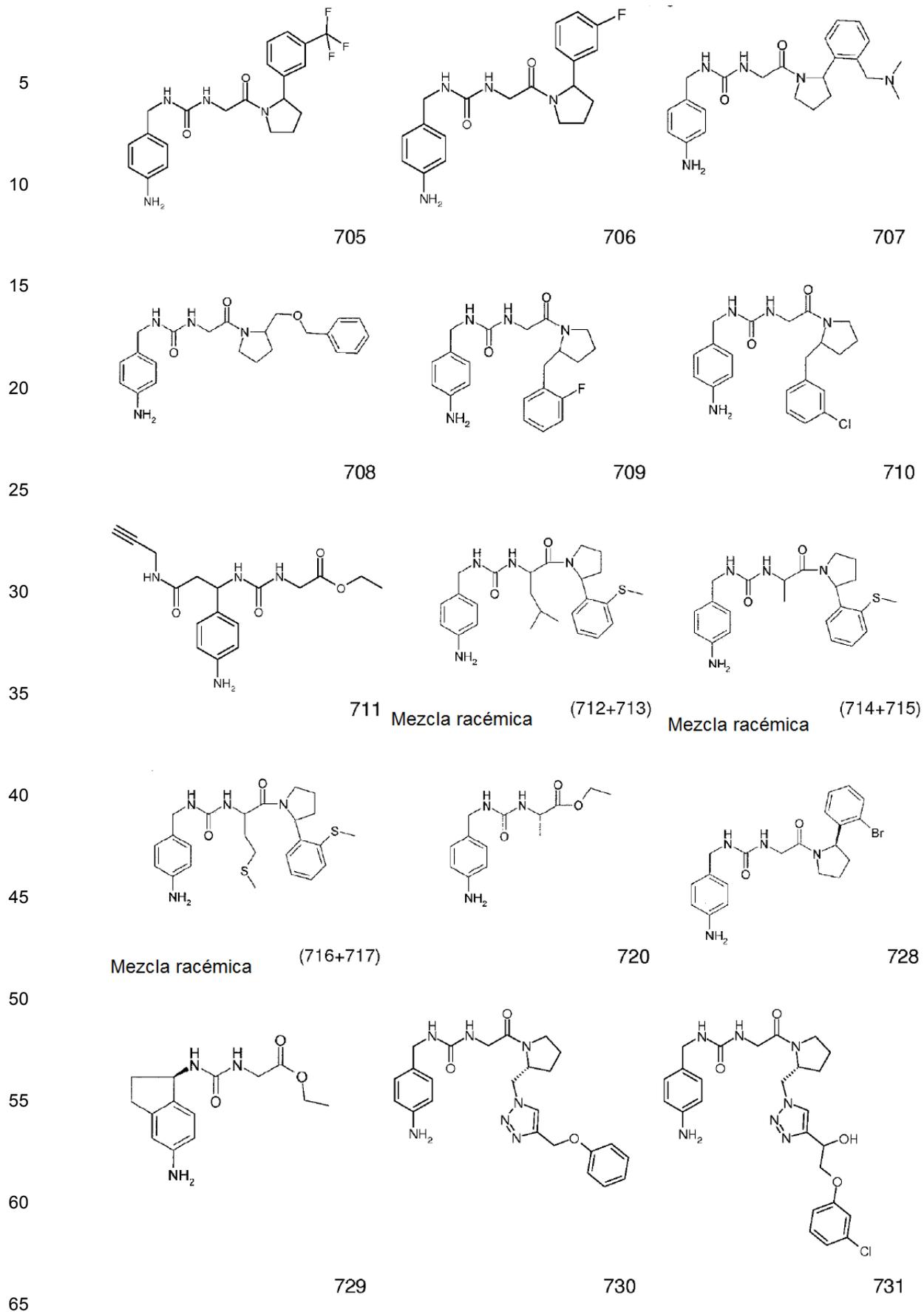


653

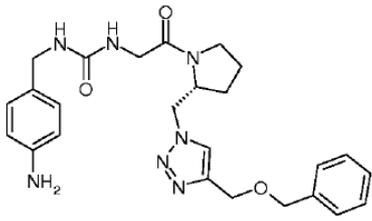




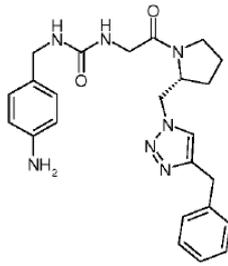




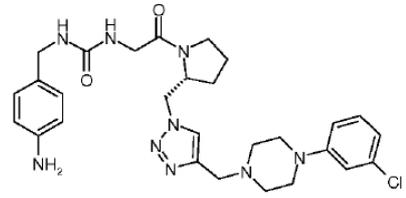
5



732



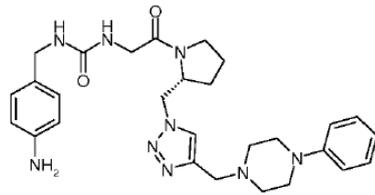
733



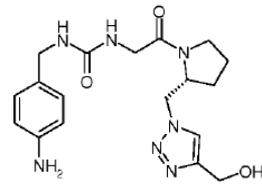
734

10

15



735



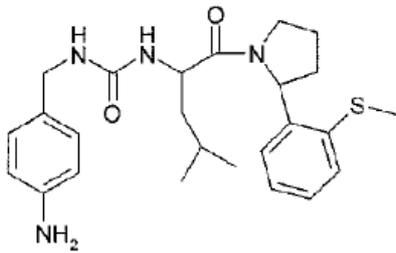
736

20

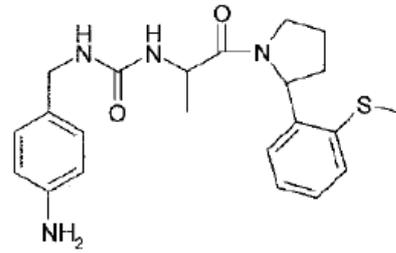
25

La presente invención se refiere a los compuestos siguientes

30



Mezcla racémica (712+713)

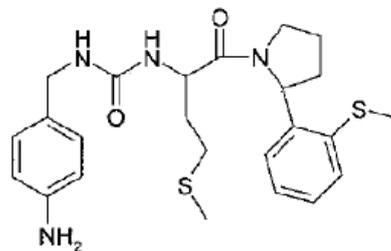


Mezcla racémica (714+715)

35

40

45



Mezcla racémica (716+717)

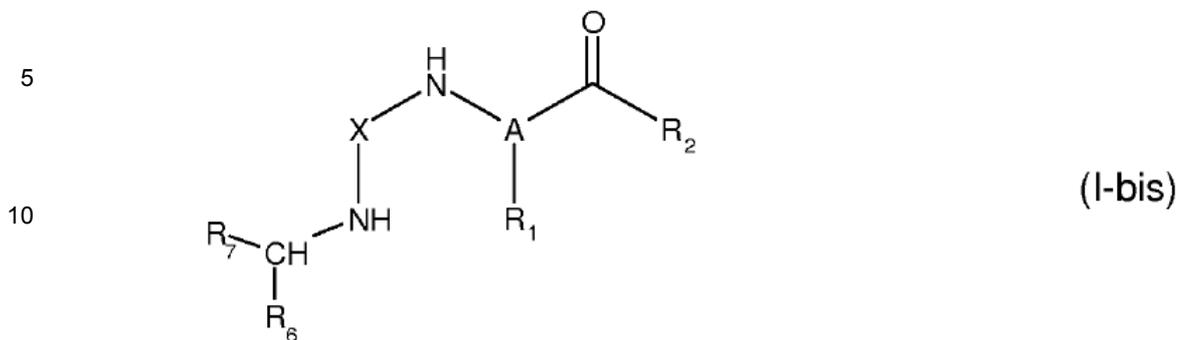
50

55

60

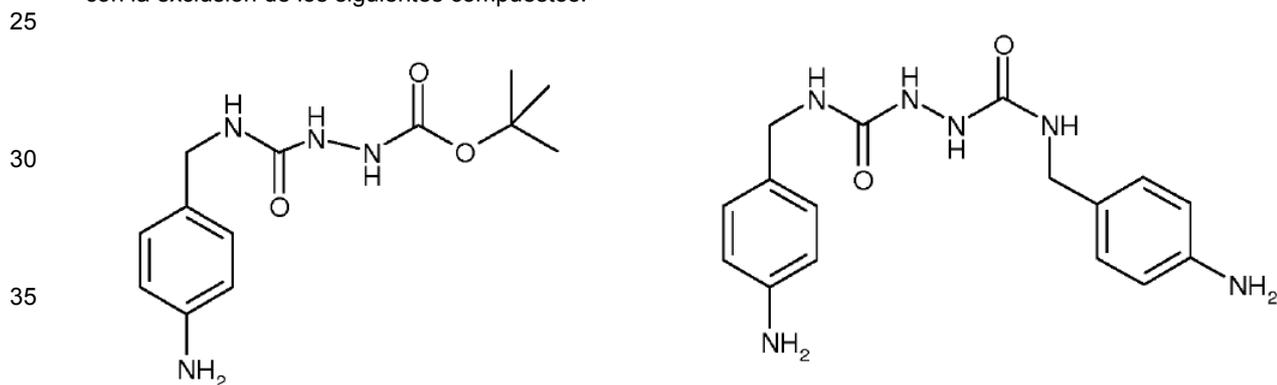
[0103] Se dan a conocer compuestos que tienen la fórmula (I-bis):

65



en la que:

- 20
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, X y R<sub>6</sub> son como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y
  - R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo y grupos heteroarilo que comprenden 5 ó 6 átomos de anillo, sustituidos por al menos un grupo NH<sub>2</sub>, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros, con la exclusión de los siguientes compuestos:



[0104] Los compuestos excluidos son compuestos conocidos que tienen RN 1174633-24-9 y 343823-60-9, respectivamente.

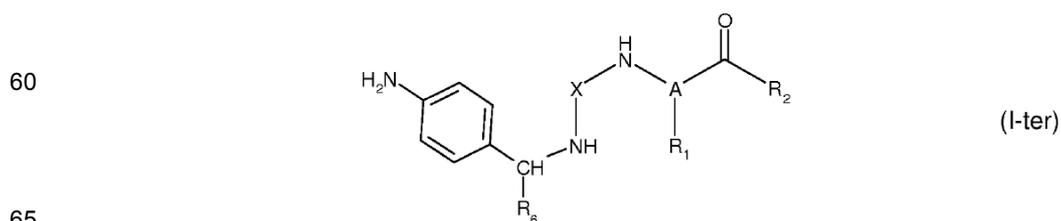
[0105] Preferiblemente, en la fórmula (I-bis), R<sub>6</sub> es H.

[0106] Preferiblemente, en la fórmula (I-bis), R<sub>7</sub> es un grupo arilo o heteroarilo que comprende 6 átomos de anillo y está sustituido por un grupo NH<sub>2</sub> en posición para.

[0107] De acuerdo con una realización preferida, en la fórmula (I-bis), R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y preferiblemente R<sub>1</sub> es H.

[0108] De acuerdo con otra realización preferida, en la fórmula (I-bis), R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula OR<sub>5</sub> como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y preferiblemente R<sub>1</sub> es H.

[0109] Se describen compuestos que tienen la fórmula (I-ter):



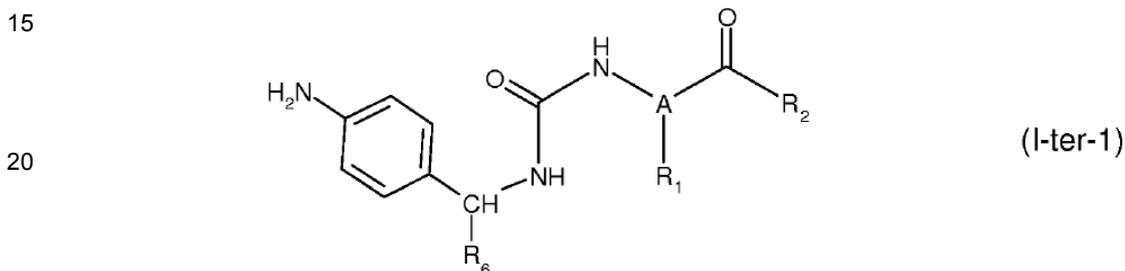
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, X y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), con la exclusión de los compuestos 1174633-24-9 y 343823-60-9 anteriores.

5 **[0110]** Preferiblemente, en la fórmula (I-ter), R<sub>6</sub> es H.

**[0111]** De acuerdo con una realización preferida, en la fórmula (I-ter), R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y preferiblemente R<sub>1</sub> es H.

10 **[0112]** De acuerdo con otra realización preferida, en la fórmula (I-ter), R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula OR<sub>5</sub> como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y preferiblemente R<sub>1</sub> es H.

**[0113]** La presente invención también se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I-ter-1):

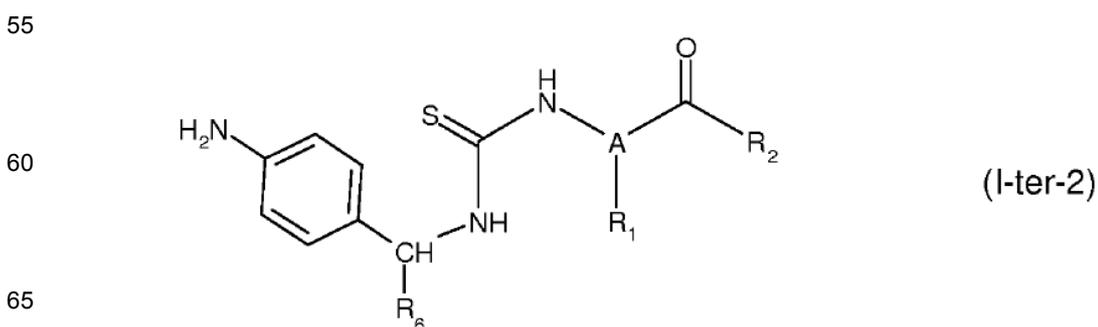


30 en la que R<sub>1</sub>, A, y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente, y R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> con R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> formando junto con el átomo de nitrógeno que llevan un grupo que tiene la fórmula:



45 en la que n es 0, 1 o 2, y R es H o arilo, opcionalmente sustituido en cualquier átomo por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, SO<sub>3</sub>H, sulfato, fosfato, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, metilendioxi, etilendioxi, carboxilo, oxo, tioxi, imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)<sub>n</sub> alquilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> arilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> heteroarilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> heterociclilo, en el que n es 0-2, amina, éster, amida, sulfonamida, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y cicloalquilo no sustituido, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros.

**[0114]** También se describen compuestos que tienen la fórmula (I-ter-2):

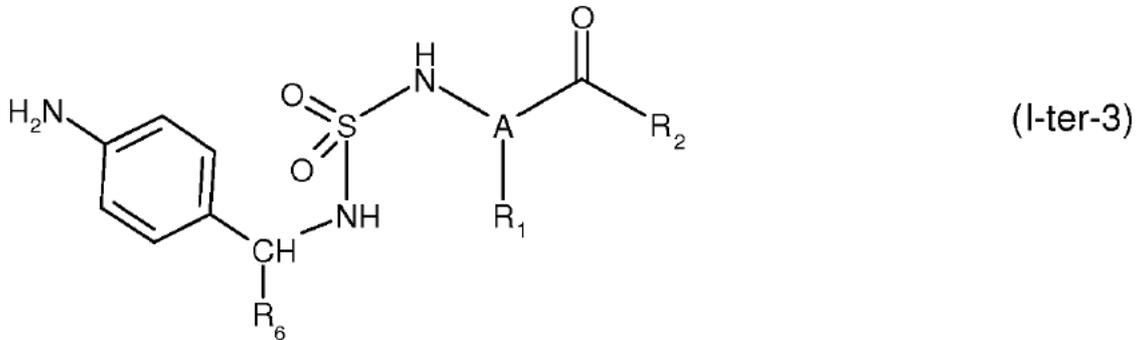


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I). También se describen compuestos que tiene la fórmula (I-ter-3)

5

10

15



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, y R<sub>6</sub> son como se ha definido anteriormente en la fórmula (I).

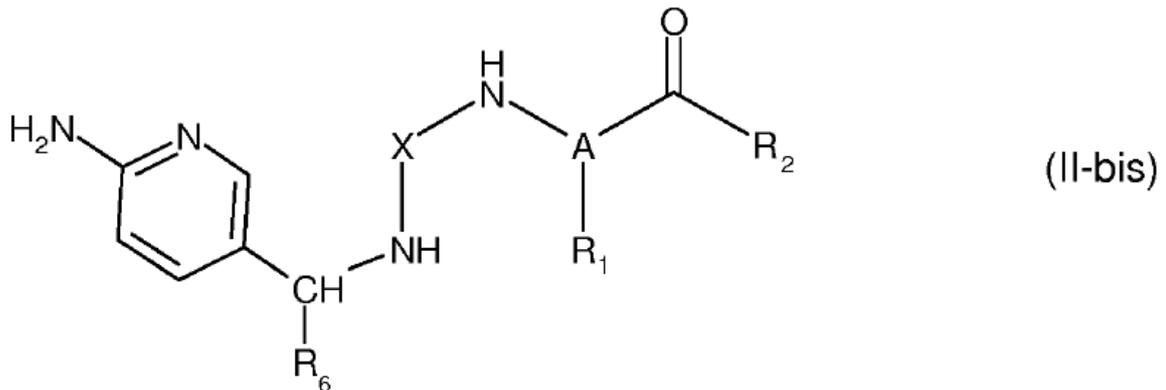
20

**[0115]** Se describen compuestos que tienen la fórmula (II-bis):

25

30

35



40

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, X y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I).

**[0116]** Preferiblemente, en la fórmula (II-bis), R<sub>6</sub> es H.

45

**[0117]** De acuerdo con una realización preferida, en la fórmula (II-bis), R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y preferiblemente R<sub>1</sub> es H.

**[0118]** De acuerdo con otra realización preferida, en la fórmula (II-bis), R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula OR<sub>5</sub> como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y preferiblemente R<sub>1</sub> es H.

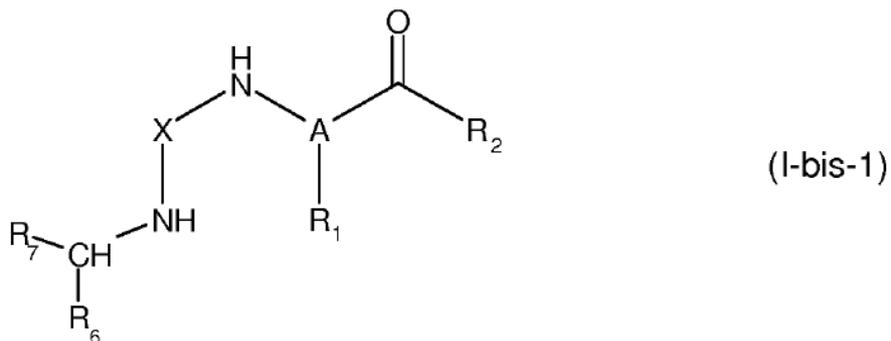
50

**[0119]** También se describen compuestos también descritos tienen la fórmula (I-bis-1):

55

60

65

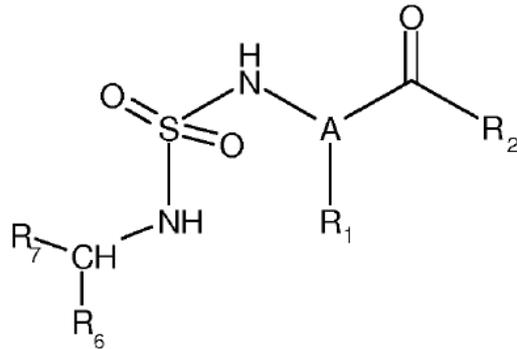


en la que:

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, X y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y

- R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo y grupos heteroarilo que comprenden 5 átomos en el anillo, preferiblemente sustituido con al menos un grupo NH<sub>2</sub>, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros.

[0120] Se describen compuestos que tienen la fórmula (I-bis-2):



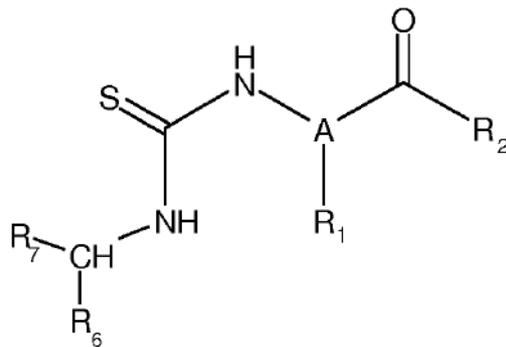
(I-bis-2)

en la que:

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y

- R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo y grupos heteroarilo que comprenden 5 átomos en el anillo, preferiblemente sustituido con al menos un grupo NH<sub>2</sub>, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros.

[0121] Se describen compuestos que tienen la fórmula (I-bis-3):



(I-bis-3)

en la que:

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y

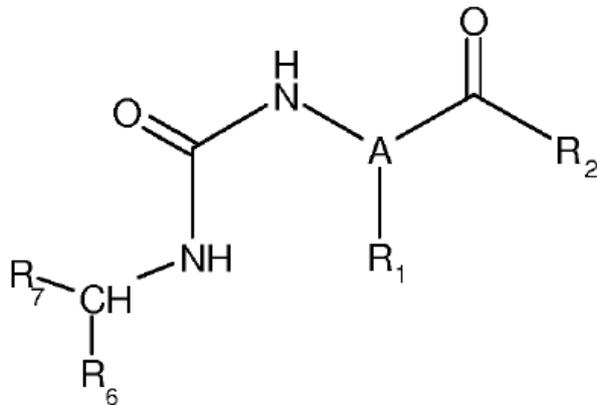
- R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo y grupos heteroarilo que comprenden 5 átomos en el anillo, preferiblemente sustituido con al menos un grupo NH<sub>2</sub>, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros.

[0122] Se describen compuestos que tienen la fórmula (I-bis-4):

5

10

15



(I-bis-4)

en la que:

- 20 - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A y R<sub>6</sub> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y  
 - R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo y grupos heteroarilo que comprenden 5 átomos en el anillo, preferiblemente sustituido con al menos un grupo NH<sub>2</sub>, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros.

25

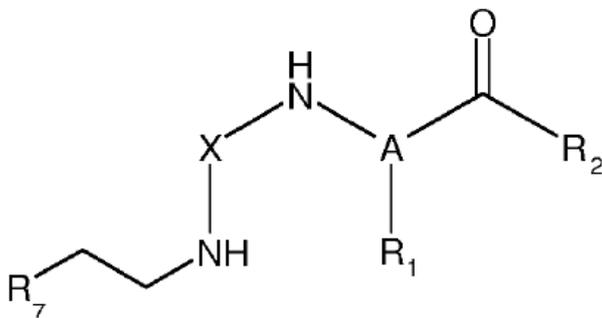
[0123] Preferiblemente, en las fórmulas (I-bis-1), (I-bis-2), (I-bis-3) y (I-bis-4), A es CH y R<sub>1</sub> es H.

[0124] Se dan a conocer compuestos que tienen la fórmula (I-1):

30

35

40



(I-1)

en la que:

- 45 - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X y A son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y  
 - R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo y grupos heteroarilo que comprenden 5 átomos en el anillo, preferiblemente sustituido con al menos un grupo NH<sub>2</sub>, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros.

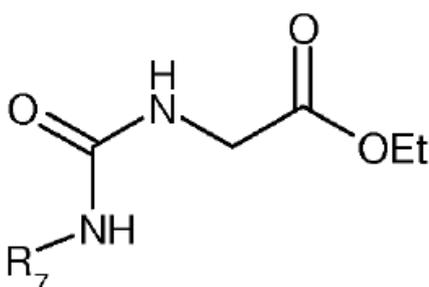
50

[0125] Se describen compuestos que tienen la fórmula (XIII-bis):

55

60

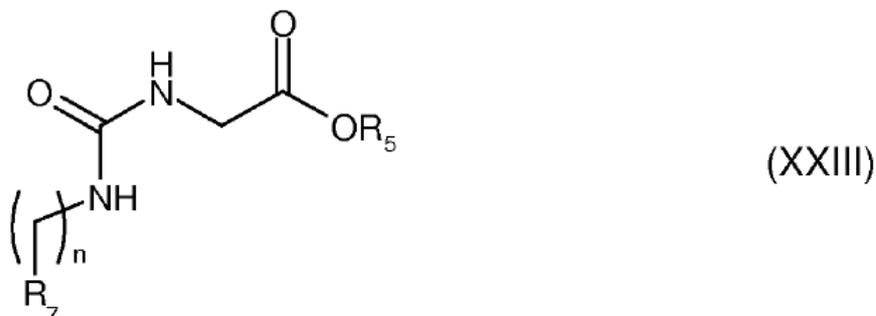
65



(XIII-bis)

en la que  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo y grupos heteroarilo que comprenden 5 ó 6 átomos de anillo, sustituidos por al menos un grupo  $NH_2$ .

[0126] También se describen compuestos que tienen la fórmula (XXIII):



en la que  $n$  y  $R_5$  son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y  $R_7$  es un grupo heteroarilo que comprende al menos un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo y que comprende un grupo  $NH_2$  como sustituyente.

[0127] Entre los compuestos de fórmula (XXIII), se pueden citar los compuestos preferidos que tienen la fórmula (XXIII-1) o (XXIII-2) como se han definido anteriormente.

[0128] Se describen como tales los compuestos que tienen una de las fórmulas (II), (III), (IV), (IV-1), (IV-2), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIII-1), (VIII-2), (IX), (X), (XI), (XI-1), (XI-2), (XII), (XIII-bis), (XIV), y (XV), siendo dichas fórmulas como se han definido anteriormente.

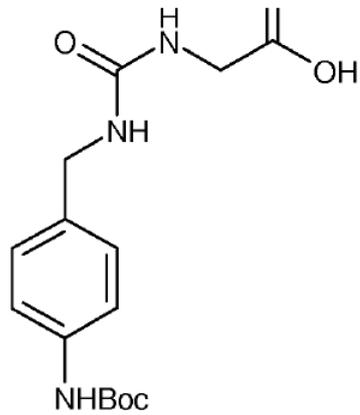
[0129] Se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I-bis), (I-ter), (II-bis), (II), (III), (IV), (IV-1), (IV-2), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIII-1), (VIII-2), (IX), (X), (XI), (XI-1), (XI-2), (XII), (XIII-bis), (XIV) y (XV) como se han definido anteriormente, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I-ter-1) como se ha definido anteriormente o un compuesto seleccionado de los compuestos 712, 714 y 716, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0130] "Farmacéuticamente aceptable" significa que es, dentro del alcance del juicio médico, adecuado para su uso en contacto con las células de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están acordes con una relación razonable beneficio/riesgo.

[0131] Se describen los compuestos 428 a 433, 436, 490 a 494, 509 a 533, 536 a 578, 585 a 588, 590 a 600, 604, 606 a 609, 611, y 612, así como composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de estos compuestos. Se dan a conocer los compuestos 652 a 667, 671 a 686, 690 a 710 y 717, 720, y 730 a 736, así como composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de estos compuestos. La presente invención también se refiere como tal a los compuestos 712, 714 y 716, así como composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de estos compuestos.

[0132] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (III) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto  $HN(R_4)(OR'_a)$  (que tiene la fórmula (XVI)) con un compuesto que tiene la siguiente fórmula (XVII):

5



(XVII)

10

15

20 **[0133]** Este procedimiento comprende dos etapas, la primera de ellas se lleva a cabo en presencia de EDAP (1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), diisopropiletilamina (DIEA) y diclorometano (DCM), y la segundo en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) y diclorometano (DCM).

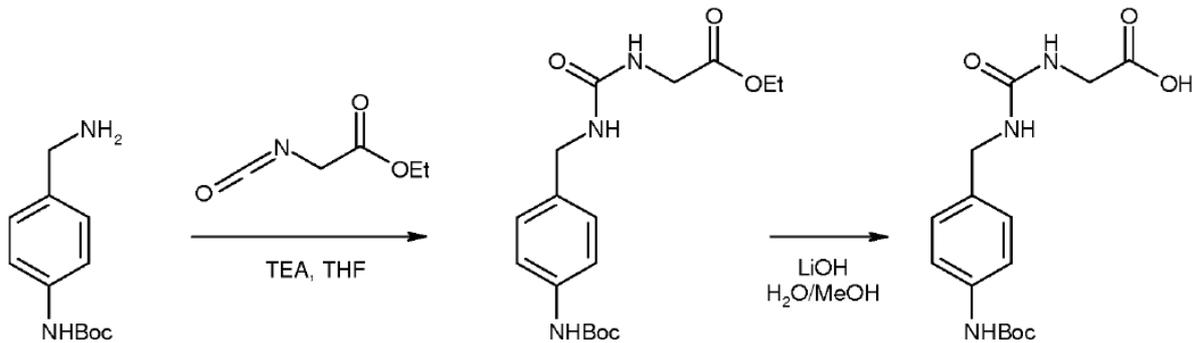
25 **[0134]** Los compuestos que tienen la fórmula (XVII) se preparan según el siguiente esquema de reacción:

25

30

35

40



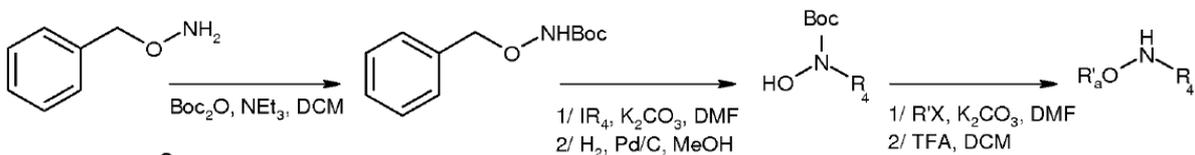
45 **[0135]** Los compuestos que tienen la fórmula (XVI) se preparan según uno de los dos esquemas de reacción a continuación:

45

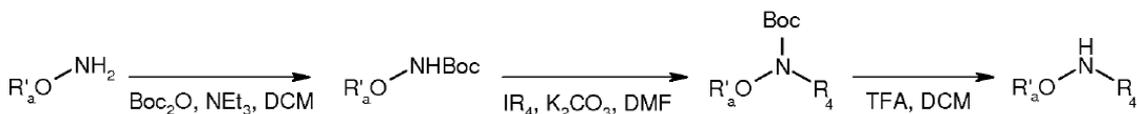
50

55

1)



2)

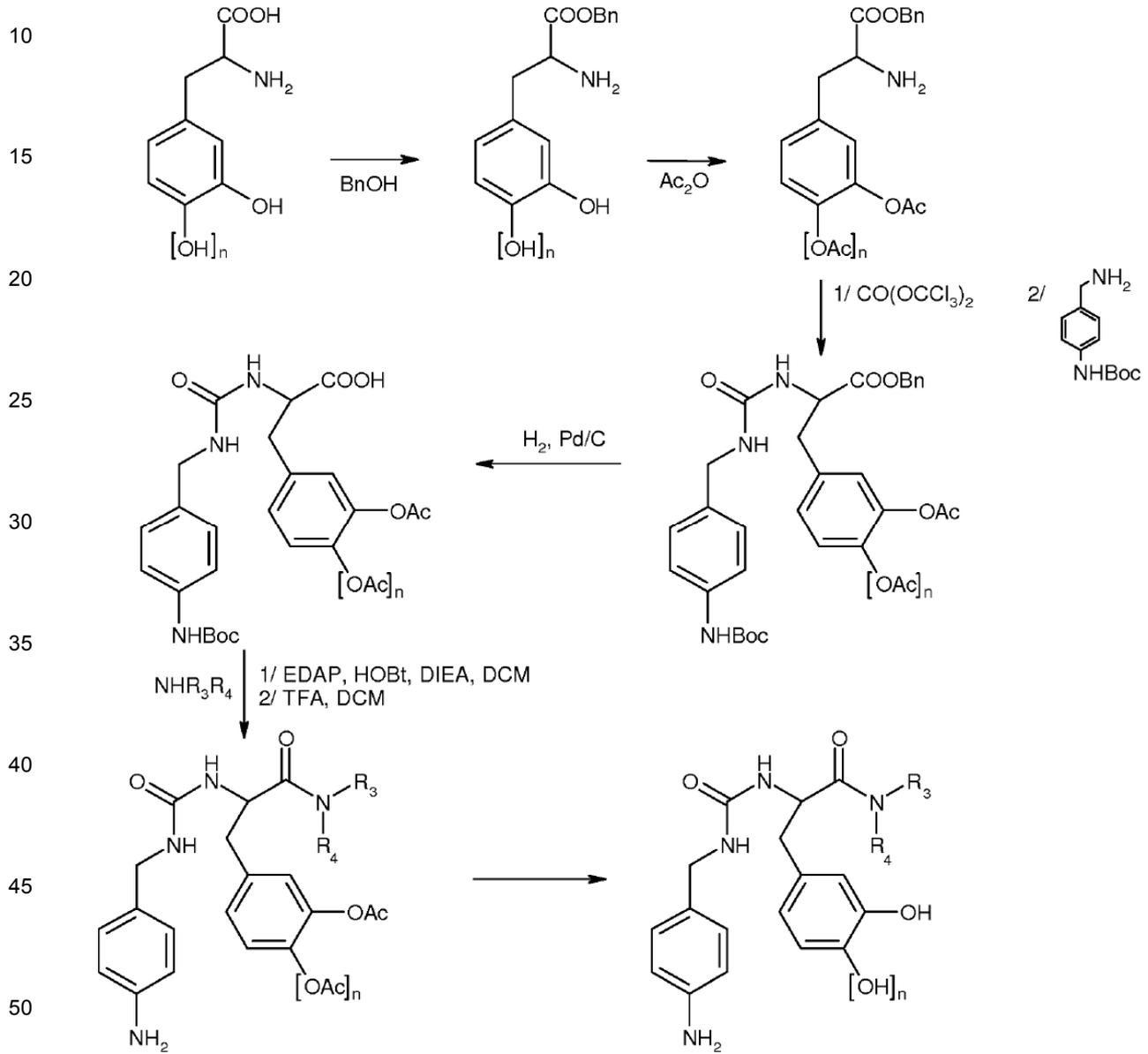


60

65 **[0136]** Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (IV) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto  $\text{HN}(\text{R}_4)(\text{R}_3)$  (que tiene la fórmula (XVIII)) con un compuesto que tiene la fórmula (XVII) como se ha mencionado anteriormente.

[0137] Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden obtener mediante una aminación reductora a partir de compuestos de fórmula  $\text{NH}_2(\text{R}_4)$ .

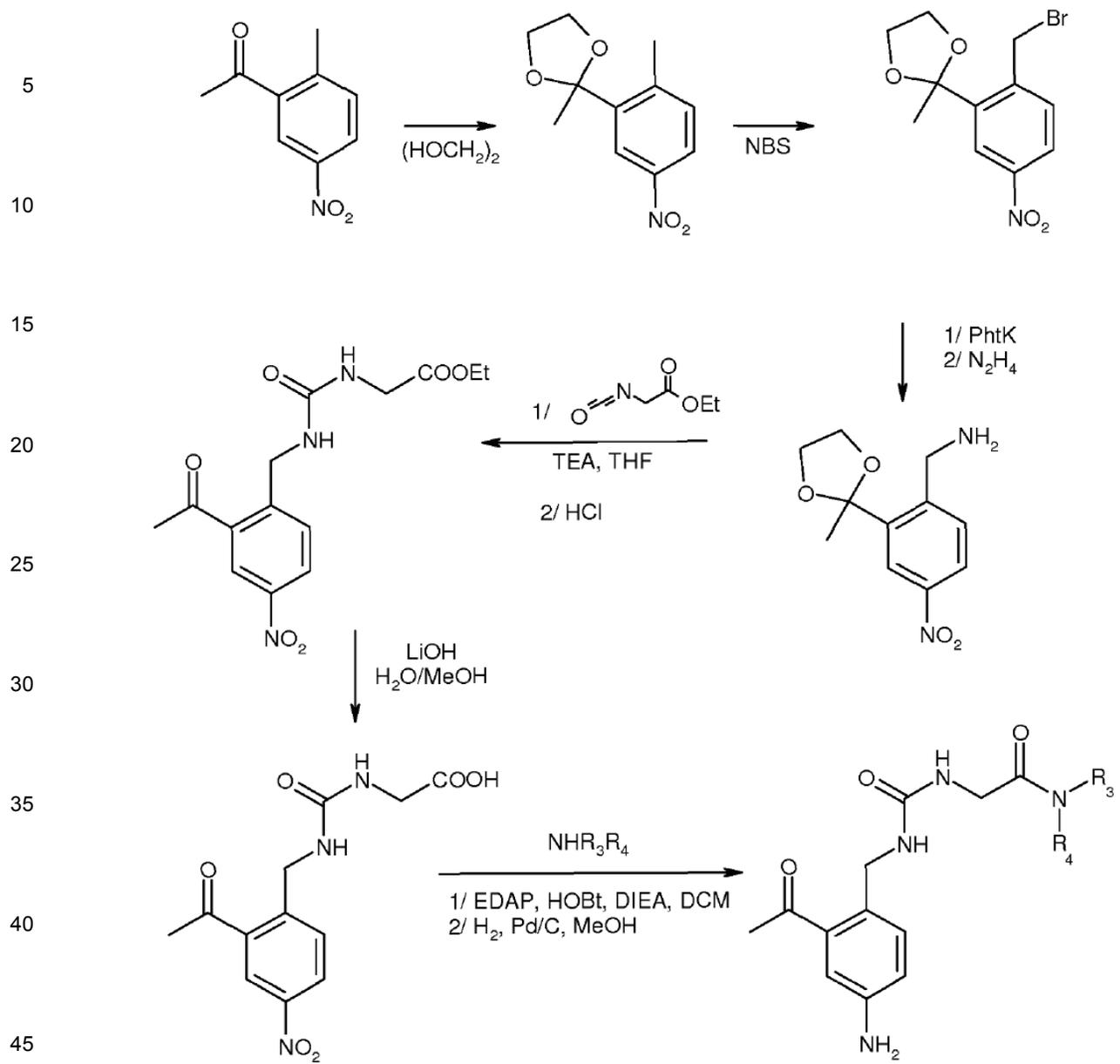
5 [0138] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (V) como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



55 [0139] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (VI) como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

60

65



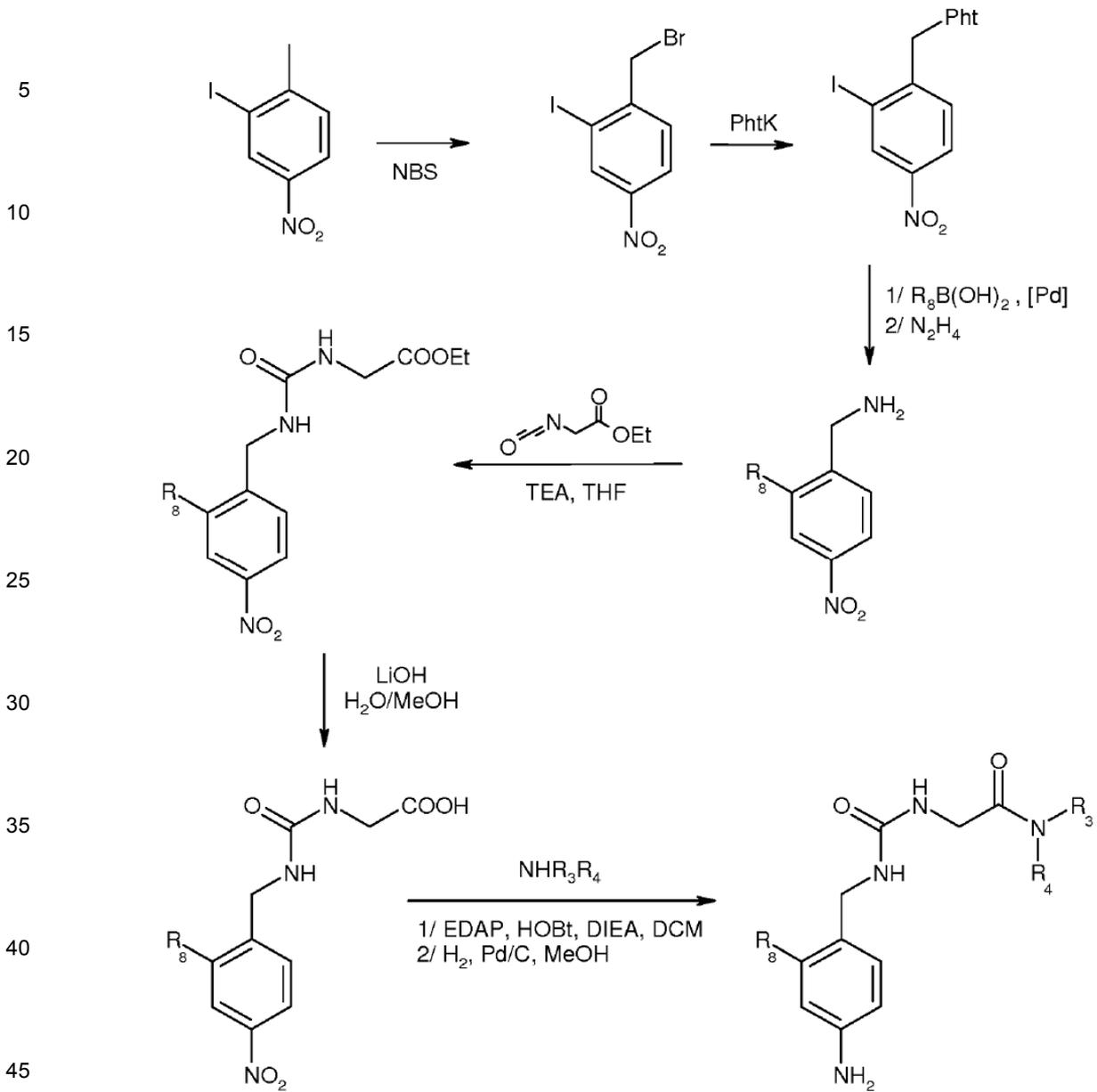
NBS = N-bromosuccinimida

[0140] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (VII) como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

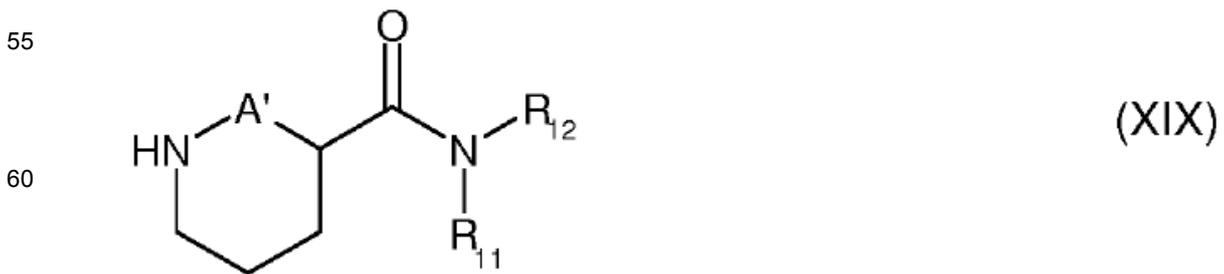
55

60

65



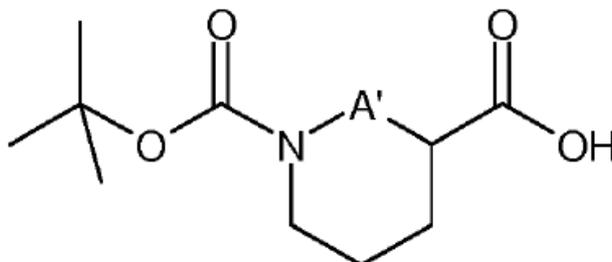
[0141] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto que tiene la fórmula anterior (XVII) con un compuesto que tiene (XIX):



[0142] siendo A', R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> como se han definido anteriormente en la fórmula (VIII).

[0143] Este procedimiento comprende dos etapas, la primera de ellas se lleva a cabo en presencia de EDAP, HOBT, DIEA y DCM, y la segunda en presencia de TFA y DCM.

[0144] Los compuestos que tienen la fórmula (XIX) se preparan a partir de un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



en presencia de EDAP, HOBT, DIEA y DCM, y a continuación en presencia de TFA y DCM.

[0145] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (VIII-2) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto que tiene la fórmula anterior (XVII) con un compuesto que tiene (XX):



siendo R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> como se han definido anteriormente en la fórmula (VIII).

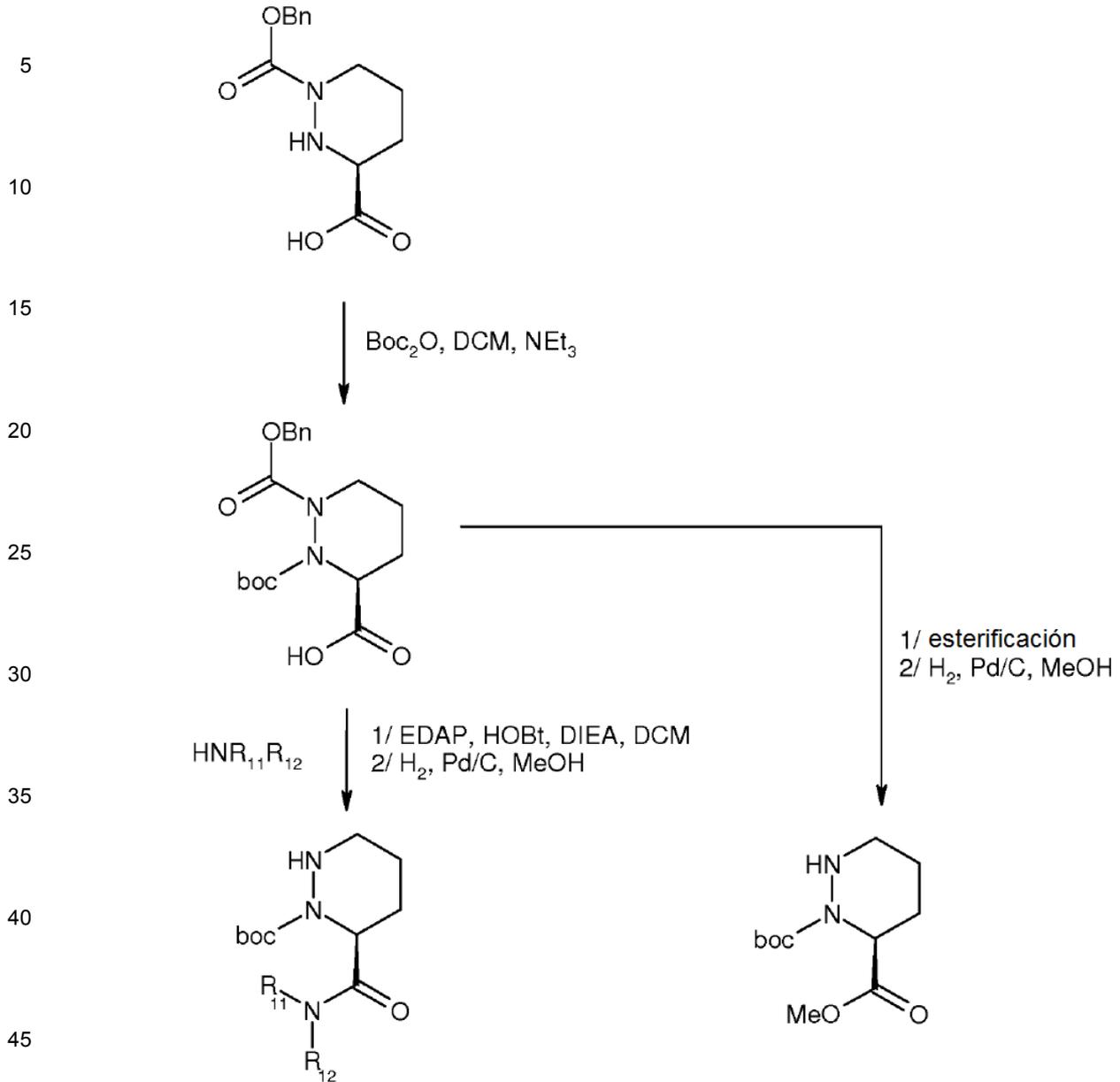
[0146] Este procedimiento comprende dos etapas, la primera de ellas se lleva a cabo en presencia de EDAP, HOBT, DIEA y DCM, y la segunda en presencia de TFA y DCM.

[0147] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (VIII-2) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto que tiene la fórmula anterior (XVII) con un compuesto que tiene (XXI):



y en presencia de una amina NH(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>).

[0148] Los compuestos de fórmula (XX) y (XXI) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

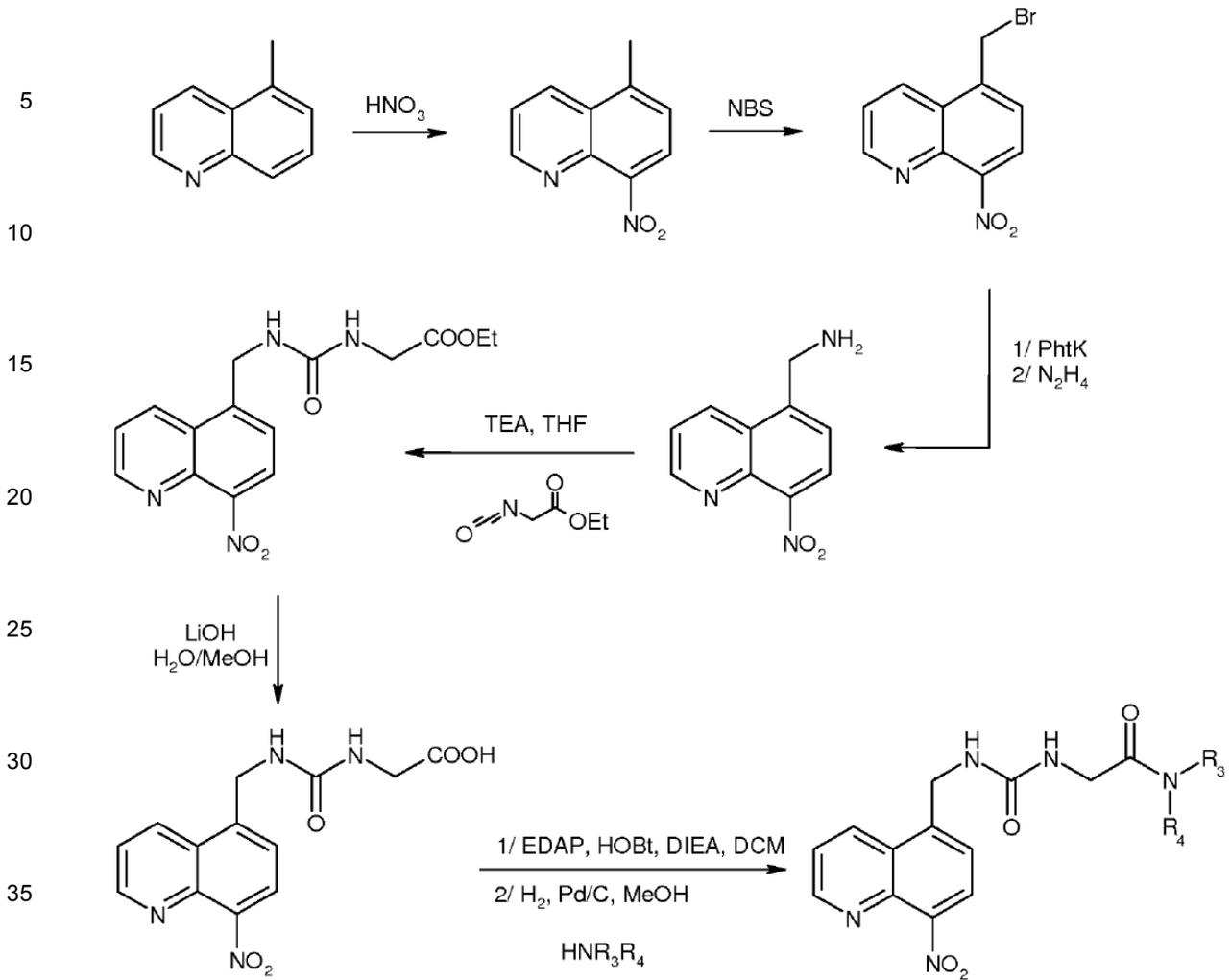


[0149] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (IX) como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

55

60

65



TEA = trimetilamina.

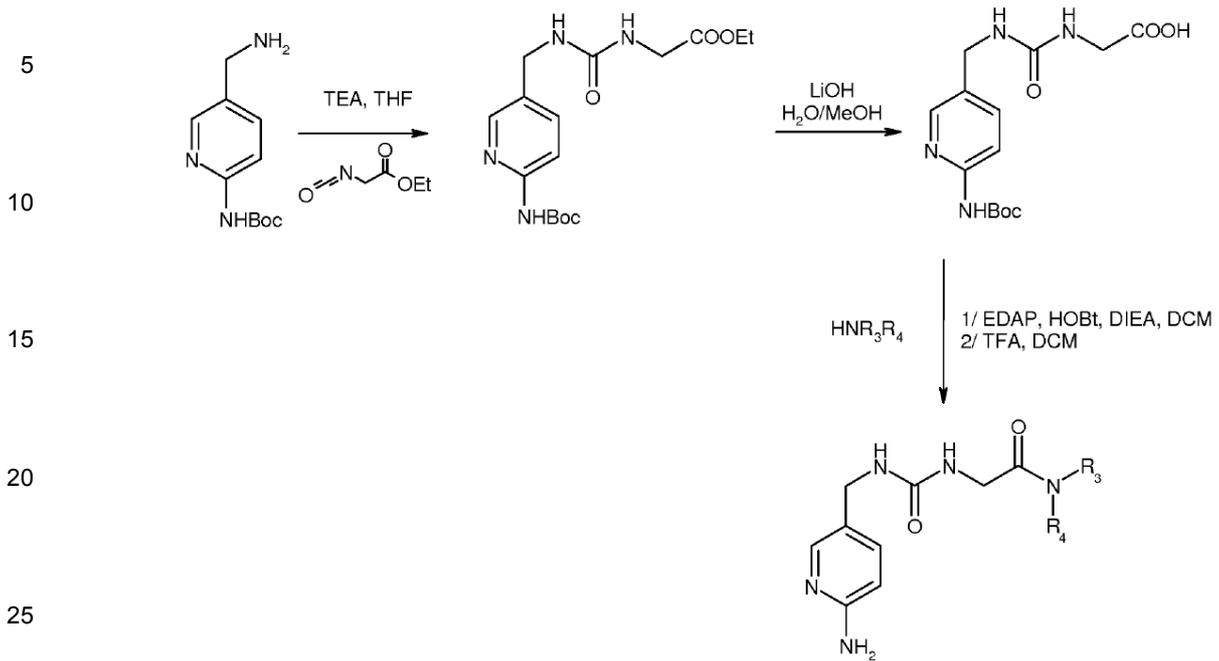
45 [0150] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (X) tal como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

50

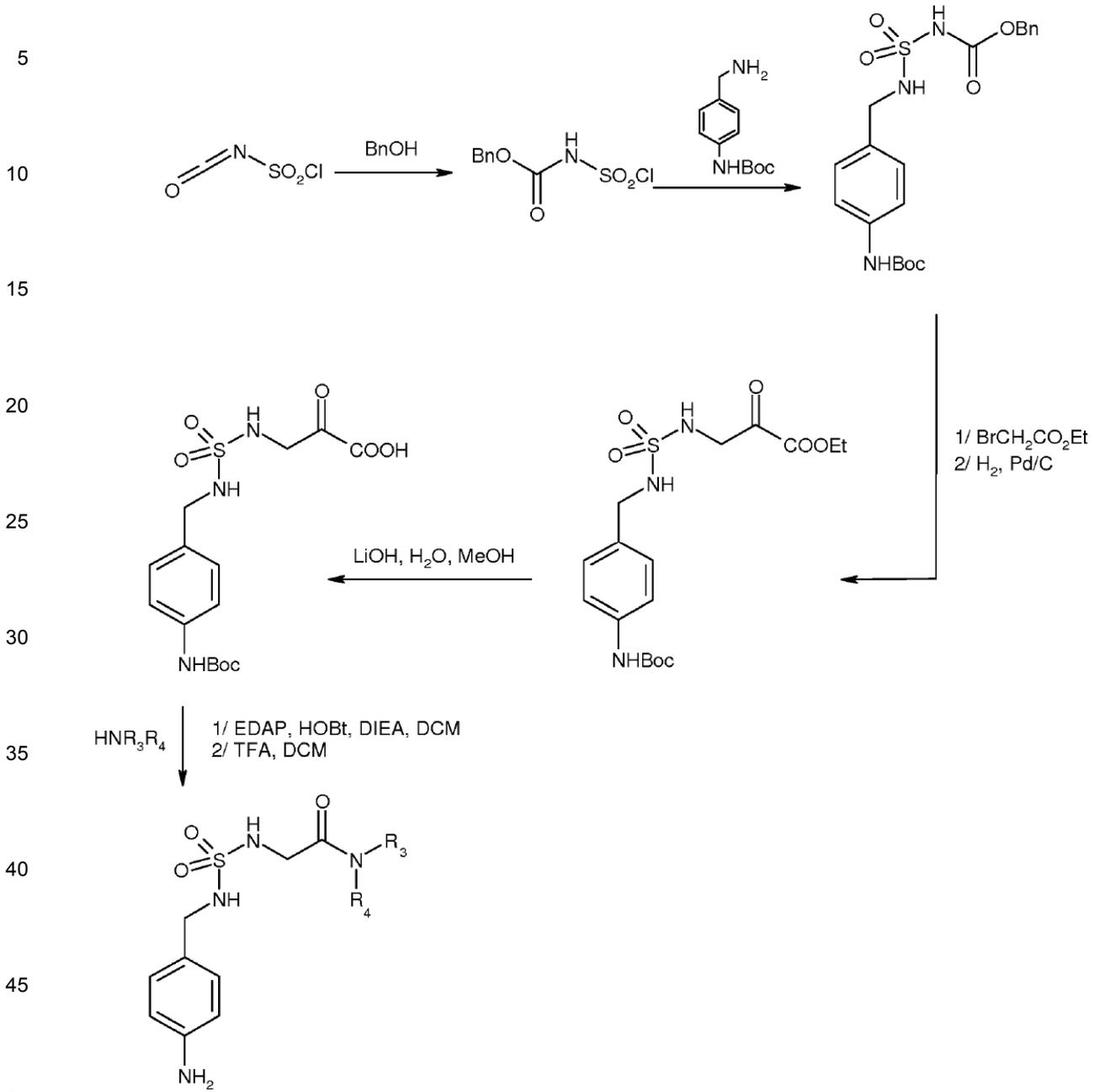
55

60

65



[0151] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (XI-1) como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



[0152] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (XI-2) como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

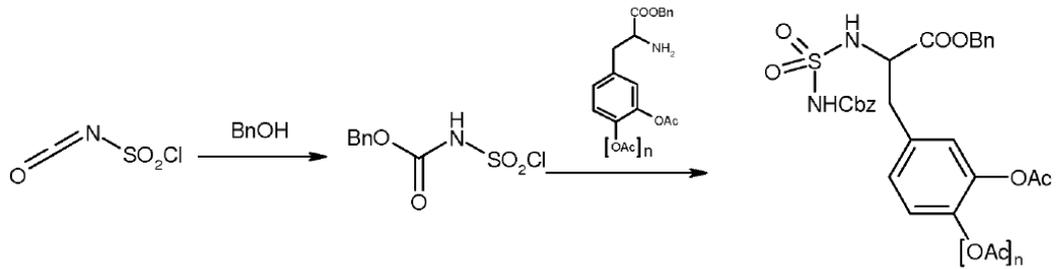
55

60

65

5

10



15

20

25

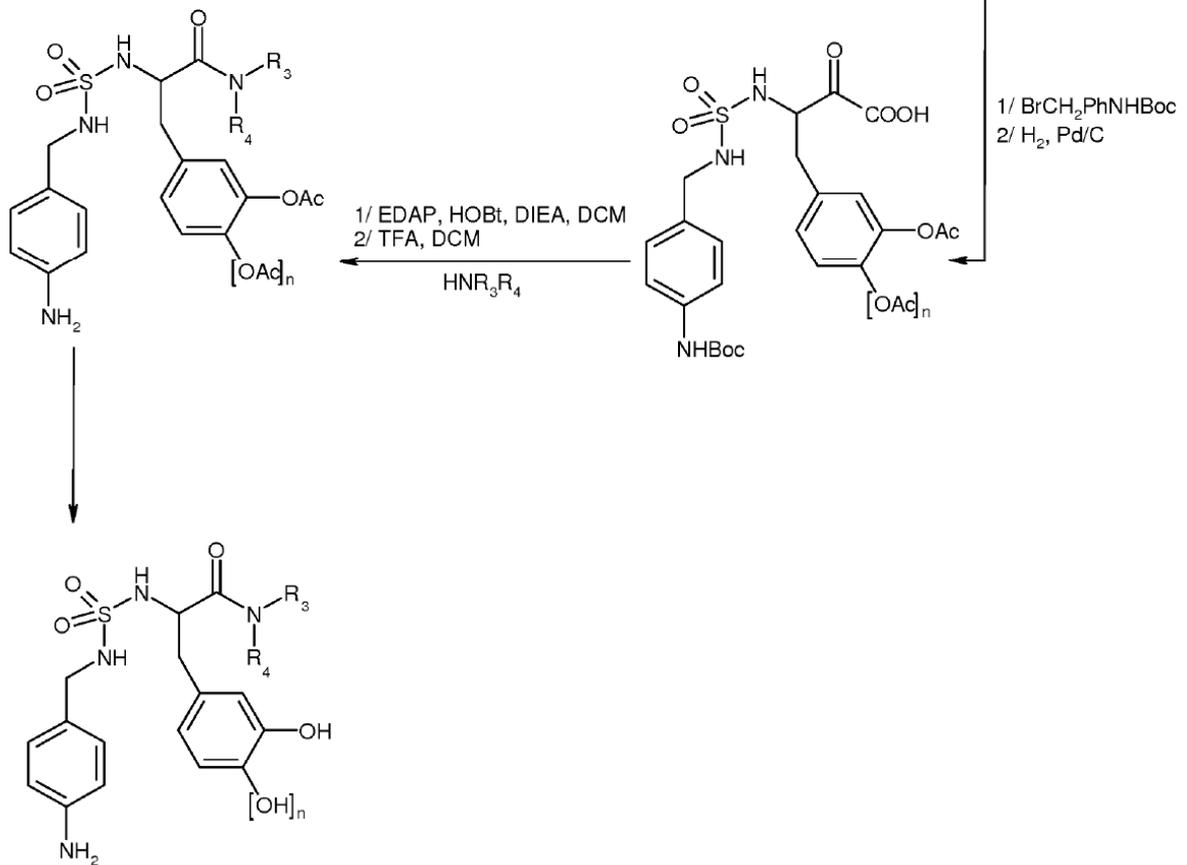
30

35

40

45

50

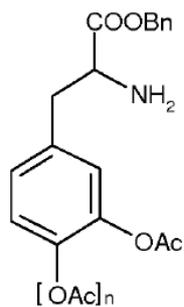


[0153] El compuesto que tiene la siguiente fórmula:

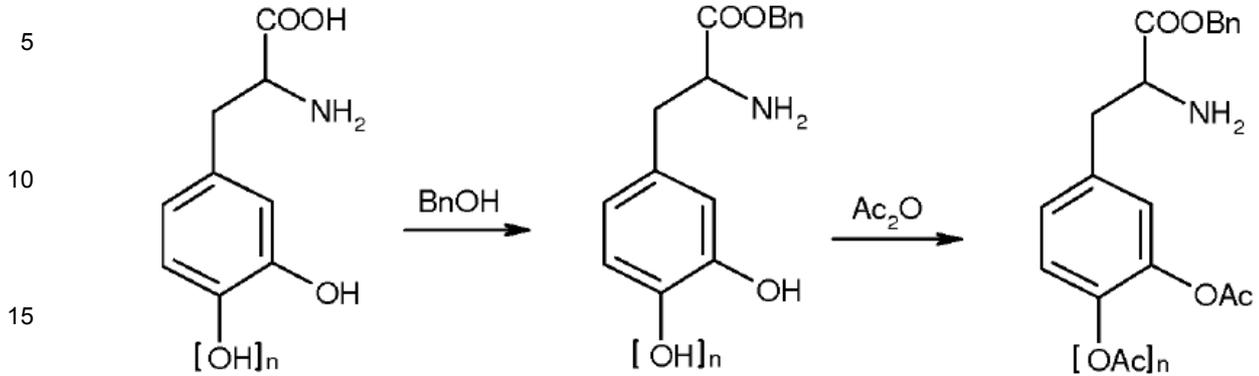
55

60

65



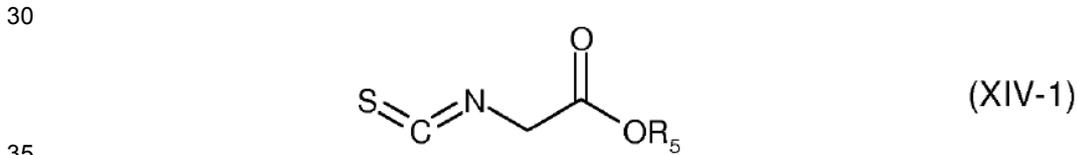
puede obtenerse de acuerdo con



20 **[0154]** Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (XIII) como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de isocianatoacetato de etilo con una amina que tiene la fórmula  $H_2N-(CH(R_6))_nR_7$ ,  $n$ , siendo  $R_6$  y  $R_7$  tal como se han definido en la fórmula (XIII).

25 **[0155]** Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF).

**[0156]** Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de un isotiocianatoacetato que tiene la fórmula (XIV-1):



con una amina que tiene la fórmula

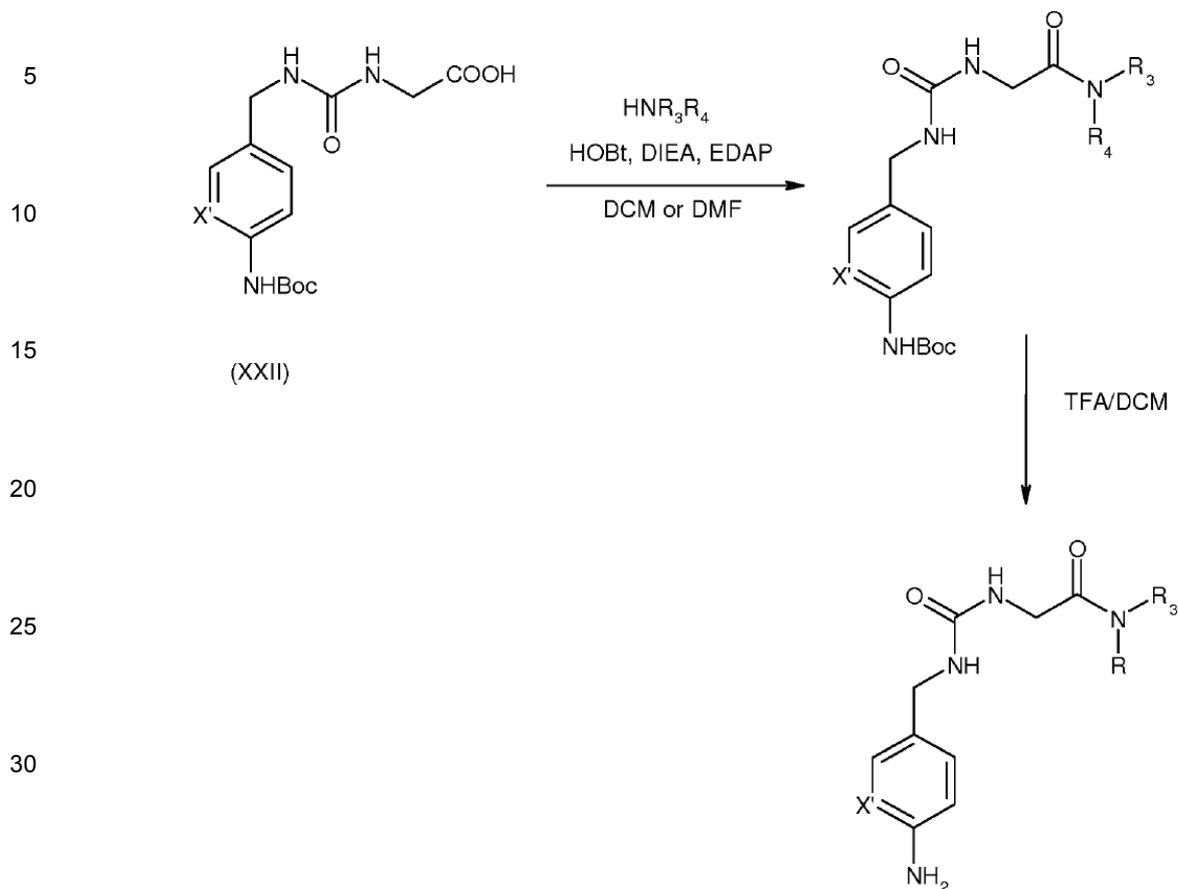


**[0157]** Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (XV) tal como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

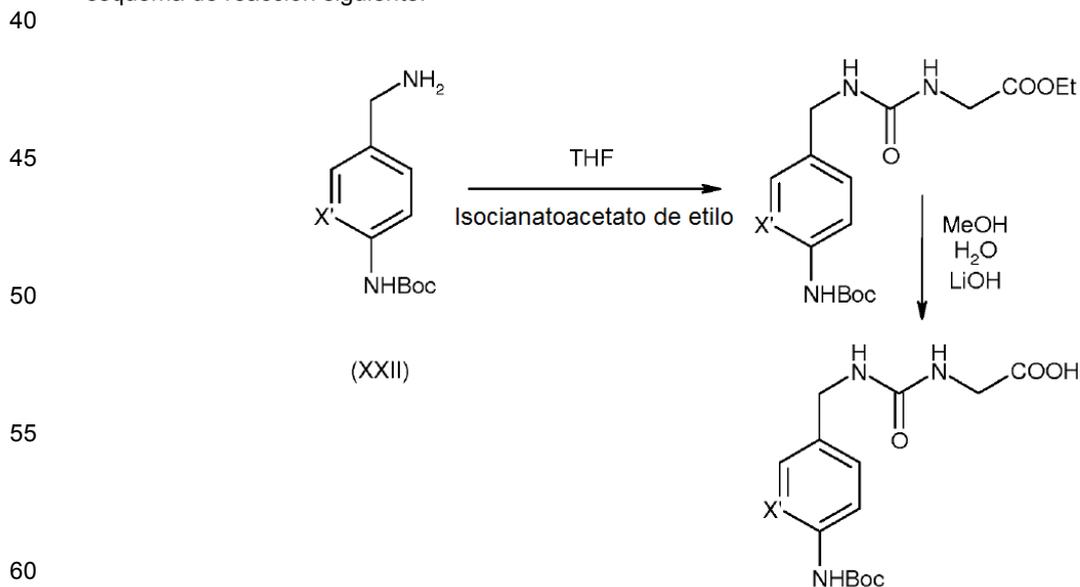
55

60

65



[0158] Los compuestos mencionados anteriormente que tiene la fórmula (XXII) se preparan de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



[0159] Se da a conocer un procedimiento para preparar compuestos que tienen la fórmula (XXIII) como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto que tiene la fórmula R<sub>7</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, en la que R<sub>7</sub> y n son como se han definido anteriormente en la fórmula (XXIII), con un compuesto de isocianatoacetato de

fórmula  $R_5O-CO-CH_2-NCO$ , siendo  $R_5$  como se ha definido anteriormente en la fórmula (I).

## PARTE EXPERIMENTAL

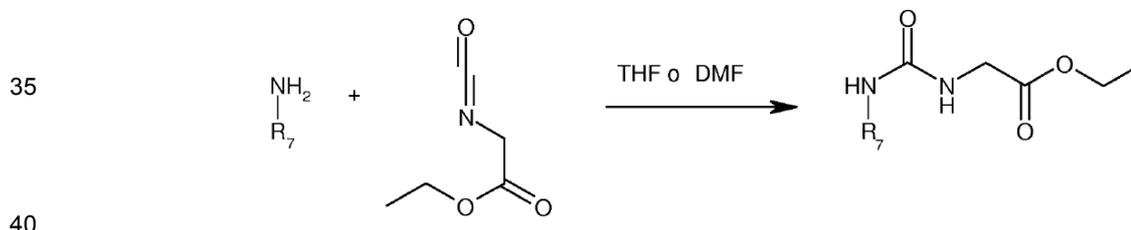
### 5 A - SÍNTESIS DE COMPUESTOS

[0160] **Procedimientos generales.** Todos los reactivos comerciales (Aldrich, Acros, Chembridge, Chemivate) y disolventes (SDS) se usaron sin purificación adicional. Los espectros de masas se adquirieron en condiciones ESI utilizando un Micromass Q-ToF. Los espectros de RMN  $^1H$  de todos los compuestos se registraron en los espectrómetros Bruker 200, 300, 400, 500 y 600 MHz usando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, y se indicaron datos de desplazamiento químico ( $\delta$ ) para la resonancia de protones en partes por millón (ppm) con relación a TMS estándar interno. Se realizó una cromatografía en capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de Macherey-Nagel y se visualizó mediante luz UV. Se llevó a cabo la cromatografía ultrarrápida utilizando SDS gel de sílice 60 (malla 35-70) con hexano, acetato de etilo (EtOAc), diclorometano (DCM), éter de petróleo (EDP) y metanol (MeOH) como eluyentes con proporción de disolvente cromatográfico expresada en una base de volumen:volumen. Los rendimientos químicos descritos no se optimizaron. La cromatografía HPLC se realizó usando un Waters Alliance 2790 (detector UV); Procedimiento A: Columna Thermo Hypersil C18 (50 x 2,1 mm), gradiente de ácido elución agua/acetronitrilo/ácido trifluoroacético (99,9%/0%/0,1% a 19,9%/80%/0,1% en 15 mn); procedimiento B: columna Waters Atlantis C18 (250 x 5mm), gradiente de elución agua/acetronitrilo/ácido trifluoroacético (99,9%/0%/0,1% a 9,9%/90%/0,1% en 30 min). Los espectros de masas se determinaron utilizando un Micromass Q-ToF Electrospray (ESI) de Bruker.

#### I - SÍNTESIS DE UREAS (1-46): PROCEDIMIENTO GENERAL

[0161] Se disolvió isocianatoacetato de etilo (1 equivalente, 100 mg, 87  $\mu$ l, 0,77 mmol) en THF (0,4 M) o en DMF (0,4 M). Se añadió un equivalente de trietilamina si la amina es una forma de sal de HCl, a continuación, se añadió la amina (1 equivalente) en una porción y la mezcla de reacción se dejó 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (control con TLC), la mezcla de reacción se concentró y se purificó con diferentes procedimientos.

[0162] Los compuestos de 1 - 46 se prepararon de acuerdo el siguiente esquema de reacción:



[0163] Se corresponden a compuestos que tienen la fórmula (XIII) en la que  $n$  es 0.

#### 45 **Ejemplo 1: Preparación de 2-(3-(2-morfolinobencil)ureido)acetato de etilo (F510) (1).**

Se purificó 1 por precipitación en AcOEt/EDP para proporcionar 200 mg de un sólido blanco (87%)  $R_f = 0,52$  (AcOEt). RMN  $^1H$  (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,82 (t, 4H,  $J = 4,3$  Hz), 3,74 (t, 4H,  $J = 4,3$  Hz), 3,79 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,28 (d, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 6,32 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,56 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 7,05 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,11 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,22 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,27 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz). Procedimiento A de HPLC  $tr = 8,34$  mn (100%). ESI-MS  $m/z$ : 322,2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo 2: Preparación de 2-(3-(3-fluorobencil)ureido)acetato de etilo (F511) (2).** Se purificó 2 por precipitación en EDP para proporcionar 194 mg de un sólido blanco (98%)  $R_f = 0,55$  (AcOEt). RMN  $^1H$  (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,23 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 6,36 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,75 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,05 (m, 3H), 7,35 (m, 1H). Procedimiento A de HPLC  $tr = 8,98$  mn (97,5%). ESI-MS  $m/z$ : 255,2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

60 **Ejemplo 3: Preparación de 2-(3-(3-metoxibencil)ureido)acetato de etilo (F512) (3).** Se purificó 3 por precipitación en EDP para proporcionar 199 mg de un sólido blanco (97%)  $R_f = 0,71$  (AcOEt). RMN  $^1H$  (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,78 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,18 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 6,29 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,66 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,81 (m, 3H), 7,22 (t, 1H, 8,0 Hz). Procedimiento A de HPLC  $tr = 8,92$  mn (100%). ESI-MS  $m/z$ : 267,2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

65 **Ejemplo 4: Preparación de 2-(3-(4-fluorobencil)ureido)acetato de etilo (F513) (4).** Se purificó 4 por precipitación en AcOEt/EDP para proporcionar 177 mg de un sólido blanco (90%)  $R_f = 0,55$  (AcOEt). RMN  $^1H$  (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,19 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 6,30 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,69

(t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,14 (m, 2H), 7,29 (m, 2H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 8,97$  mn (98,1%). ESI-MS  $m/z$ : 255,2 [M + H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 5: Preparación de 2-(3-(3-bencil)ureido)acetato de etilo (F514) (5).** Se purificó 5 por precipitación en EDP para proporcionar 213 mg de un sólido blanco (90%)  $R_f = 0,53$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  0,95 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,54 (d, 2H,  $J = 6,1$  Hz), 3,85 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,06 (d, 2H,  $J = 6,1$  Hz), 6,14 (t, 1H,  $J = 6,1$  Hz), 6,58 (t, 1H,  $J = 6,1$  Hz), 7,64 (m, 4H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 11,45$  mn (91,2%). ESI-MS  $m/z$ : 305,2 [M + H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 6: Preparación de 2-(3-(2-(fenilamino)etil)ureido)acetato de etilo (F515) (6).** Se purificó 6 por precipitación en EDP para proporcionar 199 mg de un sólido blanco (97%)  $R_f = 0,43$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,66 (sl, 1H), 3,15 (t, 2H, 4,5 Hz), 3,36 (q, 2H, 5,5 Hz), 3,91 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz), 4,07 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 5,15 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 5,25 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 6,53 (d, 2H, 7,5 Hz), 6,62 (t, 1H, 7,5 Hz), 7,09 (t, 2H, 7,5 Hz). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 7,30$  mn (96,1%). ESI-MS  $m/z$ : 266,2 [M + H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 7: Preparación de 2-(3-(2-(2-morfolinoetoxi)bencil)ureido)acetato de etilo (F516) (7).** Se purificó 7 por precipitación en EDP para proporcionar 282 mg de un sólido blanco (99%)  $R_f = 0,14$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,51 (t, 4H,  $J = 4,7$  Hz), 2,74 (t, 2H,  $J = 5,3$  Hz), 3,66 (t, 4H,  $J = 4,7$  Hz), 3,89 (d, 2H,  $J = 5,3$  Hz), 4,08 (m, 4H), 4,28 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 5,12 (sl, 1H), 5,53 (sl, 1H), 6,77 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 6,83 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,16 (m, 2H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 8,70$  mn (96,9%). ESI-MS  $m/z$ : 366,2 [M + H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 8: Preparación de 2-(3-(4-hidroxifeniletil)ureido)acetato de etilo (F517) (8).** Se purificó 8 por precipitación en EDP para proporcionar 201 mg de un sólido blanco (98%)  $R_f = 0,32$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,55 (t, 2H, 7,3 Hz), 3,15 (q, 2H, 6,8 Hz), 3,75 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 6,11 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,21 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,68 (d, 2H, 8,3 Hz), 6,99 (d, 1H, 8,3 Hz), 9,16 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 7,64$  mn (99,4%). ESI-MS  $m/z$ : 267,2 [M + H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 9: Preparación de 2-(3-(3-clorobencil)ureido)acetato de etilo (F518) (9).** Se purificó 9 por precipitación en EDP para proporcionar 209 mg de un sólido blanco (99%)  $R_f = 0,48$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,09 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,22 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 6,36 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,75 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,05 (d, 1H, 7,3 Hz), 7,27 (m, 3H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 10,37$  mn (99,0%). ESI-MS  $m/z$ : 271,3/273,1 [M + H]<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 10: Preparación de 2-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ureido)acetato de etilo (F519) (10).** Se purificó 10 por precipitación en EDP para proporcionar 66 mg de un sólido blanco (35%)  $R_f = 0,83$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,05 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,51 (m, 3H), 2,89 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,24 (t, 2H,  $J = 11,3$  Hz), 3,75 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,83 (dd, 2H,  $J = 10,3$ ; 3,4 Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 6,11 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,22 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 6,54$  mn (92,2%). ESI-MS  $m/z$ : 245,2 [M + H]<sup>+</sup>.

35 **Ejemplo 11: Preparación de 2-(3-(3,5-diclorobencil)ureido)acetato de etilo (F520) (11).** Se purificó 11 por precipitación en EDP para proporcionar 217 mg de un sólido blanco (92%)  $R_f = 0,75$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,32 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,09 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,22 (d, 2H,  $J = 6,1$  Hz), 6,44 (t, 1H,  $J = 6,1$  Hz), 6,81 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,29 (d, 2H, 1,9 Hz), 7,46 (t, 1H, 1,9 Hz). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 12,08$  mn (96,1%). ESI-MS  $m/z$ : 305,1/307,1 [M + H]<sup>+</sup>.

40 **Ejemplo 12: Preparación de 2-(3-(2-(4-aminofenil)etil)ureido)acetato de etilo (F521) (12).** Se purificó 12 por precipitación en AcOEt/EDP para proporcionar 63 mg de un sólido blanco (31%)  $R_f = 0,36$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,48 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,91 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,07 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,84 (s, 2H), 6,08 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 6,21 (d, 2H, 5,9 Hz), 6,48 (d, 2H, 8,2 Hz), 6,84 (d, 2H, 8,2 Hz). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 6,12$  mn (97,1%). ESI-MS  $m/z$ : 266,2 [M + H]<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 13: Preparación de 2-(3-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilmetil)ureido)acetato de etilo (F522) (13).** Se purificó 13 por precipitación en EDP para proporcionar 142 mg de un sólido blanco (65%)  $R_f = 0,32$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,09 (m, 4H), 5,97 (s, 1H), 6,25 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,62 (t, 1H, 6,0 Hz), 6,75 (d, 1H, 8,3; 1,9 Hz), 7,80 (m, 2H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 8,76$  mn (99,6%). ESI-MS  $m/z$ : 281,2 [M + H]<sup>+</sup>.

50 **Ejemplo 14: Preparación de 2-(3-(4-bromobencil)ureido)acetato de etilo (F523) (14).** Se purificó 14 por precipitación en EDP para proporcionar 100 mg de un sólido blanco (41%)  $R_f = 0,70$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,18 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 6,30 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,72 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,20 (d, 2H, 8,1 Hz), 7,50 (d, 2H, 8,1 Hz). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 10,95$  mn (98,4%). ESI-MS  $m/z$ : 315,1/317,1 [M + H]<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo 15: Preparación de 2-(3-(3-pirimidin-2-il)bencil)ureido)acetato de etilo (F524) (15).** Se purificó 15 por precipitación en EDP para proporcionar 158 mg de un sólido blanco (65%)  $R_f = 0,22$  (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,25 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,85 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,15 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,37 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 6,40 (t, 1H,  $J = 5,8$

H<sub>z</sub>), 6,85 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz), 7,50 (m, 3H), 8,32 (dd, 1H, 7,4, 1,2 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,95 (dd, 2H, *J* = 4,8, 1,2 Hz). Procedimiento A de HPLC tr = 9,07 mn (93,1%). ESI-MS *m/z*: 315,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16: Preparación de 2-(3-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)metil)ureido)acetato de etilo (F525) (16).** El residuo se tomó con AcOEt, la fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 16 como un sólido blanco (148 mg; 66%) R<sub>f</sub> = 0,47 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,24 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,84 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,16 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,21 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,33 (m, 4H), 6,37 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,55 (t, 1H, 6,0 Hz), 6,81 (m, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,35 mn (99,6%). ESI-MS *m/z*: 295,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17: Preparación de 2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)ureido)acetato de etilo (F526) (17).** Se purificó 17 por precipitación en EDP para proporcionar 196 mg de un sólido blanco (95%) R<sub>f</sub> = 0,47 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,36 (s, 3H), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,10 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,19 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,07 (s, 1H), 6,38 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,70 (t, 1H, 6,0 Hz). Procedimiento A de HPLC tr = 6,72 mn (99,3%). ESI-MS *m/z*: 242,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18: Preparación de 2-(3-(3-(morfolinometil)encil)ureido)acetato de etilo (F527) (18).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH 98/2) para proporcionar la urea 18 (210 mg; 81%) como un sólido blanco R<sub>f</sub> = 0,31 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,34 (d, 4H, *J* = 4,2 Hz), 3,37 (s, 2H), 3,61 (m, 4 Hz), 3,87 (m, 2H), 4,06 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,24 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 5,40 (sl, 2H), 7,13 (m, 4H). Procedimiento A de HPLC tr = 7,02 mn (93,5%). ESI-MS *m/z*: 336,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19: Preparación de 2-(3-((2-furfur-2-il)encil)ureido)acetato de etilo (F528) (19).** Se purificó 19 por precipitación en EDP para proporcionar 230 mg de un sólido blanco (98%) R<sub>f</sub> = 0,71 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,79 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,38 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 6,39 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz), 6,63 (m, 1H), 6,68 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz), 6,75 (d, 1H, 3,3 Hz), 7,33 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,81 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 11,72 mn (91,7%). ESI-MS *m/z*: 303,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20: Preparación de 2-(3-((2-morfolino-piridin-4-il)metil)ureido)acetato de etilo (F529) (20).** Se purificó 20 por precipitación en EDP para proporcionar 133 mg de un sólido blanco (53%) R<sub>f</sub> = 0,19 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,42 (t, 4H, 4,9 Hz), 3,69 (t, 4H, 4,9 Hz), 3,78 (d, 2H, 6,1 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,15 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,33 (t, 1H, *J* = 6,1 Hz), 6,57 (d, 1H, 5,0 Hz), 6,68 (s, 1H), 6,72 (t, 1H, 6,1 Hz), 8,03 (d, 1H, 5,0 Hz). Procedimiento A de HPLC tr = 6,72 mn (100%). ESI-MS *m/z*: 323,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21: Preparación de 2-(3-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)encil)ureido)acetato de etilo (F530) (21).** Se purificó 21 por precipitación en EDP para proporcionar 208 mg de un sólido blanco (89%) R<sub>f</sub> = 0,11 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,18 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,79 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,31 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,38 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,81 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,30 (d, 1H, 7,6 Hz), 7,50 (t, 1H, 7,7 Hz), 7,73 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,27 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 8,16 mn (98,7%). ESI-MS *m/z*: 304,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22: Preparación de 2-(3-(3-(1H-pirazol-1-il)encil)ureido)acetato de etilo (F531) (22).** Se purificó 22 por precipitación en EDP para proporcionar 224 mg de un sólido blanco (95%) R<sub>f</sub> = 0,38 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,16 mn (96,6%). ESI-MS *m/z*: 303,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23: Preparación de 2-(3-(2-fluoro-6-aminobencil)ureido)acetato de etilo (F532) (23).** El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la urea 23 (182 mg; 43%) como un sólido blanco R<sub>f</sub> = 0,76 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,11 (m, 4H), 5,58 (s, 2H), 6,19 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,29 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,43 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,69 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,95 (m, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 7,26 mn (99,5%). ESI-MS *m/z*: 270,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24: Preparación de 2-(3-(benzofuran-5-ilmetil)ureido)acetato de etilo (F533) (24).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc) y finalmente se precipitó en EDP para proporcionar la urea 24 (29 mg; 14%) como un sólido blanco R<sub>f</sub> = 0,55 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,79 (d, 2H, 5,7 Hz), 4,08 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,29 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz), 6,28 (t, 1H, 5,7 Hz), 6,70 (t, 2H, 5,9 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,53 (m, 2H), 8,00 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,95 mn (98,5%). ESI-MS *m/z*: 277,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25: Preparación de 2-(3-((1H-benzo [d] imidazol-2-il)metil)ureido)acetato de etilo (F538) (25).** El residuo se tomó con AcOEt, la fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó 25 por precipitación en EDP para proporcionar 95 mg de un sólido amarillo (44%) R<sub>f</sub> = 0,89 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,82 (d, 2H, 5,9 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,43 (d, 2H, 5,7 Hz), 6,52 (t, 1H, *J* = 5,9 Hz), 6,83 (t, 1H, 5,7 Hz), 7,13 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, 5,7 Hz), 7,54 (d, 1H, 5,7 Hz), 12,16 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 6,48 mn (98,9%). ESI-MS *m/z*: 277,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26: Preparación de 2-(3-(3,4-dihidroxibencil)ureido)acetato de etilo (F548) (26).** El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la urea 26 (81 mg; 36%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,34 (d, 4H, J = 4,2 Hz), 3,37 (s, 2H), 3,61 (m, 4 Hz), 3,87 (m, 2H), 4,06 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,24 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 5,40 (sl, 2H), 7,13 (m, 4H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,64 mn (100%). ESI-MS *m/z*: 269,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27: Preparación de 2-(3-(3-aminobencil)ureido)acetato de etilo (F549) (27).** El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la urea 27 (160 61 mg; 31%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,80 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,10 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 6,25 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,45 (m, 3H), 6,53 (t, 1H, 6,0 Hz), 6,95 (t, 1H, 7,5 Hz). Procedimiento A de HPLC tr = 5,02 mn (99,9%). ESI-MS *m/z*: 252,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 28: Preparación de 2-(3-(3-metoxi-4-hidroxibencil)ureido)acetato de etilo (F570) (28).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/EDP 8/2) para proporcionar la urea 28 (30 mg; 17%) como un sólido blanco Rf = 0,14 (AcOEt/EDP 8/2). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,80 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,10 (m, 4H), 6,24 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,56 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,70 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 8,83 (sl, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 6,98 mn (98,0%). ESI-MS *m/z*: 283,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29: Preparación de 2-(3-(2-(4-amino-6-hidroxipirimidin-2-il)etil)ureido)acetato de etilo (F571) (29).** La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas en DMF. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH 7/3) para proporcionar la urea 29 (52 mg; 33%) como un sólido blanco Rf = 0,24 (AcOEt/MeOH 7/3). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,54 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,75 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,07 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,86 (s, 1H), 6,33 (m, 2H), 6,36 (s, 2H), 11,35 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,78 mn (99,4). ESI-MS *m/z*: 284,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 30: Preparación de 2-(3-(2,4-dihidroxibencil)ureido)acetato de etilo (F572) (30).** El residuo se tomó con AcOEt, la fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc) para proporcionar la urea 30 (28 mg; 19%) como un sólido blanco Rf = 0,44 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,20 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,01 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,11 (q, 2H, 7,1 Hz), 6,16 (dd, 1H, J = 8,1; 2,3 Hz), 6,25 (d, 1H, 2,3 Hz), 6,40 (t, 1H, 6,0 Hz), 6,53 (t, 1H, 6,0 Hz), 6,89 (d, 1H, 8,1 Hz), 9,14 (s, 1H), 9,62 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 6,88 mn (98,7%). ESI-MS *m/z*: 269,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31: Preparación de 3-((3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)metil)benzoato de etilo (F578) (31).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc) para proporcionar la urea 31 (41 mg; 29%) como un sólido blanco Rf = 0,55 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,20 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,80 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,87 (s, 3H), 4,10 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,29 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 6,38 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,86 (m, 2H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,09 mn (100%). ESI-MS *m/z*: 295,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)acetato de etilo (F428) (32).** Se purificó 32 por precipitación en EDP para proporcionar 221 mg de un sólido blanco (92%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 252,2 [M + H]<sup>+</sup>. T

**Ejemplo 33: Preparación de 2-(3-(4-metoxibencil)ureido)acetato de etilo (F429) (33).** Se purificó 33 por precipitación en EDP para proporcionar 182 mg de un sólido blanco (83%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 267,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34: Preparación de 2-(3-(4-clorobencil)ureido)acetato de etilo (F430) (34).** Se purificó 34 por precipitación en EDP para proporcionar 205 mg de un sólido blanco (98%) Rf = 0,48 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,09 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 6,36 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,75 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,05 (d, 1H, 7,3 Hz), 7,27 (m, 3H). ESI-MS *m/z*: 271,3/273,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35: Preparación de 2-(3-(2-morfolinoetil)ureido)acetato de etilo (F431) (35).** Se purificó 35 por precipitación en EDP para proporcionar 201 mg de un sólido blanco (93%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 260,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36: Preparación de 2-(3-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil)ureido) acetato de etilo (F432) (36).** Se purificó 36 por precipitación en EDP para proporcionar 208 mg de un sólido blanco (96%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 271,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37: Preparación de 2-(3-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)ureido)acetato de etilo (F433) (37).** Se purificó

37 por precipitación en EDP para proporcionar 198 mg de un sólido blanco (89%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 259,2 [M + H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 38: Preparación de 2-(3-(4-nitroencil)ureido)acetato de etilo (F436) (38).** Se purificó 38 por precipitación en EDP para proporcionar 205 mg de un sólido blanco (94%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 282,2 [M + H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 39: Preparación de 2-(3-bencil)ureido)acetato de etilo (F494) (39).** Se purificó 39 por precipitación en EDP para proporcionar 222 mg de un sólido blanco (99%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 237,2 [M + H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 40: Preparación de 2-(3-(piperidin-4-ilmetil)ureido)acetato de etilo (F509) (40).** El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la urea 39 (92 mg; 39%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,11 (m, 4H), 5,58 (s, 2H), 6,19 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,29 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,69 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,95 (m, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 7,26 mn (99,5%). ESI-MS *m/z*: 244,2 [M + H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 41: Preparación de 2-(3-((Naft-1-il)metil)ureido)acetato de etilo (F490) (41).** Se purificó 41 por precipitación en EDP para proporcionar 197 mg de un sólido blanco (92%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 287,2 [M + H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 42: Preparación de 2-(3-(piridin-4-ilmetil)ureido)acetato de etilo (F491) (42).** Se purificó 42 por precipitación en EDP para proporcionar 202 mg de un sólido blanco (93%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 238,2 [M + H]<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 43: Preparación de 2-(3-(piridin-3-ilmetil)ureido)acetato de etilo (F492) (43).** Se purificó 43 por precipitación en EDP para proporcionar 208 mg de un sólido blanco (94%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 238,2 [M + H]<sup>+</sup>.

35 **Ejemplo 44: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)acetato de etilo (F536) (44).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH 7/3) para proporcionar la urea 44 (90 mg; 71%) como un sólido blanco R<sub>f</sub> = 0,28 (AcOEt/MeOH 7/3). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 0,97 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,77 (d, 2H, 5,7 Hz), 3,84 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,55 (s, 2H), 5,97 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,25 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,03 (d, 1H, 8,4 Hz), 7,56 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,65 mn (100%). ESI-MS *m/z*: 253,2 [M + H]<sup>+</sup>.

40 **Ejemplo 45: Preparación de 2-(3-(piridin-2-ilmetil)ureido)acetato de etilo (F493) (45).** Se purificó 45 por precipitación en EDP para proporcionar 201 mg de un sólido blanco (92%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,14 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,61 (t, 1H, 6,0 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 238,2 [M + H]<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 46: Preparación de 2-(3-(6-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureido)etilo (F729) (46).** Se disolvieron (R)-2,3-dihidro-1H-indeno-1,6-diamina (1 eq, 100 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (2,5 eq, 158 μl, 1,15 mmol) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota isocianatoacetato de etilo (1 eq, 59 mg, 51 μl, 0,46 mmol) y se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar el compuesto 46 (26 mg, 21%) como un sólido blanco R<sub>f</sub> = 0,26. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 6,91 (d, J = 7,8, 1H), 6,47-6,39 (m, 2H), 6,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,02-4,88 (m, 3H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 6,0, Hz 2H), 2,87-2,57 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,31-1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,60 mn (93,4%). ESI-MS *m/z*: 278,2 [M + H]<sup>+</sup>.

## **II - SÍNTESIS DE UREAS (47-52): PROCEDIMIENTO GENERAL.**

60 **[0164]** Se disolvió el derivado ciano (N≡C-R<sub>7</sub>) (0,3 g, 1 equivalente) en 100 ml de MeOH, a continuación, se aplicó una presión de 40 bares de hidrógeno en presencia de Ni/Raney durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash para dar la amina. La amina (1 equivalente) se disolvió en DMF (0,4 M), a continuación se añadió el isocianatoacetato de etilo (1 equivalente) en una porción y la mezcla de reacción se dejó 2 horas a temperatura ambiente. Después de que la reacción era completa (control por TLC), la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash para proporcionar la urea.

[0165] Los compuestos 47 - 52 se preparan de acuerdo el siguiente esquema de reacción:



**Ejemplo 47: Preparación de 2-(3-((indol-5-il)metil)ureido)acetato de etilo (F575) (47).** Se redujo 5-ciano-indol (0,3 g, 2,11 mmol) para obtener el 5-aminometilindol (0,18 g, 59%) después de la purificación por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 7/3, a continuación MeOH) Rf = 0,09 (MeOH). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 2,40 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,49 (s, 1H), 11,00 (s, 1H). El 5-aminometilindol (57 mg, 0,39 mmol) se utilizó para obtener la urea 47 (63 mg, 66%) después del tratamiento del producto en bruto por EDP Rf = 0,57 (AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,81 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,11 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,28 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,24 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,39 (s, 1H), 6,58 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,01 (d, 1H, 8,3 Hz), 7,38 (m, 3H), 11,03 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 8,37 mn (97,3%). ESI-MS m/z: 276,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48: Preparación de 2-(3-(4-hidroxibencil)ureido)acetato de etilo (F576) (48).** Se redujo 4-ciano-fenol (0,3 g, 2,52 mmol) para obtener la 4-aminometil fenol (0,13 g, 43%) después de la purificación por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 7/3) Rf = 0,09 (AcOEt/MeOH 7/3). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 2,40 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 6,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 9,20 (s, 1H). El 4-aminometil fenol (48 mg, 0,39 mmol) se utilizó para obtener la urea 48 (23 mg, 26%, sólido amarillo) después de la purificación del producto en bruto por cromatografía flash (DCM/MeOH 95/5 Rf = 0,34). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,08 (m, 4H), 6,20 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,51 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 6,69 (d, 2H, 8,4 Hz), 7,05 (d, 2H, 8,4 Hz), 9,25 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC tr = 6,39 mn (92,6%). ESI-MS m/z: 253,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49: Preparación de 2-(3-((4-aminonaft-1-il)metil)ureido)acetato de etilo (F577) (49).** Se redujo 4-amino-1-naftalenocarbonitrilo (0,5 g, 2,98 mmol) para obtener 4-aminometil-1-amino-naftaleno (0,22 g, 43%) después de la purificación por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 7/3) Rf = 0,09 (AcOEt/MeOH 7/3). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,99 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,60 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 (m, 2H), 8,08 (m, 2H). El 4-aminometil-1-aminonaftaleno (154 mg, 0,89 mmol) se utilizó para obtener la urea 49 (12 mg, 5%, sólido amarillo) después de la purificación del producto en bruto por cromatografía flash (AcOEt Rf = 0,52). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,79 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 5,66 (s, 2H), 6,12 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,42 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,61 (d, 1H, 7,6 Hz), 7,15 (d, 1H, 7,6 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz). Procedimiento A de HPLC tr = 7,06 mn (89,7%). ESI-MS m/z: 302,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 50: 2-(3-(4-amino-3-metoxibencil)ureido)acetato de etilo (F674) (50).** Se redujo 4-amino-3-metoxibenzonitrilo (0,2 g, 1,12 mmol) para obtener la 4-(aminometil)-2-metoxianilina (m<sub>teo</sub> = 202 mg). Se usó el producto en bruto (202 mg, 1,1 mmol) para obtener urea (34 mg, rendimiento global de dos etapas = 10%, sólido blanco) tras la purificación del producto en bruto por cromatografía flash (EDP/EtOAc), Rf = 0,14 (EDP/EtOAc 30/70). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 6,74 (s, 1H), 6,62-6,58 (m, 2H), 6,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,62 (s ancho, 2H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,11 mn (94,1%). ESI-MS m/z: 282,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51: 2-(3-(4-amino-3-metilbencil)ureido)acetato de etilo (F690) (51).** Se redujo 4-amino-3-metilbenzonitrilo (0,2 g, 1,5 mmol) para obtener la 4-(aminometil)-2-metilnilina (m<sub>teo</sub> = 206 mg) como un aceite amarillo. Se usó el producto en bruto (206 mg, 1,5 mmol) para obtener urea (108 mg, rendimiento global de dos etapas = 27%, sólido blanco) tras la purificación del producto en bruto por cromatografía flash (EDP/EtOAc), Rf = 0,18 (EDP/EtOAc 30/70). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO): δ 6,88-6,96 (m, 2H), 6,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,47-6,37 (m, 1H), 6,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,75 (s ancho, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,07 mn (90,5%). ESI-MS m/z: 266,2 [M + H]<sup>+</sup>.

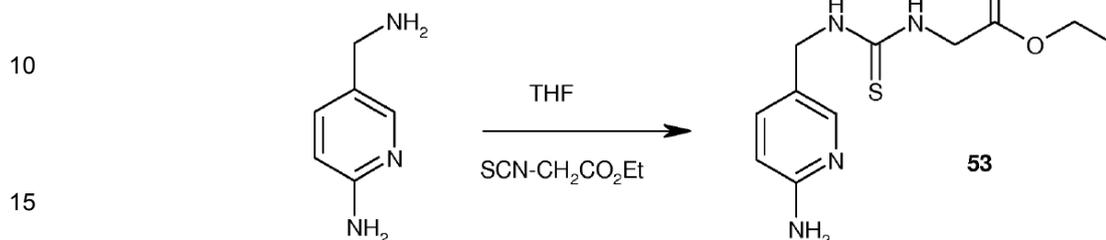
**Ejemplo 52: 2-(3-(4-amino-3-etilbencil)ureido)acetato de etilo (F692) (52).** Se redujo 4-amino-3-etilbenzonitrilo (0,2 g, 1,37 mmol) para obtener la 4-(aminometil)-2-etilanilina (m<sub>teo</sub> = 205 mg) como un aceite amarillo. Se usó el producto en bruto (205 mg, 1,37 mmol) para obtener urea (92 mg, rendimiento global de dos etapas = 24%, sólido blanco) tras la purificación del producto en bruto por cromatografía flash (EDP/EtOAc), Rf = 0,3 (EDP/EtOAc 30/70). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,02-6,88 (m, 2H), 6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,62 (s ancho, 2H), 2,48 (q, J

= 7,5 Hz, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,22 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,86 mn (86,4%). ESI-MS  $m/z$ : 280,2  $[M + H]^+$ .

### III - SÍNTESIS DE TIUREAS

5

[0166] Las tioureas se sintetizan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



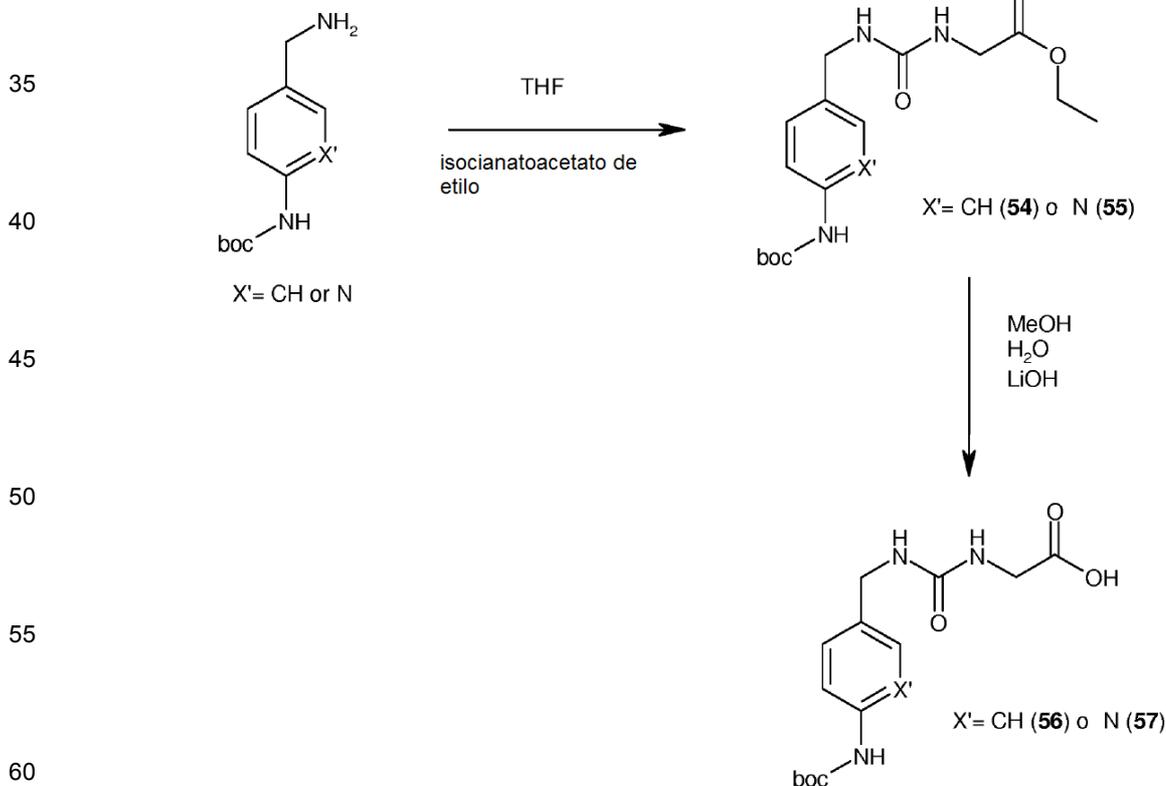
20 [0167] **Ejemplo 53: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)tioureido)acetato de etilo (F569) (53).** El isotiocianatoacetato de etilo (1 equivalente) se disolvió en THF (0,4 M), a continuación se añadió la amina (1 equivalente, 181 mg) en una porción y la mezcla de reacción se dejó 2 horas a temperatura ambiente. Después de que la reacción era completa (control por TLC), la mezcla de reacción se concentró y se purificó por precipitación en éter dietílico/hexano para obtener la tiourea 50 como un sólido blanco (264 mg, 89%). Procedimiento B de HPLC tr = 14,43 mn (92,4%). ESI-MS  $m/z$ : 269,2  $[M + H]^+$ .

25

### IV - SÍNTESIS DE AMIDAS (58-145): PROCEDIMIENTO GENERAL

#### IV-1 - SÍNTESIS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

30 [0168]



**[0169] Síntesis de éster 54 y 55: Procedimiento general.** Se disolvió isocianatoacetato de etilo (1 equivalente, 100 mg, 87  $\mu$ l, 0,77 mmol) en THF (0,4 M), después se añadió la amina (1 equivalente) en una porción y la mezcla de reacción se dejó 2 horas a temperatura ambiente. Después de la reacción que era completa (control por TLC), la mezcla de reacción se concentró y se purificó por precipitación en éter dietílico.

5 **[0170]** 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)encil)ureido)acetato de etilo (54). sólido blanco (7,82 g, 99%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,20 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,48 (s, 9H), 3,78 (d, 2H, 5,8 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,1 Hz), 4,13 (d, 2H, 5,5 Hz), 6,26 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 6,58 (t, 1H, 5,8 Hz), 7,12 (d, 2H, 8,4 Hz), 7,37 (d, 2H, 8,4 Hz), 9,27 (s, 1H).

10 **[0171]** 2-(3-((6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metil)ureido)acetato de etilo (55). sólido blanco (7,66 g, 97%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,18 (t, 3H, 7,3 Hz), 1,46 (s, 9H), 3,76 (d, 2H, 5,8 Hz), 4,08 (q, 2H, 7,3 Hz), 4,15 (d, 2H, 5,3 Hz), 6,37 (t, 1H,  $J = 5,3$  Hz), 6,73 (t, 1H, 5,8 Hz), 7,60 (d, 1H, 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, 8,4 Hz), 8,12 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

15 **[0172] Ácido 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)encil)ureido)acético (56).** Se disolvió 50 (7,5 g, 21,3 mmol) en 50 ml de MeOH y 50 ml de agua, se añadió LiOH (4 equivalentes, 2,0 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió 200 ml de agua, a continuación se extrajo dos veces con AcOEt. El agua se acidificó a pH 3 con HCl concentrado al 36%, a continuación se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar 56 (6,81 g, 99%) como un sólido blanco.

20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,72 (d, 2H, 5,7 Hz), 4,13 (d, 2H, 5,6 Hz), 6,14 (t, 1H, 5,6 Hz), 6,54 (t, 1H, 5,7 Hz), 7,13 (d, 2H, 8,5 Hz), 7,37 (d, 2H, 8,5 Hz), 9,26 (s, 1H), 12,21 (s, 1H).

25 **[0173] Ácido 2-(3-((6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)metil)ureido)acético (57).** Se disolvió 51 (7,5 g, 21,3 mmol) en 50 ml de MeOH y 50 ml de agua, se añadió LiOH (4 equivalentes, 2,0 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 200 ml de agua, después se extrajo dos veces con AcOEt. El agua se acidificó a pH 5 con HCl concentrado al 36%, después se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar 57 (6,74 g, 98%) como un sólido blanco.

30 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,97 (s, 2H), 4,16 (d, 2H, 5,6 Hz), 6,09 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 6,71 (t, 1H, 5,6 Hz), 7,60 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,72 (d, 1H, 8,7 Hz), 8,12 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

#### IV-2 - Síntesis de amidas (58-145)

##### **Procedimiento general.**

35 **[0174]** El ácido derivado 56 o 57 (1 equivalente) se disolvió en 2 ml de DCM o DMF. La amina (1,1 equivalentes), hidroxibenzotriazol (HOBt) (1,2 equivalentes), diisopropiletilamina (DIEA) (2,2 equivalentes) y 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAP) (1,2 equivalentes) se añadieron sucesivamente y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 100 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar la amida. Finalmente, la amida se disolvió en 2 ml de DCM y se añadieron a continuación 2 ml de TFA, la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por precipitación usando AcOEt/hexano para proporcionar la amida desprotegida 58-94bis.

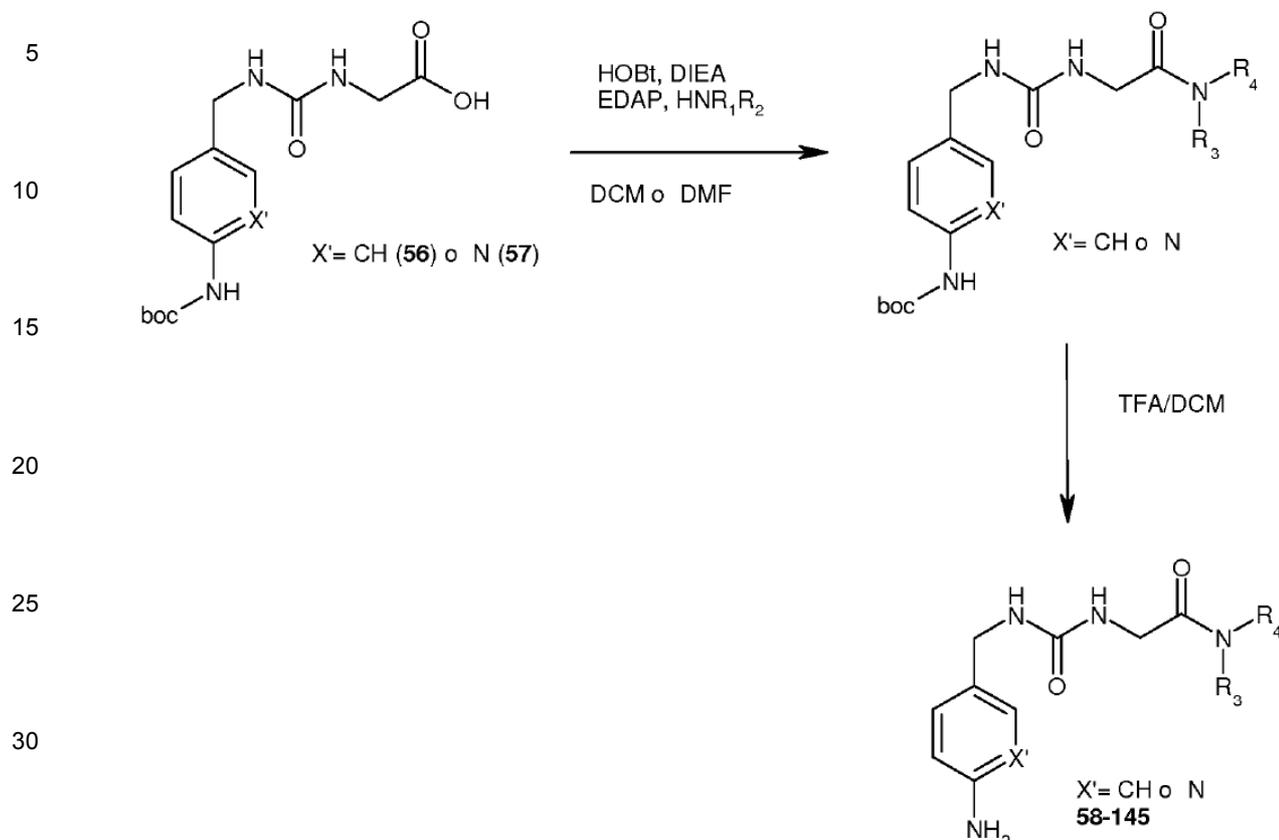
45 **[0175]** Las amidas 58-145 se preparan según el siguiente esquema de reacción:

50

55

60

65



**Ejemplo 54:** Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-2-oxoetil)urea (F537) (58). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt) para dar la amida protegida (100 mg; 44%) como un sólido blanco  $R_f = 0,09$  (AcOEt). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,81 (d, 2H,  $J = 4,9$  Hz), 4,12 (d, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 6,06 (t, 1H,  $J = 4,9$  Hz), 6,66 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 58 como un sólido amarillo (73 mg, 70%). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 5,60$  mn (95,8%). ESI-MS  $m/z$ : 277,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 55:** Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-bencil-acetamida (F539) (59). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (100 mg; 40%) como un sólido blanco  $R_f = 0,47$  (DCM/MeOH 9/1). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,71 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz), 4,13 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 4,29 (d, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 6,18 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 6,55 (t, 1H,  $J = 5,9$  Hz), 7,13 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 7,13 (m, 7H), 8,32 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 59 como un sólido amarillo (64 mg, 61%). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 6,33$  mn (99,5%). ESI-MS  $m/z$ : 313,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 56:** Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F540) (60). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (84 mg; 34%) como un sólido blanco  $R_f = 0,32$  (DCM/MeOH 9/1). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,80 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,89 (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz), 4,12 (d, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 4,89 (s, 1H), 6,05 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 6,68 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 60 como un sólido amarillo (53 mg, 59%). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 4,92$  mn (94,0%). ESI-MS  $m/z$ : 307,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 57:** Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-bencil-N-metilacetamida (F541) (61). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (107 mg; 41%) como un aceite blanco  $R_f = 0,28$  (DCM/MeOH 9/1). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 2,90 (s, 3H), 3,98 (d, 2H,  $J = 4,9$  Hz), 4,14 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,54 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz), 6,11 (t, 1H,  $J = 4,9$  Hz), 6,68 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 7,30 (m, 10H), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 61 como un sólido amarillo (78 mg, 68%). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 8,52$  mn (97,2%). ESI-MS  $m/z$ : 327,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 58:** Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)etil)urea (F542) (62). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (120 mg; 48%) como un sólido blanco  $R_f = 0,39$  (DCM/MeOH 9/1). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,85 (m, 8H), 3,35 (m,

8H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 6,04 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 62 como un sólido amarillo (95 mg, 73%). Procedimiento A de HPLC tr = 6,62 mn (99,0%). ESI-MS  $m/z$ : 388,3 [M + H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 59: Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(2-oxo-2-(piperin-1-il)etil)urea (F543) (63).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (105 mg; 44%) como un sólido blanco Rf = 0,55 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,52 (m, 6H), 3,40 (m, 4H), 3,88 (d, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 4,10 (d, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 6,05 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 6,66 (t, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 63 como un sólido amarillo (64 mg, 61%). Procedimiento A de HPLC tr = 5,86 mn (99,1%). ESI-MS  $m/z$ : 291,3 [M + H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 60: Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(2-morfolino-2-oxoetil)urea (F544) (64).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (110 mg; 46%) como un sólido blanco Rf = 0,33 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,30 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,91 (d, 2H,  $J = 4,9$  Hz), 4,12 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 6,08 (t, 1H,  $J = 4,9$  Hz), 6,67 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 64 como un sólido amarillo (58 mg, 48%). Procedimiento A de HPLC tr = 5,05 mn (99,1%). ESI-MS  $m/z$ : 293,2 [M + H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 61: Preparación de 1-(2-(3-(4-aminobencil)ureido)acetil)piperidin-3-carboxilato de etilo (F545) (65).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (158 mg; 56%) como un sólido blanco Rf = 0,54 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,16 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,43 (s, 9H), 1,80 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 4,10 (m, 7H), 6,01 (t, 1H,  $J = 4,0$  Hz), 6,64 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,08 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 7,33 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 9,23 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 65 como un sólido amarillo (73 mg, 43%). Procedimiento A de HPLC tr = 6,97 mn (98,6%). ESI-MS  $m/z$ : 363,3 [M + H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 62: Preparación de 1-(2-(3-(4-aminobencil)ureido)acetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo (F546) (66).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (110 mg; 41%) como un sólido blanco Rf = 0,37 (DCM/MeOH 9/1). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 66 como un sólido blanco (93 mg, 81%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  2,00 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,90 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz), 4,05 (sl, 2H), 4,21 (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz), 4,35 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,76 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 7,17 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 7,30 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz). Procedimiento A de HPLC tr = 5,49 mn (97,7%). ESI-MS  $m/z$ : 335,3 [M + H]<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 63: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-2-fenil-etilacetamida (F547) (67).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (115 mg; 44%) como un sólido blanco Rf = 0,47 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 2,70 (t, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,61 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 4,10 (m, 4H), 6,12 (t, 1H,  $J = 5,3$  Hz), 6,55 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,21 (m, 3H), 7,30 (t, 2H,  $J = 8,2$  Hz), 7,38 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 9,28 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 67 como un sólido amarillo (93 mg, 78%). Procedimiento A de HPLC tr = 6,95 mn (99,3%). ESI-MS  $m/z$ : 327,3 [M + H]<sup>+</sup>.

35 **Ejemplo 64: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)acetamida (F550) (68).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (52 mg; 40%) como un sólido naranja Rf = 0,31 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,52 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,88 (d, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 4,12 (d, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 6,05 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 6,67 (t, 1H,  $J = 5,9$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar el compuesto 63 como un sólido amarillo (17 mg, 31%). Procedimiento A de HPLC tr = 6,34 mn (88,2%). ESI-MS  $m/z$ : 321,3 [M + H]<sup>+</sup>.

40 **Ejemplo 65: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-2-fenil-etil-N-metilacetamida (F551) (69).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (108 mg; 43%) como un sólido blanco Rf = 0,49 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO) (confórmero principal):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 2,73 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,85 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 4,13 (d, 1H,  $J = 6,2$  Hz), 6,04 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 6,68 (t, 1H,  $J = 6,2$  Hz), 7,10 (m, 2H), 7,30 (m, 7H), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 69 como un sólido amarillo (90 mg, 78%). Procedimiento A de HPLC tr = 8,99 mn (97,5%). ESI-MS  $m/z$ : 288,4 [M + H]<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 66: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)acetamida (F552) (70).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (110 mg; 46%) como un sólido Rf = 0,14 (DCM/MeOH 9/1) de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 2,30 (m, 6H), 3,18 (m, 2H), 3,35 (m, 6H), 3,66 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz), 4,12 (d, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 6,14 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 6,56 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 7,38 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,70 (m, 1H), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar el compuesto 70 como un sólido amarillo (67 mg, 58%). Procedimiento A de HPLC tr = 5,67 mn (87,4%). ESI-MS  $m/z$ : 334,3 [M + H]<sup>+</sup>.

50 **Ejemplo 67: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-(4-fenoximetil)bencilacetamida (F553) (71).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (82 mg; 51%) como un sólido blanco Rf = 0,42 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,70 (d, 2H,  $J = 4,5$  Hz), 4,13 (d,

65

2H,  $J = 5,5$  Hz), 4,29 (d, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 5,08 (s, 2H), 6,08 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 6,55 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 6,93 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 6,99 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 7,13 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,28 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 8,31 (t, 1H,  $J = 4,5$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 71 como un sólido amarillo (63 mg, 74%). Procedimiento A de HPLC tr = 11,54 mn (89,2%). ESI-MS  $m/z$ : 419,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68: Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)morfolino)-2-oxoetil)urea (F554) (72).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (135 mg; 77%) como un sólido blanco Rf = 0,39 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,80 (m, 8H), 4,05 (m, 5H), 6,05 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz), 6,65 (t, 1H,  $J = 5,9$  Hz), 7,10 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 7,35 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 7,89 (m, 4H), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 72 como un sólido amarillo (104 mg, 74%). Procedimiento A de HPLC tr = 8,91 mn (95,5%). ESI-MS  $m/z$ : 452,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido) -N-4-metoxifenil-N-metilacetamida (F555) (73).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (82 mg; 58%) como un aceite blanco Rf = 0,45 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,13 (s, 3H), 3,50 (d, 2H,  $J = 4,7$  Hz), 3,79 (s, 3H), 4,14 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 6,05 (t, 1H,  $J = 4,7$  Hz), 6,64 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,02 (d, 2H,  $J = 9,1$  Hz), 7,08 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 7,29 (d, 2H,  $J = 9,1$  Hz), 7,36 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 73 como un sólido amarillo (59 mg, 69%). Procedimiento A de HPLC tr = 8,33 mn (96,5%). ESI-MS  $m/z$ : 343,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)acetamida (F556) (74).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (54 mg; 37%) como un sólido blanco Rf = 0,26 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,64 (d, 2H, 5,5 Hz), 3,80 (m, 3H), 4,12 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 6,14 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 6,55 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 7,80 (t, 1H, 4,5 Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 74 como un sólido amarillo (30 mg, 53%). Procedimiento A de HPLC tr = 5,52 mn (93,8%). ESI-MS  $m/z$ : 307,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-fenil-N-metilacetamida (F557) (75).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (62 mg; 48%) como un sólido blanco Rf = 0,55 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,54 (d, 2H,  $J = 4,6$  Hz), 4,07 (d, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 6,07 (t, 1H,  $J = 4,6$  Hz), 6,65 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,08 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz), 7,37 (m, 5H), 7,47 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 75 como un sólido amarillo (24 mg, 34%). Procedimiento A de HPLC tr = 7,82 mn (92,2%). ESI-MS  $m/z$ : 313,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 72: Preparación de 1-(2-(3-(4-aminobencil)ureido)acetil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo (F558) (76).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (57 mg; 53%) como un sólido blanco Rf = 0,29 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO) confórmero principal:  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,90 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,91 (d, 2H,  $J = 5,2$  Hz), 4,12 (d, 2H,  $J = 5,6$  Hz), 4,32 (m, 1H), 6,08 (t, 1H,  $J = 5,2$  Hz), 6,61 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 76 como un sólido amarillo (35 mg, 59%). Procedimiento A de HPLC tr = 6,30 mn (96,6%). ESI-MS  $m/z$ : 335,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 73: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-(3-(morfolinometil)bencil)acetamida (F559) (77).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para proporcionar la amida protegida (42 mg; 34%) como un sólido blanco Rf = 0,24 (DCM/MeOH 9/1) RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 2,37 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,72 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 4,14 (d, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 4,30 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 6,19 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 6,55 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 7,20 (m, 6H), 7,40 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 8,35 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 77 como un sólido amarillo (18 mg, 40%). Procedimiento A de HPLC tr = 6,16 mn (96,7%). ESI-MS  $m/z$ : 412,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 74: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-(3-(pirimidin-2-il)bencil)acetamida (F560) (78).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (82 mg; 73%) como un sólido blanco Rf = 0,46 (DCM/MeOH 9/1) RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,48 (s, 9H), 3,75 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz), 4,15 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,41 (d, 2H, 5,8 Hz), 6,21 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 6,58 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 7,14 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,38 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,50 (m, 3H), 8,34 (m, 2H), 8,98 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz), 9,30 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 78 como un sólido amarillo (64 mg, 76%). Procedimiento A de HPLC tr = 8,11 mn (97,0%). ESI-MS  $m/z$ : 391,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 75: Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F561) (79).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (46 mg; 51%) como un sólido blanco Rf = 0,18 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,75 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,89 (d, 2H,  $J = 4,9$  Hz), 4,12 (d, 2H,  $J = 5,6$  Hz), 4,75 (d, 1H, 4,0 Hz), 6,03 (t, 1H,  $J = 4,9$  Hz), 6,67 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,37 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 79 como un sólido amarillo (23 mg, 48%). Procedimiento A de HPLC tr = 4,92 mn (91,0%). ESI-MS

*m/z*: 307,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 76: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-(3-(1H, 1,2,4-triazol-1-il)bencil)acetamida (F562) (80).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (52 mg; 47%) como un sólido blanco *R<sub>f</sub>* = 0,29 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,47 (s, 9H), 3,72 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz), 4,14 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 4,39 (d, 2H, 6,0 Hz), 6,25 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,58 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz), 7,13 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,31 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,36 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,50 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,77 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 9,26 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 80 como un sólido amarillo (23 mg, 42%). Procedimiento A de HPLC *tr* = 7,20 mn (98,5%). ESI-MS *m/z*: 380,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 77: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-3-metoxibencilacetamida (F563) (81).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (61 mg; 61%) como un sólido blanco *R<sub>f</sub>* = 0,37 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,47 (s, 9H), 3,70 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 4,13 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 4,26 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 6,19 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,55 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,83 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,22 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,36 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 8,32 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 81 como sólido naranja (33 mg, 51%). Procedimiento A de HPLC *tr* = 7,69 mn (91,3%). ESI-MS *m/z*: 343,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 78: Preparación de 1-(2-(3-(4-aminobencil)ureido)acetil)-3-oxopiperazin-2-carboxilato de etilo (F564) (82).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (51 mg; 57%) como un sólido blanco *R<sub>f</sub>* = 0,27 (DCM/MeOH 9/1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,16 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,47 (s, 9H), 2,72 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 3,55 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 4,12 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 4,83 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,09 (m, 1H), 6,65 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz), 7,12 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 8,13 (s, 1H), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 82 como sólido naranja (24 mg, 44%). Procedimiento A de HPLC *tr* = 6,34 mn (97,3%). ESI-MS *m/z*: 392,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 79: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metilureido)-N-metoxi-N-metilacetamida (F567) (83).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para dar la amida protegida (72 mg; 88%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,47 (s, 9H), 3,70 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 4,13 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 4,26 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 6,19 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,55 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,83 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,22 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,36 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 8,32 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 83 como un sólido amarillo (68 mg, 96%). Procedimiento B de HPLC *tr* = 12,41 mn (98,4%). ESI-MS *m/z*: 267,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80: Preparación de 1-(2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)acetil)piperidin-2-carboxilato de etilo (F568) (84).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para dar la amida protegida (72 mg; 74%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 84 como un sólido amarillo (71 mg, 94%). Procedimiento B de HPLC *tr* = 8,47 mn (99,0%). ESI-MS *m/z*: 364,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 81: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-N-benciloxi)acetamida (F573) (85).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para dar la amida protegida (74 mg; 78%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,47 (s, 9H), 3,70 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 4,13 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 4,26 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 6,19 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,55 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,83 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,22 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,36 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 8,32 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz), 9,27 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 85 como un sólido amarillo (68 mg, 94%). Procedimiento B de HPLC *tr* = 14,01 mn (100%). ESI-MS *m/z*: 330,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 82: Preparación de 1-((6-aminopiridin-3-il)metil-3-(2-isoxazolidin-2-il)-2-oxoetil)urea (F585) (86).** El producto en bruto se purificó por precipitación en acetona/hexano para dar la amida protegida (31 mg; 54%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 86 como un sólido amarillo (18 mg, 51%). Procedimiento B de HPLC *tr* = 13,07 mn (93,0%). ESI-MS *m/z*: 280,0 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 83: Preparación de 1-((6-aminopiridin-3-il)metil-3-(2-morfolino-2-oxoetil)urea (F594) (87)** El producto bruto se purificó por precipitación en acetona/hexano para dar la amida protegida (55 mg; 82%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 87 como un sólido amarillo (47 mg, 78%). Procedimiento B de HPLC *tr* = 13,62 mn (97,1%) ESI-MS. *m/z*: 294,3 [m + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 84: Preparación de 1-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3-(2-oxo-2-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etil)urea (F586) (88).** El producto bruto se purificó por precipitación en acetona/hexano para dar la amida protegida (83 mg; 95%) como un sólido de color blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 88 como un sólido amarillo (79 mg, 88%). Procedimiento B de HPLC *tr* = 13,92 mn (99,4%) ESI-MS *m/z*: 355,3 [m + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 85: Preparación de (S)-1-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3-(2-oxo-2-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etil)urea (F588) (89).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 98/2) para proporcionar la amida

protegida (81 mg; 85%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 89 como un sólido amarillo (64 mg, 75%). Procedimiento B de HPLC tr = 12,19 mn (97,6%). ESI-MS *m/z*: 369,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 86: Preparación de 1-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3-(2-(2-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F587) (90).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para dar la amida protegida (66 mg; 87%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 90 como un sólido amarillo (53 mg, 76%). Procedimiento B de HPLC tr = 23,57 mn (99,8%). ESI-MS *m/z*: 384,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 87: Preparación de 1-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3-(2-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F593) (91).** El producto en bruto se purificó por precipitación en AcOEt/hexano para dar la amida protegida (80 mg; 75%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 91 como un sólido amarillo (62 mg, 73%). Procedimiento B de HPLC tr = 17,19 mn (99,1%). ESI-MS *m/z*: 360,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 88: Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F609) (92).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 9/1) para dar la amida protegida (210 mg; 88%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 92 como un sólido amarillo (198 mg, 88%). Procedimiento B de HPLC tr = 23,47 mn (99,5%). ESI-MS *m/z*: 383,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 89: Preparación de 1-(((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-N-(benzo [d] [1,3] dioxol-4-ilmetil)-N-isopropilacetamida (F590) (93)B.** El producto en bruto se purificó por precipitación en acetona/hexano para dar la amida protegida (80 mg; 82%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 94 como un sólido amarillo (69 mg, 81%). Procedimiento B de HPLC tr = 19,53 mn (91,5%). ESI-MS *m/z*: 400,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 90: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-N-isopropil-N-(3-(metiltio)encil)acetamida (F592) (94).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para dar la amida protegida (84 mg; 84%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 94 como un sólido amarillo (78 mg, 87%). Procedimiento B de HPLC tr = 22,31 mn (96,9%). ESI-MS *m/z*: 402,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 91: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-N-isopropil-N-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)acetamida (F591) (95).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 8/2) para dar la amida protegida (26 mg; 32%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 95 como sólido de color amarillo (16 mg, 53%). Procedimiento B de HPLC tr = 15,07 mn (94,5%). ESI-MS *m/z*: 363,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 92: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-N-ciclohexil-N-metilacetamida (F595) (96).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para dar la amida protegida (67 mg; 90%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 96 como un sólido amarillo (21 mg, 28%). Procedimiento B de HPLC tr = 18,86 mn (97,9%). ESI-MS *m/z*: 320,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 93: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-N-(4-fluorofenil)-N-metilacetamida (F597) (97).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt) para dar la amida protegida (36 mg; 60%) como un sólido blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 97 como un sólido amarillo (12 mg, 30%). Procedimiento B de HPLC tr = 17,17 mn (94,3%). ESI-MS *m/z*: 332,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 94: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-N-(benciloxi)-N-etilacetamida (F599) (98).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para dar la amida protegida (105 mg; 89%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,10 (t, 3H, 6,7 Hz), 1,47 (s, 9H), 3,64 (q, 2H, 6,7 Hz), 3,99 (d, 2H, 4,4 Hz), 4,16 (d, 2H, 5,8 Hz), 4,92 (s, 2H), 6,10 (t, 1H, 4,4 Hz), 6,71 (t, 1H, 5,8 Hz), 7,45 (m, 5H), 7,60 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,73 (d, 1H, 8,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 9,67 (s, 1H). La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 98 como un sólido amarillo (107 mg, 97%). Procedimiento B de HPLC tr = 17,49 mn (94,5%). ESI-MS *m/z*: 358,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 95: Preparación de 2-(3-((4-aminobencil)ureido)-N-(benciloxi)-N-etilacetamida (F607) (99).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt) para proporcionar la amida protegida (312 mg; 77%) como un sólido de color blanco. La amida se desprotegió para proporcionar el compuesto 99 como un sólido amarillo (307 mg, 91%) RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,45 (m, 5H). Procedimiento B de HPLC tr = 18,32 mn (96,5%) ESI-MS *m/z*: 357,2 [m + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 96: N-(5-acetil-2-metoxibenciloxi)-2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etilacetamida (F652) (100).** El producto en bruto (amida; Rf = 0,43 (EtOAc)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (20 mg; rendimiento global de dos etapas = 8%) Rf = 0,09 (EDP/EtOAc 30/70) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 8,12-8,5 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,50 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,00-4,93 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,69 (q, J = 6,8 Hz, 2H),

2,58 (s, 3H), 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,52 mn (93,6%). ESI-MS  $m/z$ : 429,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 97: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-(2,5-dimetoxibenciloxi)-N-etilacetamida (F653) (101).** El producto en bruto (amida; Rf = 0,43 (EDP/EtOAc 30/70)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (10 mg; rendimiento global de dos etapas = 10%) Rf = 0,14 (EDP/EtOAc 30/70). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7,03-6,95 (m, 3H), 6,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,50 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,45 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 5,95 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,97 (s ancho, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,09 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 10,15 mn (90,4%). ESI-MS  $m/z$ : 417,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 98: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-(3-clorobenciloxi)-N-etil-acetamida (F654) (102).** El producto en bruto (amida; Rf = 0,31 (EDP/EtOAc 30/70)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (56 mg; rendimiento global de dos etapas = 25%) como un sólido blanco Rf = 0,4 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO):  $\delta$  7,61-7,46 (m, 4H), 6,94 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,48 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 6,03 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,99-4,93 (m, 4H), 4,08-3,98 (m, 4H), 3,67 (q, 7,1 Hz, 2H), 1,12 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 10,97 mn (97,3%). ESI-MS  $m/z$ : 391,2/393,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 99: 1-((N-etil-N-((piridin-2-il)metil)carbamoil)metil)-3-(4-aminobencil)urea (F655) (103).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (56 mg; 47%) como un aceite incoloro Rf = 0,38 (EtOAc/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,46-8,56 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,65-4,52 (m, 2H), 4,31-4,23 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 2H), 3,35 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,15 (t,  $J = 6,3$  Hz, 3H). La amida se desprotegió para proporcionar la amina (30 mg; 70%) como un aceite amarillo Rf = 0,2 (EtOAc/MeOH 90/10). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,56 (dd,  $J = 4,1$  Hz, 16,3 Hz, 1H), 7,89-7,72 (m, 1H), 7,42-7,22 (m, 2H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,58-6,50 (m, 3H), 6,12-6,2 (m, 1H), 5,08 (s ancho, 2H), 4,63 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 4,06 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,48-3,28 (m, 2H), 1,19-0,96 (m, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 4,42 mn (88,4%). ESI-MS  $m/z$ : 342,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 100: 1-((N-(3-metoxibencil)-N-etilcarbamoil)metil)-3-(4-aminobencil)urea (F656) (104).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (35 mg; 43%) como un sólido blanco Rf = 0,6 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,31-7,9 (m, 6H), 6,86-6,62 (m, 3H), 6,58-6,46 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,18-4,5 (m, 4H), 3,78 (d,  $J = 5,1$  Hz, 3H), 3,39-3,13 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,20-0,94 (m, 3H). La amida se desprotegió para proporcionar la amina (15 mg; 53%) como un sólido blanco Rf = 0,29 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7,30 (dt,  $J = 8,0$  Hz, 19,2 Hz, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,89-6,79 (m, 3H), 6,58-6,49 (m, 3H), 6,14-6,3 (m, 1H), 4,97 (s ancho, 2H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,10-3,89 (m, 4H), 3,81-3,74 (m, 3H), 3,47-3,22 (m, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,46 mn (96,3%). ESI-MS  $m/z$ : 371,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 101: 1-((N-(4-metoxibencil)-N-etilcarbamoil)metil)-3-(4-aminobencil)urea (F657) (105).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (48 mg; 34%) como un sólido blanco Rf = 0,66 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,35-6,73 (m, 9H), 6,49 (s, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 4,32-4,23 (m, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 3H), 3,24 (dq,  $J = 7$  Hz, 20,6 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,06 (dt,  $J = 7,1$  Hz, 21,6 Hz, 3H). La amida se desprotegió para proporcionar la amina (31 mg; 81%) como un sólido amarillo Rf = 0,27 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO):  $\delta$  7,26-7,17 (m, 2H), 7,05-6,86 (m, 4H), 6,69-6,54 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 4,48 (s ancho, 2H), 4,12-4,4 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 3H), 3,54-3,18 (m, 4H), 1,13 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 8,42 mn (96,3%). ESI-MS  $m/z$ : 371,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 102: 1-1-((N-(3-clorobencil)-N-etilcarbamoil)metil)-3-(4-aminobencil)urea (F658) (106).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (50 mg; 52%) como un aceite incoloro Rf = 0,17 (EDP/EtOAc 50/50). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,30-7,7 (m, 8H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,57 (s ancho, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 2H), 4,19-4,4 (m, 2H), 3,25 (dq,  $J = 7,1$  Hz, 14,3 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,17-0,95 (m, 3H). La amida se desprotegió para proporcionar la amina (10 mg; 24%) como un sólido amarillo Rf = 0,41 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 10,06 mn (98,5%). ESI-MS  $m/z$ : 375,2/377,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 103: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etil-N-(2-fluorobencil)acetamida (F659) (107).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida, Rf = 0,37 (EtOAc). La amida se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (36 mg; rendimiento global de dos etapas = 30%) como un sólido de color amarillo, Rf = 0,3 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 9,05 mn (97,5%). ESI-MS  $m/z$ : 359,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 104: 1-((N-(5-acetil-2-metoxibencil)-N-etilcarbamoil)metil)-3-(4-aminobencil)urea (F660) (108).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (10 mg; 25%) Rf = 0,11 (EDP/EtOAc 30/70). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,96-7,85 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,33-7,14 (m, 6H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,53-6,43 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,44 (s ancho, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 3H), 3,43-3,23 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,21-0,98 (m, 3H). La amida se desprotegió para proporcionar la amina (5 mg; 63%) como un aceite amarillo Rf = 0,22 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 9,11 mn (92,2%). ESI-MS  $m/z$ : 413,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 105: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etil-N-(2-fluorobenciloxi)acetamida (F661) (109).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar la amina protegida (88 mg; 42%) como un sólido blanco Rf = 0,34 (EDP/EtOAc 30/70). La amida se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (15 mg; 21%) Rf = 0,33 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 7,65-7,47 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,01 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,04 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,66 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,76 mn (98,3%). ESI-MS m/z: 375,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 106: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etil-N-(3-metoxibenciloxi)acetamida (F662) (110).** El producto en bruto (amida; Rf = 0,34 (EDP/EtOAc 30/70)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar la amina (20 mg; rendimiento global de dos etapas = 12%) Rf = 0,06 (EDP/EtOAc 30/70). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 7,45-7,34 (m, 1H), 7,11-7,5 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,99 (s ancho, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,75 mn (97,8%). ESI-MS m/z: 387,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 107: 3-(9-(4-aminofenil)-3-etil-4,7-dioxo-2-oxa-3,6,8-triazanonil)benzoato de etilo (F663) (111).** El producto en bruto (amida; Rf = 0,28 (EDP/EtOAc 30/70)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (25 mg; rendimiento global de dos etapas = 13%); Rf = 0,09 (EDP/EtOAc 30/70). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,98 (s ancho, 2H), 4,38 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,10-3,98 (m, 4H), 3,68 (q, J = 7,0, 2H), 1,37 (t, J = 7,1, 3H), 1,13 (t, J = 7,0, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 10,76 mn (96,8%). ESI-MS m/z: 429,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 108: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etil-N-(3-nitrobenciloxi)acetamida (F664) (112).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar la amina protegida (32 mg; 12%) como un sólido blanco Rf = 0,13 (EDP/EtOAc 30/70). La amida se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (10 mg; 38%) Rf = 0,24 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,8-4,1 (m, 4H), 3,70 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,67 mn (97,6%). ESI-MS m/z: 402,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 109: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etil-N-(4-nitrobenciloxi)acetamida (F665) (113).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar la amina protegida (71 mg; 42%) como un sólido blanco Rf = 0,13 (EDP/EtOAc 30/70). La amida se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (26 mg; 46%) Rf = 0,3 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,07-4,00 (m, 4H), 3,69 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 9,78 mn (95,4%). ESI-MS m/z: 402,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 110: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etil-N-(piridin-2-il-metoxi)acetamida (F666) (114).** El producto en bruto (amida) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amina (50 mg; rendimiento global de dos etapas = 30%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 8,69-8,61 (m, 1H), 7,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,1, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,09-3,98 (m, 4H), 3,67 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 6,22 mn (99,1%). ESI-MS m/z: 358,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 111: 1-((N-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-N-etilcarbamoil)metil)-3-(4-aminobencil)urea (F667) (115).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida. La amida se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amina (14 mg; rendimiento global de dos etapas = 7%) Rf = 0,3 (EtOAc/MeOH 98/2). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 8,22 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 2H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,96 (s ancho, 2H), 4,26 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (d, J = 5,7 Hz, 2H). Procedimiento A de HPLC tr = 6,38 mn (79,6%). ESI-MS m/z: 359,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 112: 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(naftalen-1-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F671) (116).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida Rf = 0,16 (EtOAc). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 22,7 mg; rendimiento global de dos etapas = 14%) como un sólido blanco Rf = 0,14 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 9,89 mn (92,3%). ESI-MS m/z: 403,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 113: 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2,5-dimetoxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F672) (117).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida Rf = 0,22 (EtOAc). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 54 mg; rendimiento global de dos etapas = 33%) como un sólido blanco Rf = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,21 (m, 2H), 7,20-

7,11 (m, 2H), 6,80-6,61 (m, 3H), 6,43-6,33 (m, 1H), 5,33 -5,09 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 4,17-4,5 (m, 2H), 3,79-3,64 (m, 6H), 3,56-3,04 (m, 2H), 2,25-2,6 (m, 1H), 1,98-1,54 (m, 4H), 1,47 (d,  $J = 2,1$ , 9H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 8,73$  mn (99,7%). ESI-MS  $m/z$ : 413,3  $[M + H]^+$ .

5 **Ejemplo 114: 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F673) (118).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc a continuación EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida  $R_f = 0,26$  (EtOAc). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,43-6,80 (m, 8H), 6,67 (s, 1H), 5,42-5,13 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,16-4,2 (m, 1H), 3,79-3,20 (m, 3H), 2,40-2,07 (m, 1H), 2,00-1,53 (m, 4H), 1,50-1,46 (m, 9H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 90 mg; rendimiento global de dos etapas = 58%) como un sólido amarillo  $R_f = 0,37$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 10,16$  mn (83,5%). ESI-MS  $m/z$ : 387,2  $[M + H]^+$ .

15 **Ejemplo 115: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etil-N-(piridin-3-il-metoxi)acetamida (F675) (119).** El producto en bruto (amida;  $R_f = 0,22$  (EtOAc/MeOH 90/10)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amina (18 mg; rendimiento global de dos etapas = 12%)  $R_f = 0,16$  (EtOAc/MeOH 90/10). RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,73-8,68 (m, 1H), 8,67-8,60 (m, 1H), 7,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 6,94 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,48 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 6,03 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 5,07-4,93 (m, 4H), 4,09-3,97 (m, 4H), 3,68 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 4,47$  mn (86,5%). ESI-MS  $m/z$ : 358,2  $[M + H]^+$ .

20 **Ejemplo 116: 1-(4-aminofenil)-7-etil-3,6-dioxo-8-oxa-2,4,7-triazaundecan-11-oato de etilo (F676) (120).** El producto en bruto (amida;  $R_f = 0,32$  (EtOAc)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (17 mg; rendimiento global de dos etapas = 17%)  $R_f = 0,15$  (EtOAc). RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,08 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,30-4,5 (m, 8H), 3,62 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,63 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 6,97$  mn (92,6%). ESI-MS  $m/z$ : 367,2  $[M + H]^+$ .

25 **Ejemplo 117: 1-(4-aminofenil)-7-etil-3,6-dioxo-8-oxa-2,4,7-triazadodecan-12-oato de etilo (F677) (121).** El producto en bruto (amida;  $R_f = 0,08$  (EtOAc)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amina (13 mg; rendimiento global de dos etapas = 11%)  $R_f = 0,12$  (EtOAc). RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,30-4,6 (m, 6H), 3,90 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,59 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,44 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,14 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 7,61$  mn (93,6%). ESI-MS  $m/z$ : 381,3  $[M + H]^+$ .

30 **Ejemplo 118: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-N-etil-N-(piridin-4-il-metoxi)acetamida (F678) (122).** El producto en bruto (amida;  $R_f = 0,46$  (EtOAc)) se desprotegió y se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amina (31 mg; rendimiento global de dos etapas = 21%)  $R_f = 0,06$  (EtOAc/MeOH 98/2). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,66-8,55 (m, 2H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 4,97 (s, 4H), 4,87 (s, 2H), 3,03 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,11 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 4,46$  mn (95,3%). ESI-MS  $m/z$ : 358,2  $[M + H]^+$ .

35 **Ejemplo 119: 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-etoxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F679) (123).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida  $R_f = 0,26$  (EtOAc). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para dar la amina como un sólido amarillo (sal de TFA; 16 mg; rendimiento global de dos etapas = 20%)  $R_f = 0,08$  (EtOAc). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 9,46$  mn (99,6%). ESI-MS  $m/z$ : 397,3  $[M + H]^+$ .

40 **Ejemplo 120: 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-bromofenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F680) (124).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc a continuación EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida  $R_f = 0,28$  (EtOAc). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58-7,45 (m, 1H), 7,35-6,98 (m, 6H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,54 (s ancho, 1H), 5,98 (t,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 5,86 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 5,67-5,53 (m, 1H), 5,41-5,09 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 4,17-3,23 (m, 4H), 2,44-2,18 (m, 1H), 2,01-1,54 (m, 3H), 1,49 (m, 9H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 16 mg; rendimiento global de dos etapas = 19%) como un sólido marrón  $R_f = 0,08$  (EtOAc). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 9,29$  mn (96,1%). ESI-MS  $m/z$ : 431,2/433,2  $[M + H]^+$ .

45 **Ejemplo 121: 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2,5-dimetoxifenil)azepan-1-il)-2-oxoetil)urea (F681) (125).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida  $R_f = 0,43$  (EtOAc). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 30,2 mg; rendimiento global de dos etapas = 18%) como un sólido blanco  $R_f = 0,32$  (EtOAc). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 10,15$  mn (96,8%). ESI-MS  $m/z$ : 441,3  $[M + H]^+$ .

50 **Ejemplo 122: 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2,5-diclorofenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F682) (126).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida  $R_f = 0,41$  (EtOAc). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,39-7,01 (m, 7H), 6,82-6,56 (m, 1H), 6,04-5,80 (m, 1H), 5,68-5,44 (m, 1H), 4,46-4,13 (m, 4H), 3,80-2,85 (m, 2H), 2,03-1,53 (m, 6H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar

65

la amina (sal de TFA; 34,7 mg; rendimiento global de dos etapas = 21%) como un sólido amarillo Rf = 0,33 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 10,66 mn (90,6%). ESI-MS *m/z*: 435,2/437,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 123:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(5-cloro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F683) (127). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida Rf = 0,33 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-6,52 (m, 9H), 5,35-5,06 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,14-4,8 (m, 1H), 3,80 y 3,68 (2s, 3H), 3,77-3,10 (m, 3H), 2,27-2,5 (m, 1H), 1,98-1,53 (m, 3H), 1,48 (s, 9H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 62 mg; rendimiento global de dos etapas = 38%) como un sólido amarillo Rf = 0,4 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 10,64 mn (98,6%). ESI-MS *m/z*: 417,2/419,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 124:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-(metiltio)fenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F684) (128). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc a continuación EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida Rf = 0,38 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-6,97 (m, 8H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,68-6,54 (m, 1H), 5,58-5,06 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 2H), 3,84-3,14 (m, 4H), 2,52-2,35 (m, 3H), 2,34-2,09 (m, 1H), 2-1,63 (m, 3H), 1,48 (m, 9H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 77,3 mg; rendimiento global de dos etapas = 49%) como un sólido amarillo Rf = 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5). Procedimiento A de HPLC tr = 10,25 mn (97,8%). ESI-MS *m/z*: 399,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 125:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(bifenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F685) (129). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida Rf = 0,54 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51-7,02 (m, 13H), 6,52 (s, 1H), 5,70 (s ancho, 1H), 5,20 (s ancho, 1H), 4,26 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,00-2,91 (m, 4H), 1,96-1,37 (m, 7H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 32 mg; rendimiento global de dos etapas = 19%) como un sólido amarillo Rf = 0,32 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 11,48 mn (83,1%). ESI-MS *m/z*: 443,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 126:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-benzhidrilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F686) (130). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida Rf = 0,51 (EtOAc). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 10,6 mg; rendimiento global de dos etapas = 6%) como un sólido amarillo Rf = 0,4 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45-7,04 (m, 14H), 6,69 (s ancho, 1H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,56-5,46 (m, 1H), 5,32 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,44-2,98 (m, 2H), 2,00-1,30 (m, 6H), 1,51 (s, 9H). Procedimiento A de HPLC tr = 11,25 mn (91,9%). ESI-MS *m/z*: 457,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 127:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-metoxi-3-metilfenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F691) (131). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida Rf = 0,68 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11-6,82 (m, 3H), 6,53 (s ancho, 1H), 5,90 (s ancho, 1H), 5,55-5,00 (m, 1H), 4,50-3,95 (m, 4H), 3,90-2,70 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,15-1,35 (m, 6H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (8 mg; rendimiento global de dos etapas = 6%) Rf = 0,4 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 9,89 mn (70,3%). ESI-MS *m/z*: 411,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 128:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F693) (132). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida Rf = 0,59 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,92-6,78 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,10-5,80 (m, 1H), 5,75-5,35 (m, 1H), 5,55-5,10 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,55 (m, 2H), 2,25-1,35 (m, 6H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (8 mg; rendimiento global de dos etapas = 7%) Rf = 0,36 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 9,56 mn (89,1%). ESI-MS *m/z*: 397,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 129:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-oxo-2-(piperazin-1-il)-2-oxoetil)urea (F694) (133). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (18 mg, 15%) como un aceite incoloro Rf = 0,5 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,36-4,20 (m, 4H), 4,19-3,71 (m, 2H), 3,05-2,55 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 18H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (6 mg; rendimiento global de dos etapas = 61%); Rf = 0,49 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 4,46 mn (100%). ESI-MS *m/z*: 292,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 130:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(indolin-1-il)-2-oxoetil)urea (F695) (134). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida Rf = 0,3 (EDP/EtOAc 30/70). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35-6,93 (m, 7H), 6,55 (s, 1H), 5,94 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se precipitó en éter para proporcionar la amina (sal de TFA; 10,6 mg; rendimiento global de dos etapas = 8%) como un sólido amarillo Rf = 0,33 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,30

(s, 1H), 4,23 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 4,11 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 4,04 (s ancho, 2H), 3,20 (t,  $J = 8,3$  Hz, 2H). Procedimiento A de HPLC tr = 7,63 mn (95,5%). ESI-MS  $m/z$ : 325,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 131:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(1-hidroxi-naftalen-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)urea (F696) (135). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (18 mg, 15%) como un aceite incoloro Rf = 0,53 (EtOAc). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (6 mg; 61%) Rf = 0,48 (EtOAc). Procedimiento A de HPLC tr = 10,28 mn (86,2%). ESI-MS  $m/z$ : 433.2.2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 132:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-oxo-2-(pirazolidin-1-il)etil)urea (F697) (136). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (80 mg, 54%) como un aceite incoloro Rf = 0,26 (EtOAc). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (12 mg; rendimiento global de dos etapas = 26%) Rf = 0,38 (MeOH). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO):  $\delta$  6,93 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,50 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 5,95 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 5,12 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 4,03 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,98 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,86 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,05-1,84 (qn,  $J = 6,6$  Hz, 2H). ESI-MS  $m/z$ : 278,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 133:** (R)-1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(azidometil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F703) (137). Se disolvió (R)-2-(Azidometil)-1-Boc-pirrolidina (70 mg, 0,3 mmol) en 2 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente para proporcionar la amina en forma de una sal de TFA ( $m_{teo} = 73$  mg). El disolvente se evaporó y la siguiente etapa se realizó como la descripción. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar la amida protegida (100 mg, 75%) Rf = 0,54 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,57 (s ancho, 1H), 5,82 (t,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 5,45 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,31 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,17-3,17 (m, 7H), 2,15-1,76 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (62 mg; 80%) Rf = 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10). Procedimiento A de HPLC tr = 6,60 mn (99,6%). ESI-MS  $m/z$ : 332,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 134:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-clorobencil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F704) (138). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (107 mg, 69%) como un sólido blanco Rf = 0,24 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,40-7,08 (m, 8H), 6,55 (s, 1H), 6,15-5,90 (m, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 4,42-3,90 (m, 5H), 3,85-2,65 (m, 4H), 1,99-1,56 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (73 mg; 85%) como un sólido naranja Rf = 0,8 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 9,78 mn (96,0%). ESI-MS  $m/z$ : 401,2/403,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 135:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-oxo-2-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)etil)urea (F705) (139). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (120 mg, 75%) como un sólido blanco Rf = 0,18 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,62-7,02 (m, 8H), 6,57 (s ancho, 1H), 5,98-5,82 (m, 1H), 5,66-5,46 (m, 1H), 5,12-4,92 (m, 1H), 4,33-3,99 (m, 4H), 3,83-3,14 (m, 2H), 2,43-1,64 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (64 mg; 66%) como un sólido naranja Rf = 0,77 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 9,77 mn (96,5%). ESI-MS  $m/z$ : 421,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 136:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F706) (140). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (120 mg, 82%) como un sólido blanco Rf = 0,24 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,35-7,08 (m, 5H), 7,00-6,63 (m, 3H), 6,59 (s ancho, 1H), 6,02 (s ancho, 1H), 5,69 (ancho s, 1H), 5,05-4,85 (m, 1H), 4,34-3,99 (m, 4H), 3,78-3,16 (m, 2H), 2,40-1,60 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (51 mg; 54%) como un sólido blanco Rf = 0,70 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 8,39 mn (95,4%). ESI-MS  $m/z$ : 371,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 137:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-(dimetilamino)metil)fenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F707) (141). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (120 mg, 76%) como un sólido blanco Rf = 0,22 (EtOAc/MeOH 60/40). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (64 mg; 67%) como un sólido naranja Rf = 0,23 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 6,17 mn (94,8%). ESI-MS  $m/z$ : 410,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 138:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(benciloximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F708) (142). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (60 mg, 40%) como un sólido blanco Rf = 0,35 (EtOAc/MeOH 90/10). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,36-7,06 (m, 9H), 6,50 (s ancho, 1H), 5,00 (s ancho, 1H), 4,90 (s ancho, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 4,15-3,89 (m, 4H), 3,46-3,33 (m, 1H), 2,96-2,71 (m, 2H), 2,31-2,14 (m, 1H), 1,98-1,54 (m, 3H), 1,48 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (18 mg; 38%) como un aceite naranja Rf = 0,61 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 5,94 mn (85,1%). ESI-MS  $m/z$ : 397,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 139:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-fluorobencil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F709) (143). El producto en

bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (94 mg, 63%) como un aceite incoloro  $R_f = 0,46$  (EtOAc). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40-6,90 (m, 8H), 6,55 (s ancho, 1H), 6,19-5,92 (m, 1H), 5,82-5,49 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,26-4,5 (m, 3H), 3,47-3,10 (m, 2H), 3,05-2,60 (m, 2H), 1,92-1,62 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ) para proporcionar la amina (58 mg, 76%) como un sólido naranja  $R_f = 0,23$  (EtOAc). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 9,17$  mn (97,1%). ESI-MS  $m/z$ : 385,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 140: 1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(3-clorobencil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F710) (144).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida  $R_f = 0,5$  (EtOAc). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ) para proporcionar la amina (36 mg; rendimiento global de dos etapas = 29%) como un sólido blanco  $R_f = 0,28$  (EtOAc). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32-6,96 (m, 8H), 6,59 (s, 2H), 6,12-5,72 (m, 1H), 5,60-5,16 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,53-3,28 (m, 2H), 3,14-2,95 (m, 1H), 2,66-2,38 (m, 1H), 1,99-1,57 (m, 4H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 10,04$  mn (96,7%). ESI-MS  $m/z$ : 401,2/403,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 141: (R)-1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-(2-bromofenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F728) (145).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para dar la amida protegida (98 mg, 60%) como un sólido blanco  $R_f = 0,51$  (EtOAc). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ) para proporcionar la amina (24 mg, 31%)  $R_f = 0,05$  (EtOAc). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 9,31$  mn (96,9%). ESI-MS  $m/z$ : 431,2/433,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### **IV-3 - Síntesis de amidas (146-147)**

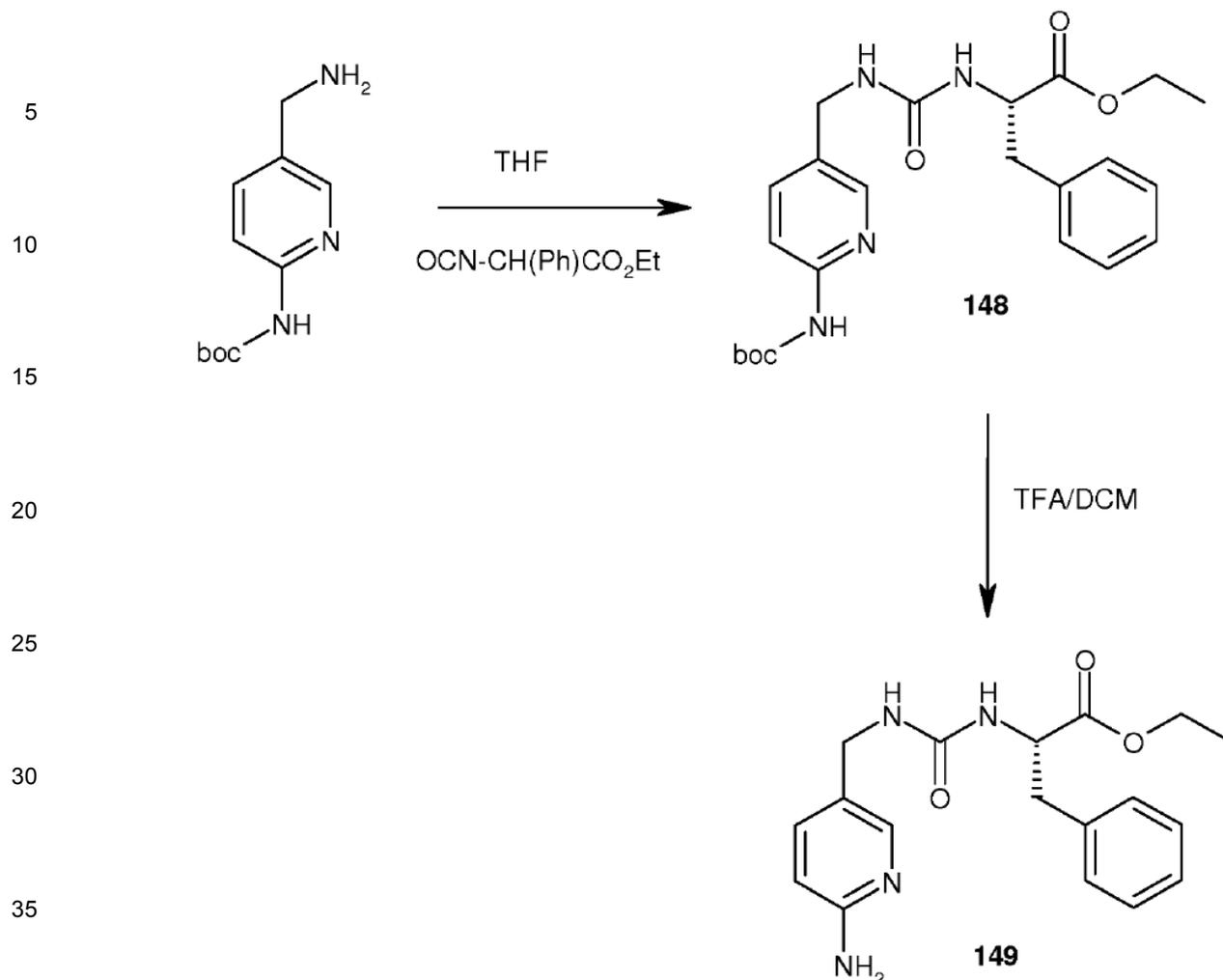
**[0176] Procedimiento general.** Se disolvió el derivado de amina 21 o 25 (1 equivalente) en 2 ml de DCM. Se añadió cloruro de acetilo (1 equivalente) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar la amida.

**Ejemplo 142: Preparación de 2-(3-(2-acetamido-6-fluorobencil)ureido)acetato de etilo (F565) (146).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/EDP 5/5) para proporcionar la amida 146 (mg 37; 67%) como un sólido blanco  $R_f = 0,59$  (AcOEt/EDP 5/5). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,18 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 2,03 (s, 3H), 3,82 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,22 (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 6,42 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,95 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,13 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 7,30 (q, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,78 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 10,52 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 8,90$  mn (94,7%). ESI-MS  $m/z$ : 312,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 143: Preparación de 2-(3-(3-acetamidobencil)ureido)acetato (F566) (147).** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para proporcionar la amida 147 (mg 17; 17%) como un sólido blanco  $R_f = 0,16$  (AcOEt/MeOH 95/5). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,18 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 2,03 (s, 3H), 3,82 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 4,08 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 4,22 (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 6,42 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 6,95 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,13 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 7,30 (q, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,78 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 10,52 (s, 1H). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 7,38$  mn (97,7%). ESI-MS  $m/z$ : 294,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### **V - SÍNTESIS DE LA UREA 149**

**[0177]** La urea 149 se prepara según el siguiente esquema de reacción:



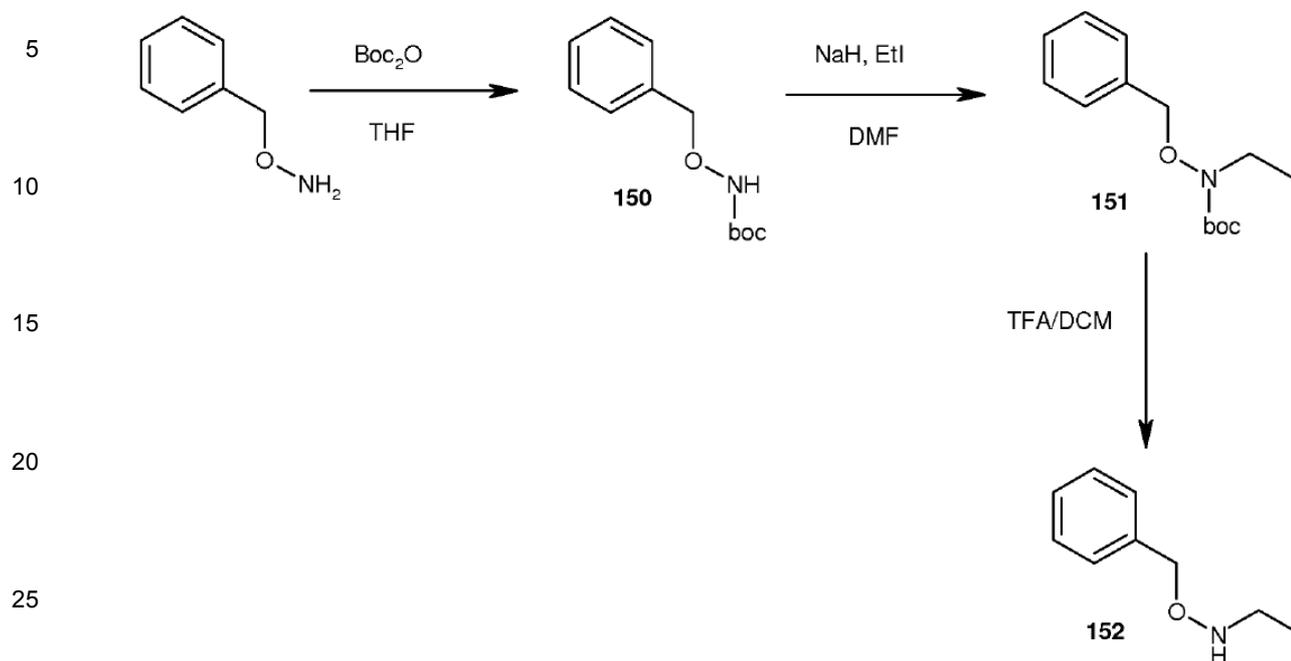
**[0178] 2-(3-((6-terbutiloxicarbonilaminopiridin-3-il)metil)ureido)-3-fenilpropanoato de (S)-metilo (148).** Se disolvió el (S)-2-isocianato-3-fenilpropanoato de metilo (1 equivalente, 463  $\mu$ l) en THF (0,4 M), a continuación se añadió la amina (1 equivalente, 474 mg) en una porción y la mezcla de reacción se dejó 2 horas a temperatura ambiente. Después de que la reacción era completa (control por TLC), la mezcla de reacción se concentró y se purificó por precipitación en hexano para proporcionar la urea 148 (860 mg, 96%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,47 (s, 9H), 2,90 (dd, 1H,  $J = 13,5, 5,5$  Hz), 2,99 (dd, 1H,  $J = 13,5, 5,5$  Hz), 3,61 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,43 (dd, 1H,  $J = 13,5, 5,5$  Hz), 6,35 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,57 (t, 1H,  $J = 5,9$  Hz), 7,16 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 7,23 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,53 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,71 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz), 8,09 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

**[0179] Ejemplo 144: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-3-fenilpropanoato de (S)-metilo (F598) (149).** La urea 148 (210 mg) se disolvió en 2 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por precipitación usando AcOEt/hexano para proporcionar la urea desprotegida 149 como un sólido amarillo (204 mg, 89%). Procedimiento B de HPLC tr = 17,99 mn (95,8%). ESI-MS  $m/z$ : 329,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## VI - SÍNTESIS DE SULFONILUREA 156

### VI. 1. Síntesis de la amina 152

**[0180]** La amina 152 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



**[0181] Benciloxicarbamato de terc-butilo (150):** Se disolvió N-hidroxibencil-amina (1 equivalente, 1,62 g) en 30 ml de THF. Se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1 equivalente, 2,87 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar 150 como un aceite (2,92 g, 99%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,42 (s, 9H), 4,73 (s, 2H), 7,37 (m, 5H), 10,03 (s, 1H).

**[0182] Benciloxi(etil)carbamato de terc-butilo (151):** Se disolvió 150 (1,66 g, 1 equivalente) en 20 ml de DMF y esta solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , y a continuación se añadió NaH (1 equivalente, 180 mg) en una porción. La mezcla de reacción se dejó a  $0^\circ\text{C}$  durante 5 min, a continuación se añadió yoduro de etilo (1,2 equivalentes, 1,40 g) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 100 ml de AcOEt a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%,  $\text{NaHCO}_3$  saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 1/9) para proporcionar 151 como un aceite (1,67 g, 90%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31 (t, 3H, 7,0 Hz), 1,66 (s, 9H), 3,61 (q, 2H, 7,0 Hz), 4,99 (s, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,57 (m, 2H).

**[0183] O-bencil-N-etilhidroxilamina (152):** Se disolvió 151 (616 mg) en 4 ml de DCM y se añadieron 4 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar 152 como un aceite (324 mg, 88%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  0,99 (t, 3H, 7,3 Hz), 2,82 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,50 (t, 1H, 5,8 Hz), 7,32 (m, 5H).

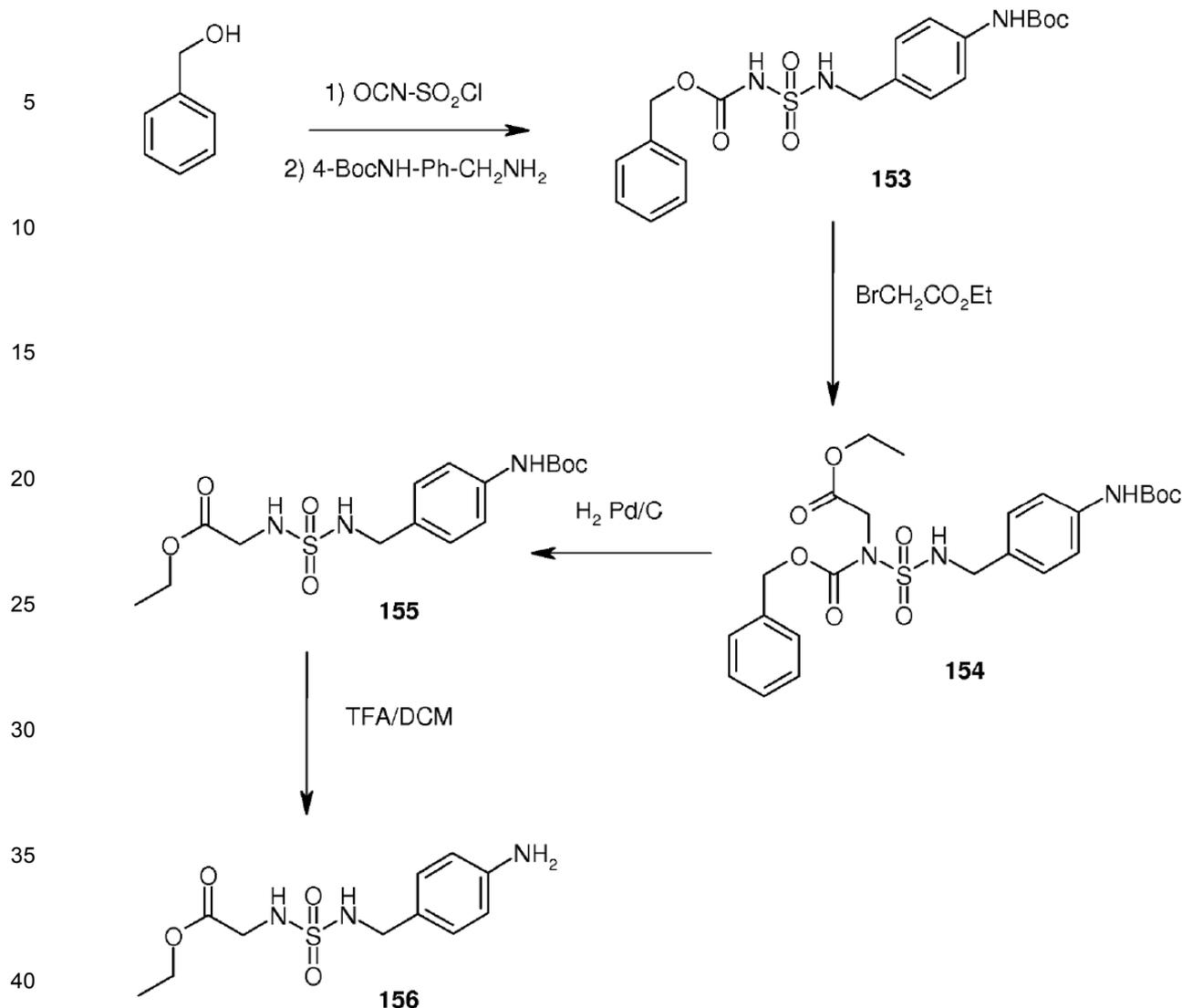
## VI.2. SÍNTESIS DE SULFONILUREA 156

**[0184]** Esta sulfonilurea se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

55

60

65



[0185] **Bencil-N-((4-terc-butoxicarbonilamino)bencil)sulfamoilcarbamato (153)**: Se añadió alcohol bencilico (259  $\mu$ l, 1 equivalente) lentamente a 0°C a una solución de isocianato de clorosulfonilo en agitación (218  $\mu$ l, 1 equivalente) en DCM (20 ml), y la agitación se continuó durante 30 min a 0°C. Se añadió trietilamina (2 ml) en DCM (10 ml) a la solución. Se añadió a continuación la mezcla resultante gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de 4-(terc-butoxicarbonilamino)bencilamina (0,56 g, 1 equivalente) en DCM (40 ml). La solución así obtenida se agitó durante 2 h y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (100 ml). La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se recristalizó en DCM para producir 153 como un sólido blanco (720 mg, 66%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,48 (s, 9H), 4,03 (d, 2H, 5,2 Hz), 5,03 (s, 2H), 7,17 (d, 2H, 8,3 Hz), 7,37 (m, 7H), 8,25 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 11,21 (s, 1H).

[0186] **2-(benciloxicarbonil)(N-(4-terc-butoxicarbonilamino)bencil)sulfamoilamino)acetato de etilo (154)**: Se disolvió 153 (253 mg, 1 equivalente) en 5 ml de DMF, a continuación se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (39 mg, 0,5 equivalentes) y bromoacetato de etilo (1 equivalente, 62  $\mu$ l). La mezcla de reacción se dejó 2 días a temperatura ambiente. Se añadieron 50 ml de AcOEt a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 5/5) para dar 154 como un sólido blanco (200 mg, 69%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,26 (t, 3H, 7,0 Hz), 1,55 (s, 9H), 4,21 (q, 2H, 7,0 Hz), 4,25 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,37 (m, 5H).

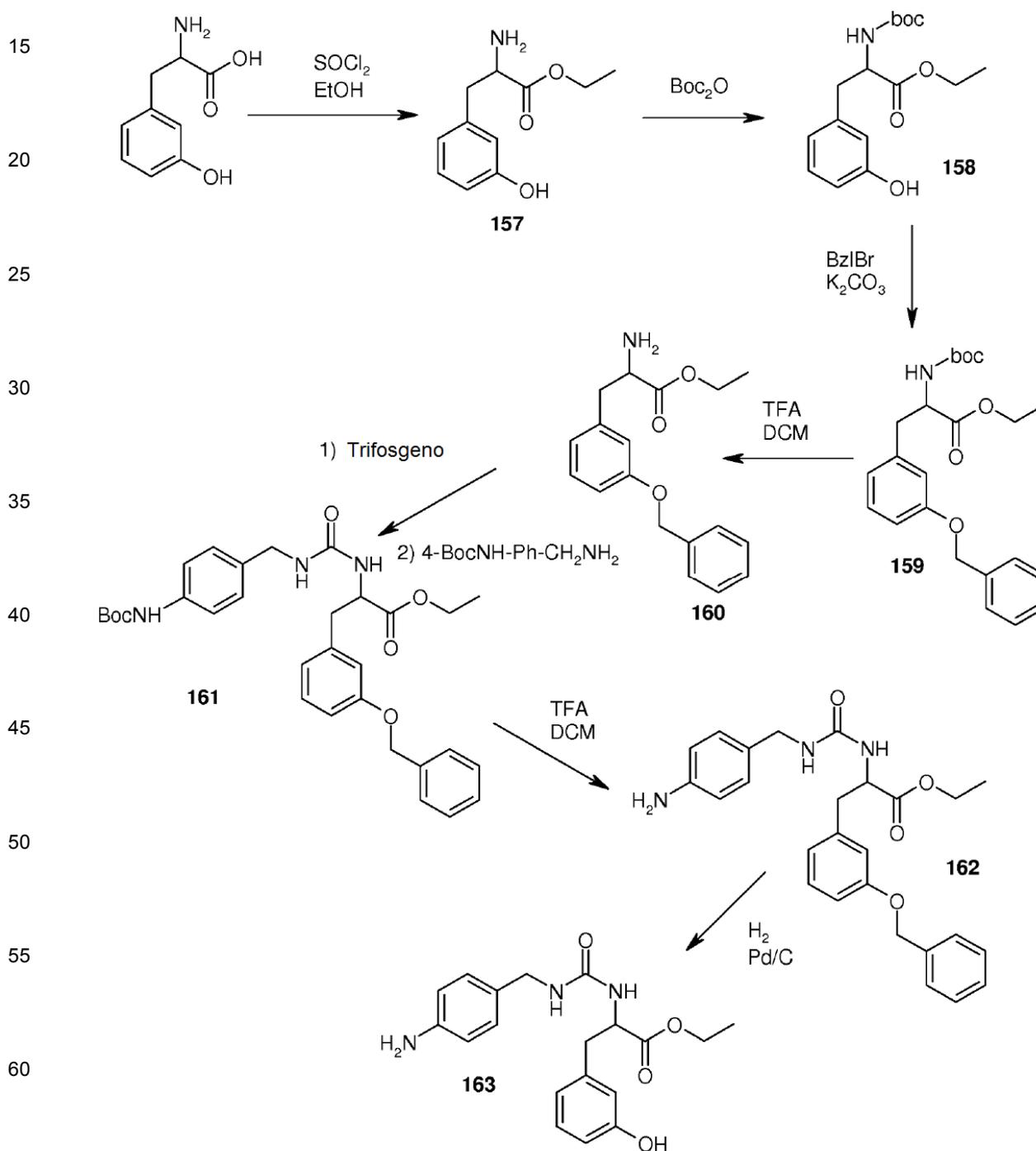
[0187] **2-(N-(4-(terc-butoxicarbonilamino)bencil)sulfamoilamino)acetato de etilo (155)**: Se agitó una solución de 154 (190 mg) en AcOEt (20 ml) durante 1 h en atmósfera de hidrógeno en presencia de 10% de Pd/C. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 155 como un sólido blanco

(162 mg, 96%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31 (t, 3H, 7,3 Hz), 1,54 (s, 9H), 3,82 (m, 2H), 4,22 (d, 2H, 5,8 Hz), 4,24 (q, 2H, 7,3 Hz), 4,53 (t, 1H, 5,8 Hz), 4,82 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, 7,0 Hz), 7,37 (d, 2H, 7,0 Hz).

**[0188] Ejemplo 145: Preparación de 2-(N-(4-aminobencil)sulfamoilamino)acetato de etilo (F604) (156):** Se disolvió 155 (96 mg) en 2 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante precipitación usando AcOEt/hexano para dar la sulfonilurea desprotegida 156 como un sólido amarillo (92 mg, 88%). Procedimiento B de HPLC tr = 12,01 mn (94,3%). ESI-MS  $m/z$ : 288,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## VII - SÍNTESIS DE UREAS 162-163

**[0189]** Las ureas 162 y 163 se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



**[0190] 2-amino-3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (157).** Se añadieron a 20 ml de EtOH a -5°C, con agitación, 0,2 ml de SOCl<sub>2</sub> lentamente. La solución incolora transparente se enfrió a -5°C y se añadieron 510 mg de metatirosina. Después de 5 min, la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. La solución se concentró para dar 157 como sal de HCl (690 mg, 99%).

**[0191] 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (158):** Se disolvió 157 (1 equivalente, 2,81 mmol) en 10 ml de DCM. Se añadieron sucesivamente diisopropilamina (6 equivalentes) y Boc<sub>2</sub>O (1 equivalente, 2,87 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 8/2) para dar 158 como un sólido blanco (770 mg, 89%).

**[0192] 3-(3-(benciloxi) fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de etilo (159):** Se disolvió 158 (760 mg, 1 equivalente) en 15 ml de acetona, a continuación se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (373 mg, 1,1 equivalentes) y bromuro de bencilo (1,1 equivalentes, 323 µl). La mezcla de reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 2/8) para dar 159 como un sólido blanco (860 mg, 88%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (t, 3H, 7,4 Hz), 1,69 (s, 9H), 3,22 (m, 2H), 4,31 (q, 2H, 7,4 Hz), 4,71 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, 7,1 Hz), 6,94 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, 8,2 Hz), 7,36 (t, 1H, 7,7 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,56 (m, 4H).

**[0193] 2-amino-3-(3-(benciloxi)fenil)propanoato de etilo (160):** Se disolvió 159 (850 mg) en 4 ml de DCM y se añadieron 4 ml de TFA, a continuación, la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 160 como un sólido blanco (540 mg, 86%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,26 (t, 3H, 6,5 Hz), 1,89 (s, 2H), 2,89 (dd, 1H, 13,1, 6,1 Hz), 2,97 (dd, 1H, 13,1, 6,1 Hz), 3,68 (t, 1H, 6,1 Hz), 4,16 (q, 2H, 6,5 Hz), 5,21 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, 7,6 Hz), 6,99 (s, 2H), 7,32 (t, 1H, 7,8 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,53 (t, 2H, 7,0 Hz), 7,58 (d, 2H, 7,6 Hz).

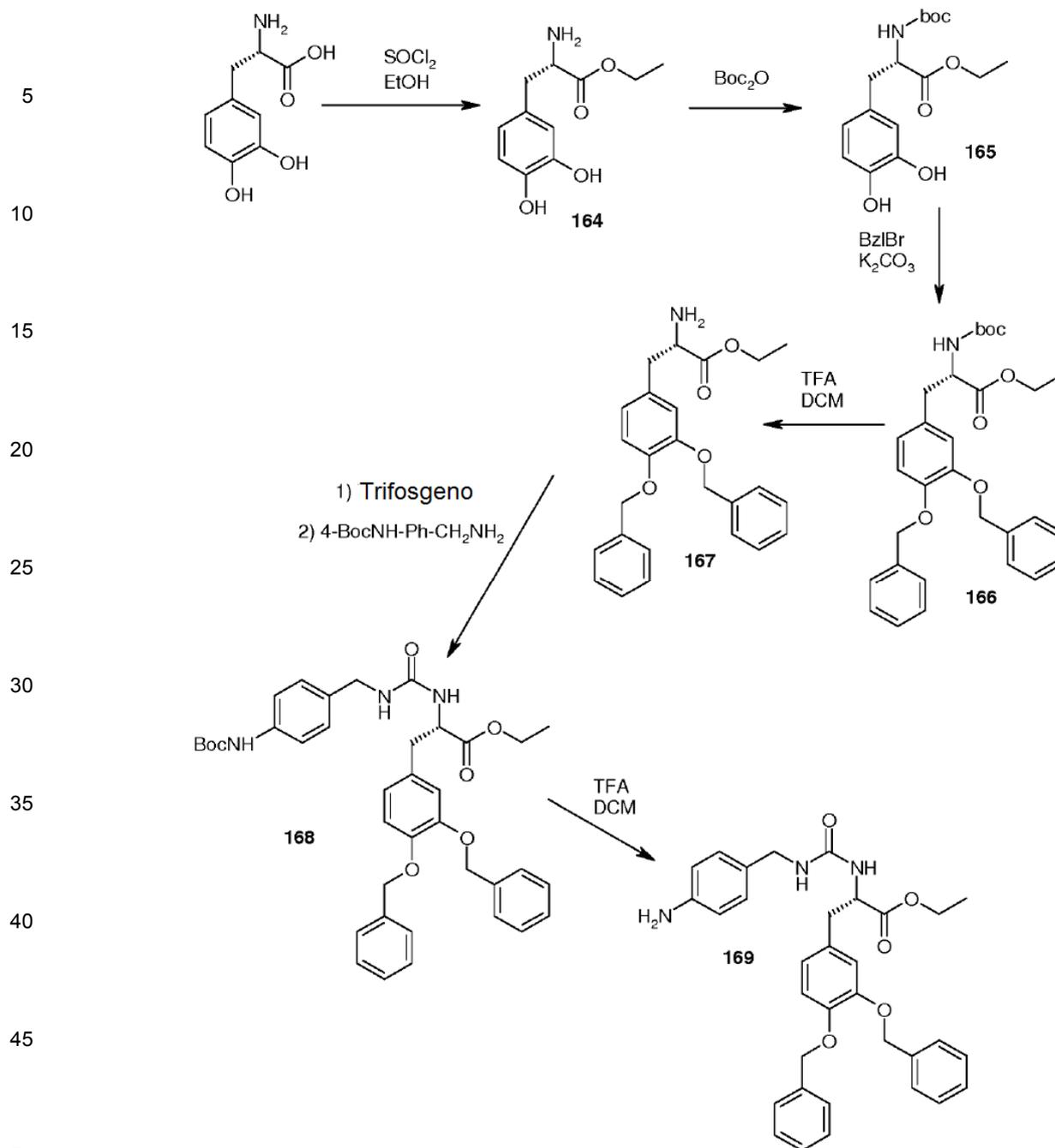
**[0194] 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)bencil)ureido)propanoato de metilo (161):** Se disolvió 160 (530 mg, 1,76 mmol) en AcOEt (30 ml) y se añadió trisfosgeno (0,33 equivalentes, 173 mg) mientras se agitaba a -10°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadieron sucesivamente 4-(terc-butoxicarbonilamino)bencilamina (391 mg, 1 equivalente) y trietilamina (2 equivalentes) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 100 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 5/5) para dar 161 como un sólido blanco (960 mg, 99%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,28 (t, 3H, 6,5 Hz), 1,61 (s, 9H), 3,01 (dd, 1H, 13,8, 8,3 Hz), 3,09 (dd, 1H, 13,8, 5,0 Hz), 4,19 (q, 2H, 6,5 Hz), 4,24 (d, 2H, 5,1 Hz), 4,57 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,38 (d, 1H, 7,8 Hz), 6,61 (t, 1H, 5,1 Hz), 6,90 (d, 1H, 7,1 Hz), 7,02 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,21 (d, 2H, 8,1 Hz), 7,33 (t, 1H, 7,8 Hz), 7,50 (m, 5H), 7,57 (d, 2H, 8,1 Hz), 9,35 (s, 1H).

**[0195] Ejemplo 146: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-3-(3-(benciloxi)fenil)propanoato de etilo (F611) (162):** Se disolvió 161 (469 mg) en 4 ml de DCM y se añadieron 4 ml de TFA, a continuación, la mezcla de reacción se dejó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 162 como un sólido blanco (350 mg, 91%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,28 (t, 3H, 6,5 Hz), 3,04 (m, 2H), 4,13 (d, 2H, 4,1 Hz), 4,19 (q, 2H, 6,5 Hz), 4,56 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,29 (d, 1H, 8,3 Hz), 6,45 (m, 1H), 6,62 (d, 2H, 7,3 Hz), 6,89 (d, 1H, 7,3 Hz), 7,00 (m, 3H), 7,33 (t, 1H, 7,3 Hz), 7,53 (t, 1H, 7,3 Hz), 7,57 (d, 1H, 6,7 Hz). Procedimiento B de HPLC tr = 21,65 mn (97,4%). ESI-MS *m/z*: 448,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**[0196] Ejemplo 147: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (F612) (163):** Se agitó una solución de 162 (205 mg) en MeOH (20 ml) durante 1 h en atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd al 10%/C. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 163 como un sólido blanco (160 mg, 98%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,28 (t, 3H, 6,4 Hz), 2,97 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,19 (q, 2H, 6,4 Hz), 4,51 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,24 (d, 1H, 8,3 Hz), 6,46 (m, 1H), 6,63 (d, 2H, 7,5 Hz), 6,71 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, 7,5 Hz), 7,00 (d, 2H, 7,5 Hz), 7,19 (t, 1H, 7,5 Hz), 9,42 (s, 1H). Procedimiento B de HPLC tr = 17,75 mn (96,3%). ESI-MS *m/z*: 358,2 [M + H]<sup>+</sup>.

## VIII - SÍNTESIS DE LA UREA 169

**[0197]** La urea 169 se prepara de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



55 **[0198] 2-amino-3-(3,4-dihydroxifenil)propanoato de etilo (164):** Se añadieron lentamente a 30 ml de EtOH a -5°C, con agitación, 0,37 ml de SOCl<sub>2</sub>. La solución incolora transparente se enfrió a -5°C y se añadió 1 g de L-Dopa. Después de 5 min, la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. La solución se concentró para dar 164 como sal de HCl (1,30 g, 99%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,29 (t, 3H, 7,4 Hz), 3,03 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,35 (sl, 3H), 6,60 (d, 1H, 7,9 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, 7,9 Hz), 8,63 (s, 2H).

60 **[0199] 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3,4-dihydroxifenil)propanoato de etilo (165):** Se disolvió 164 (1 equivalente, 5,07 mmol) en 20 ml de DCM. Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (6 equivalentes) y Boc<sub>2</sub>O (1 equivalente, 1,25 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 5/5) para dar 165 como un sólido blanco (1,26 g,

76%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,27 (t, 3H, 7,2 Hz), 1,49 (s, 9H), 2,82 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 4,18 (m, 3H), 6,59 (d, 1H, 7,4 Hz), 6,74 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,88 (s, 2H).

5 **[0200] 3-(3,4-(dibenciloxi)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de etilo (166):** Se disolvió 165 (1,25 g, 1 equivalente) en 20 ml de acetona, a continuación se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (1,27 g, 2,2 equivalentes) y bromuro de bencilo (2,2 equivalentes, 920 μl). La mezcla de reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 2/8) para dar 166 como un sólido blanco (1,82 g, 94%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,25 (t, 3H, 7,2 Hz), 1,48 (s, 9H), 2,91 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, 7,2 Hz), 4,25 (m, 1H), 5,22 (s, 4H), 6,89 (d, 1H, 7,9 Hz), 7,09 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,15 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, 8,2 Hz), 7,53 (m, 10H).

15 **[0201] 2-amino-3-(3,4-(dibenciloxi)fenil)propanoato de etilo (167):** Se disolvió 166 (1,80 g) en 4 ml de DCM y se añadieron 4 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 167 como un sólido blanco (1,33 g, 92%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,25 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,65 (s, 2H), 2,84 (dd, 1H, 13,2, 6,5 Hz), 2,92 (dd, 1H, 13,2, 6,5 Hz), 3,69 (t, 1H, 6,5 Hz), 4,15 (q, 2H, 7,1 Hz), 5,24 (s, 4H), 6,83 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,46 (t, 1H, 7,0 Hz), 7,51 (m, 4H), 7,58 (m, 5H).

25 **[0202] 3-(3,4-(dibenciloxi)fenil)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)bencil)ureido)propanoato de etilo (168):** Se disolvió 167 (1,32 g, 3,26 mmol) en AcOEt (60 ml) y se añadió trisfosgeno (0,33 equivalentes, 320 mg) mientras se agitaba a -10°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadieron sucesivamente 4-(terc-butoxicarbonilamino)bencilamina (725 mg, 1 equivalente) y trietilamina (2 equivalentes) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 100 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 5/5) para dar 168 como un sólido blanco (1,35 g, 63%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,27 (t, 3H, 6,8 Hz), 1,60 (s, 9H), 2,99 (m, 2H), 4,19 (q, 2H, 6,8 Hz), 4,24 (d, 2H, 5,7 Hz), 4,52 (dd, 1H, 13,7, 6,0 Hz), 5,22 (m, 4H), 6,36 (d, 1H, 8,1 Hz), 6,62 (t, 1H, 5,7 Hz), 6,81 (d, 1H, 7,6 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, 7,6 Hz), 7,23 (d, 2H, 7,8 Hz), 7,46 (t, 1H, 6,9 Hz), 7,51 (m, 5H), 7,57 (m, 6H), 9,39 (s, 1H).

35 **[0203] Ejemplo 148: Preparación de 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-3-(3,4-(dibenciloxi)fenil)propanoato de etilo (169):** Se disolvió 168 (600 mg) en 4 ml de DCM y se añadieron 4 ml de TFA, a continuación, la mezcla de reacción se dejó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 169 como un sólido blanco (480 mg, 94%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,27 (t, 3H, 7,4 Hz), 2,95 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,51 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,22 (, 4H), 6,22 (d, 1H, 7,1 Hz), 6,27 (d, 1H, 7,6 Hz), 6,37 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 6,81 (d, 1H, 7,4 Hz), 7,00 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,24 (t, 1H, 8,1 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,64 (t, 1H, 8,0 Hz).

#### **IX - SÍNTESIS DE LA UREA 176**

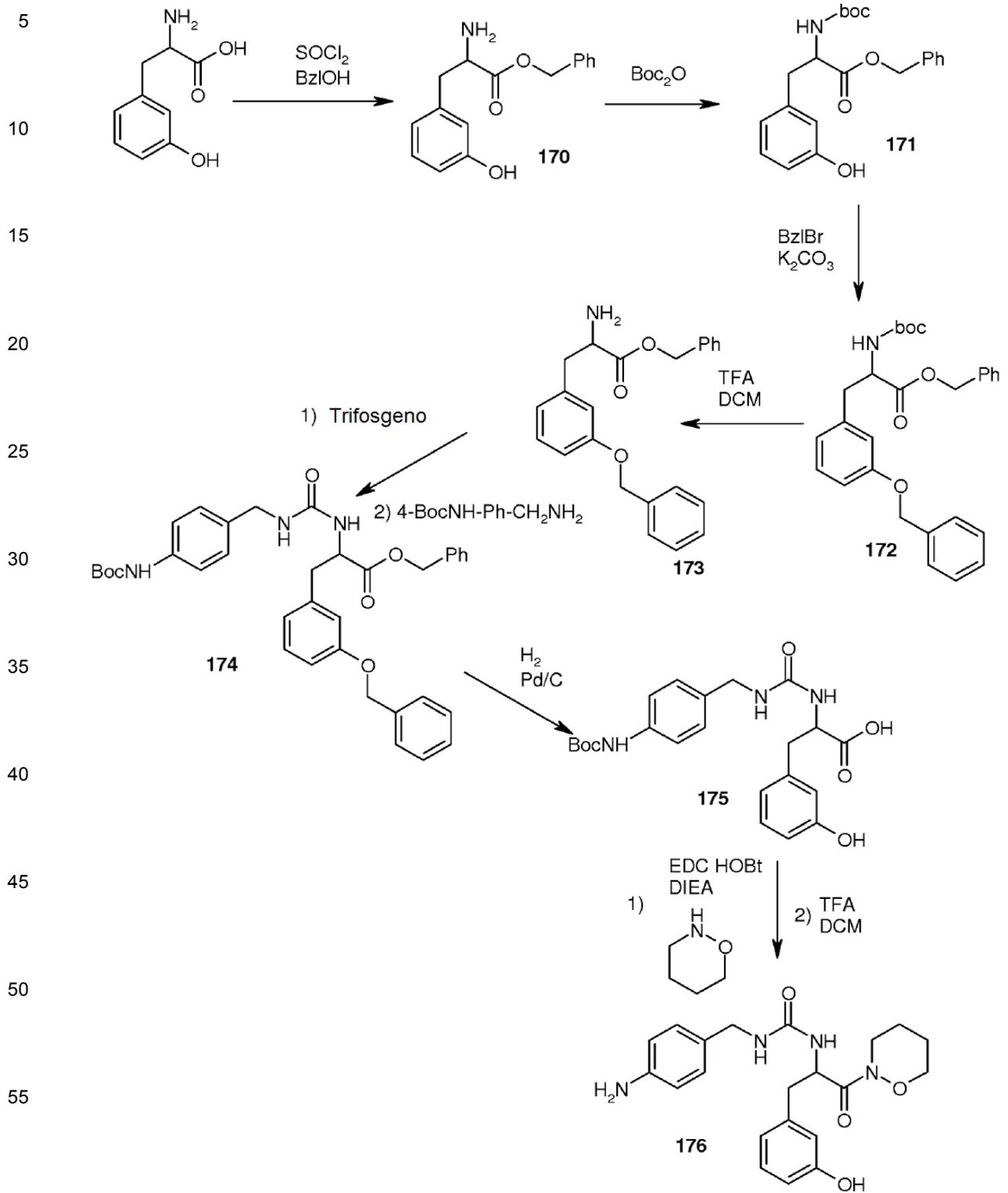
45 **[0204]** Este compuesto se prepara de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

50

55

60

65



65 **[0205] 2-amino-3-(3-hidroxifenil)propanoato de bencilo (170):** A 10 ml de alcohol bencilico a  $-5^\circ\text{C}$  se añadió lentamente, con agitación, 0,2 ml de  $\text{SOCl}_2$ . La solución incolora transparente se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$  y se añadieron 490 mg de meta-tirosina. Después de 5 min, la solución resultante se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante la noche. Se añadieron 100 ml de  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a

continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 170 como un sólido blanco (430 mg, 59%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,90 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H, 13,1, 6,5 Hz), 2,94 (dd, 1H, 13,1, 6,5 Hz), 3,73 (t, 1H, 6,5 Hz), 5,19 (s, 2H), 6,70 (d, 1H, 7,7 Hz), 6,75 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, 7,7 Hz), 7,41 (d, 1H, 7,0 Hz), 7,48 (m, 5H), 9,37 (s, 1H).

5 **[0206] 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-hidroxifenil)propanoato de bencilo (171):** Se disolvió 170 (1 equivalente, 425 mg) en 10 ml de DCM. Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (2 equivalentes) y Boc<sub>2</sub>O (1 equivalente) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 5/5) para dar 171 como un sólido blanco (580 mg, 99%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,67 (s, 9H), 3,19 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,26 (d, 1H, 12,2 Hz), 5,38 (d, 1H, 12,2 Hz), 6,54 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, 7,0 Hz), 6,84 (d, 1H, 7,0 Hz), 7,26 (t, 1H, 7,3 Hz), 7,51 (m, 5H).

15 **[0207] 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de bencilo (172):** Se disolvió 171 (580 mg, 1 equivalente) en 15 ml de acetona, a continuación, se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (238 mg, 1,1 equivalente) y bromuro de bencilo (1,1 equivalentes, 206 μl). La mezcla de reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 2/8) para dar 172 como un sólido blanco (513 mg, 71%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,46 (s, 9H), 2,64 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,25 (s, 4H), 6,95 (d, 1H, 7,1 Hz), 7,00 (d, 1H, 7,9 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (d, 2H, 7,4 Hz), 7,32 (t, 1H, 7,9 Hz), 7,50 (m, 6H).

25 **[0208] 2-amino-3-(3-(benciloxi)fenil)propanoato de bencilo (173):** Se disolvió 172 (610 mg) en 4 ml de DCM y se añadieron 4 ml de TFA, a continuación, la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 50 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 2/8) para dar 173 como un sólido blanco (480 mg, 85%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 2,90 (m, 2H), 3,73 (t, 1H, 7,4 Hz), 5,19 (s, 4H), 6,70 (d, 1H, 7,3 Hz), 6,74 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,17 (t, 1H, 7,9 Hz), 7,41 (d, 2H, 6,5 Hz), 7,48 (m, 2H), 9,37 (s, 2H).

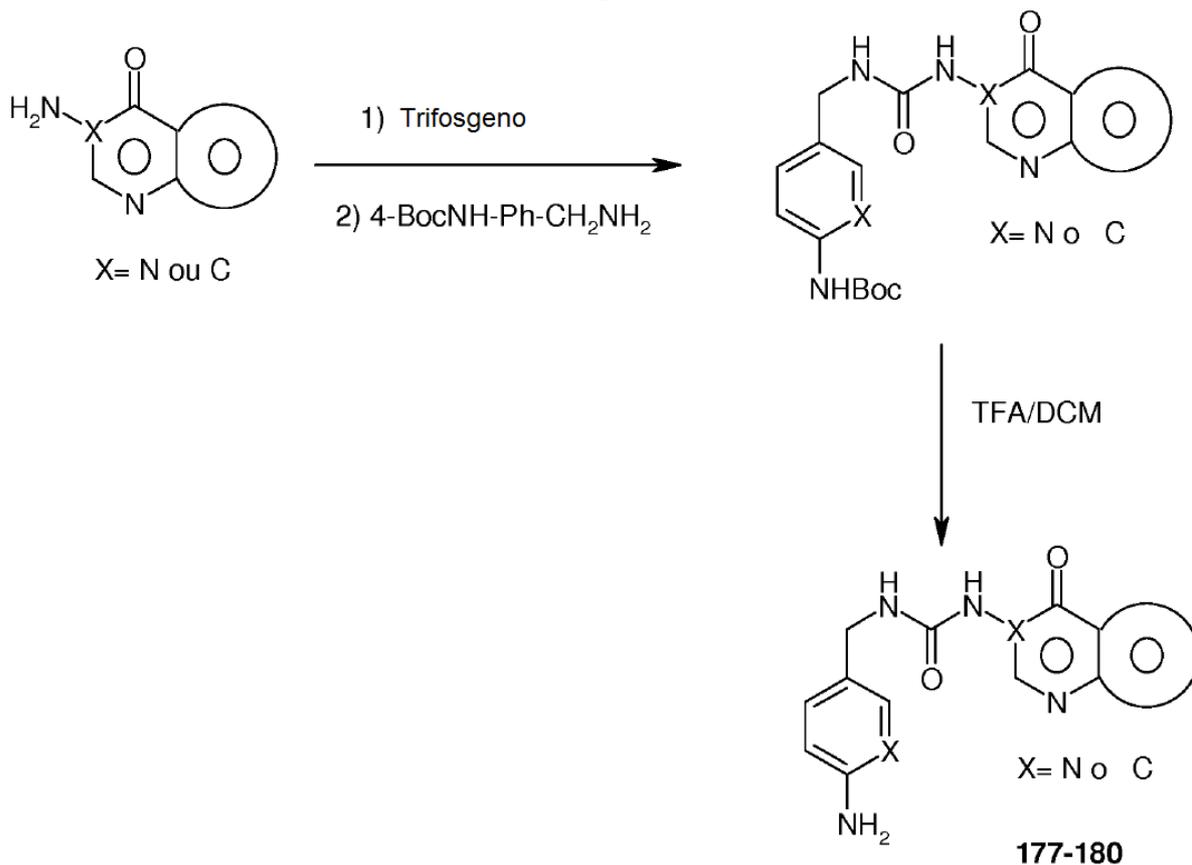
30 **[0209] 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)bencil)ureido)propanoato de bencilo (174):** Se disolvió 173 (470 mg, 1,3 mmol) en AcOEt (30 ml) y se añadió trisfosgeno (0,33 equivalentes, 128 mg) mientras se agitaba a -10°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadieron sucesivamente 4-(terc-butoxicarbonilamino)bencilamina (289 mg, 1 equivalente) y trietilamina (2 equivalentes) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 100 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/hexano 5/5) para dar 174 como un sólido blanco (540 mg, 68%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,61 (s, 9H), 3,02 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,22 (s, 4H), 6,38 (d, 1H, 7,6 Hz), 6,62 (m, 1H), 6,70 (d, 1H, 8,0 Hz), 6,75 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,47 (m, 11H), 9,35 (s, 1H).

35 **[0210] Ácido 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)bencil)ureido)-3-(3-hidroxifenil)propanoico (175):** Se agitó una solución de 174 (410 mg) en MeOH (20 ml) durante 1 h bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de 10% de Pd/C. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 175 como un sólido blanco (280 mg, 97%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,61 (s, 9H), 2,93 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 6,17 (d, 1H, 8,0 Hz), 6,66 (t, 1H, 5,9 Hz), 7,16 (t, 1H, 7,3 Hz), 7,22 (d, 2H, 7,6 Hz), 7,50 (d, 2H, 7,6 Hz), 9,38 (s, 1H).

40 **[0211] Ejemplo 149: Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(3-(3-hidroxifenil)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)urea (176):** Se disolvió el derivado de ácido 175 (1 equivalente) en 2 ml de DMF. Se añadieron sucesivamente amina (1,1 equivalente), hidroxibenzotriazol (HOBT) (1,2 equivalentes), diisopropiletilamina (DIEA) (2,2 equivalentes) y 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDAP) (1,2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 100 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt) para dar la amida como un sólido blanco (80 mg, 73%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,48 (s, 9H), 1,60 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H, 13,4, 5,2 Hz), 3,77 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,08 (d, 2H, 5,3 Hz), 4,90 (m, 1H), 6,14 (d, 1H, 8,8 Hz), 6,43 (t, 1H, 5,3 Hz), 6,60 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,08 (d, 2H, 8,2 Hz), 7,36 (d, 2H, 8,2 Hz), 9,25 (s, 1H), 9,27 (s, 1H). La urea protegida (78 mg) se disolvió en 2 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por precipitación usando AcOEt/hexano para proporcionar la urea desprotegida 176 como un sólido amarillo (75 mg, 92%). Procedimiento B de HPLC tr = 15,77 mn (92,3%). ESI-MS m/z: 399,4 [M + H]<sup>+</sup>.

65 **X - SÍNTESIS DE UREAS 177-180**

**[0212] Protocolo general.** Se disolvió amina bicíclica (1 equivalente) en AcOEt (30 ml) y se añadió trisfosgeno (0,33 equivalentes) mientras se agitaba a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadieron sucesivamente 4-(terc-butoxicarbonilamino)bencilamina o 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(2-aminometil)piridina (1 equivalente) y trietilamina (2 equivalentes) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 100 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%,  $\text{NaHCO}_3$  saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar la urea protegida. Por último, la urea se disolvió en 2 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por precipitación usando AcOEt/hexano para proporcionar la urea desprotegida 177-180.



**Ejemplo 150:** Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(5-oxo-5H-tiazolo [3,2- $\alpha$ ]pirimidin-6-il)urea (F608) (177): El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt) para proporcionar la urea protegida (123 mg; 62%) como un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,61 (s, 9H), 4,36 (d, 2H, 5,1 Hz), 7,31 (d, 2H, 7,5 Hz), 7,40 (t, 1H, 5,1 Hz), 7,54 (d, 2H, 7,5 Hz), 7,68 (d, 1H, 5,0 Hz), 8,15 (d, 1H, 5,0 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). La urea se desprotegió para dar el compuesto 177 como un sólido amarillo (112 mg, 86%). Procedimiento B de HPLC tr = 13,67 mn (97,3%). ESI-MS  $m/z$ : 316,1 [M + H]<sup>+</sup>.

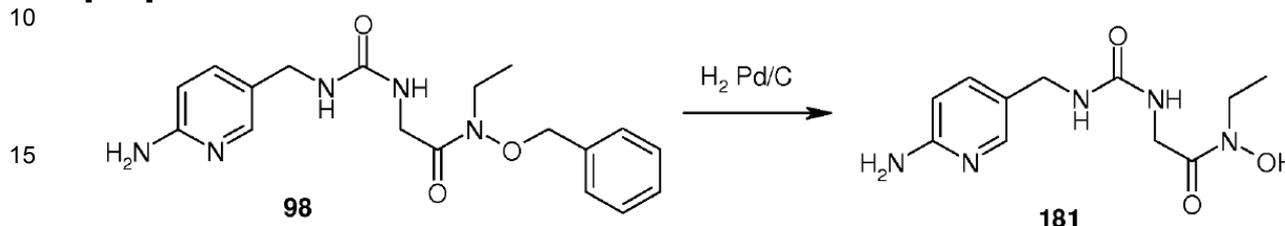
**Ejemplo 151:** Preparación de 1-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3-(5-oxo-5H-tiazolo [3,2- $\alpha$ ]pirimidin-6-il)urea (F596) (178): El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para proporcionar la urea protegida (103 mg; 57%) como un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,59 (s, 9H), 4,37 (d, 2H, 4,8 Hz), 7,55 (t, 1H, 4,8 Hz), 7,68 (t, 1H, 4,5 Hz), 7,78 (d, 1H, 8,2 Hz), 7,89 (d, 1H, 8,2 Hz), 8,16 (d, 1H, 4,5 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,88 (s, 1H). La urea se desprotegió para dar el compuesto 178 como un sólido amarillo (98 mg, 89%). Procedimiento B de HPLC tr = 13,65 mn (97,3%). ESI-MS  $m/z$ : 317,0 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 152:** Preparación de 1-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)urea (F574) (179): El producto bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para proporcionar la urea protegida (133 mg; 67%) como un sólido blanco. La urea se desprotegió para dar el compuesto 179 como un sólido amarillo (108 mg, 86%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  4,09 (d, 2H, 5,8 Hz), 5,80 (s, 2H), 6,42 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,31 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,39 (t, 1H, 5,5 Hz), 7,60 (t, 1H, 7,3 Hz), 7,74 (d, 1H, 8,0 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,88 (t, 1H, 7,4 Hz), 8,18 (d, 1H, 8,0 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,12 (s, 1H). Procedimiento B de HPLC tr = 15,78 mn (93,8%). ESI-MS  $m/z$ : 311,0 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 153: Preparación de 1-(4-aminobencil)-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)urea (F600) (180):** El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) para proporcionar la urea protegida (123 mg; 62%) como un sólido blanco. La urea se desprotegió para dar el compuesto 180 como un sólido amarillo (102 mg, 82%). Procedimiento B de HPLC tr = 16,49 mn (94,9%). ESI-MS  $m/z$ : 310,0 [M + H]<sup>+</sup>.

### XI - SÍNTESIS DE 181

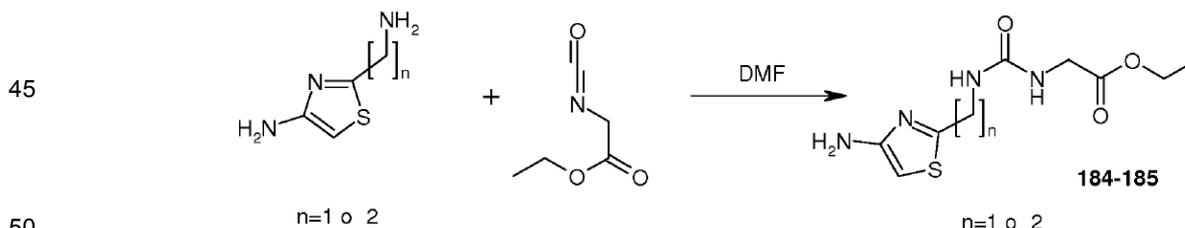
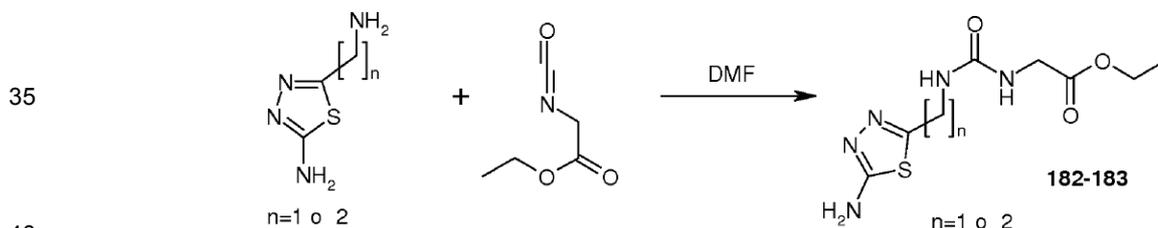
[0213]



20 **[0214] Ejemplo 154: Preparación de 2-(3-((6-aminopiridin-3-il)metil)ureido)-N-hidroxi-N-etilacetamida (F606) (181):** Una solución de 98 (38 mg) en MeOH (10 ml) se agitó durante 1 h en atmósfera de hidrógeno en presencia de 10% de Pd/C. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 181 como un sólido blanco (16 mg, 57%). ESI-MS  $m/z$ : 268,1 [M + H]<sup>+</sup>.

### XI - SÍNTESIS DE UREAS 182-185

25 **[0215] Procedimiento general.** Se disolvió isocianatoacetato de etilo (1 equivalente, 64 mg, 56  $\mu$ l, 0,49 mmol) en DMF (0,4 M). A continuación, se añadió la amina (1 equivalente) en una porción y la mezcla de reacción se dejó 24 horas a temperatura ambiente. Después de que la reacción era completa (control por TLC), la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 90/10) para proporcionar la urea:



55 **Ejemplo 155: Preparación de 2-(3-(2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol)metil)ureido)acetato de etilo (F615) (182).** Se purificó 182 para dar 86 mg de un sólido amarillo (68%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,20 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,78 (d, 2H,  $J$  = 6,0 Hz), 4,10 (q, 2H,  $J$  = 7,1 Hz), 4,31 (d, 2H,  $J$  = 6,0 Hz), 6,43 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 6,92 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 7,06 (s, 2H). Procedimiento A de HPLC tr = 4,66 mn (92,70%). ESI-MS  $m/z$ : 260,1 [M + H]<sup>+</sup>.

60 **Ejemplo 156: Preparación de 2-(3-(2-(2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol)etil)ureido)acetato de etilo (F616) (183).** Se purificó 183 para dar 87 mg de un sólido amarillo (64%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,88 (t, 2H,  $J$  = 6,7 Hz), 3,29 (m, 2H), 3,74 (d, 2H,  $J$  = 6,0 Hz), 4,09 (q, 2H,  $J$  = 7,1 Hz), 6,32 (m, 2H), 7,03 (s, 2H). Procedimiento A de HPLC tr = 4,83 mn (98,08%). ESI-MS  $m/z$ : 274,1 [M + H]<sup>+</sup>.

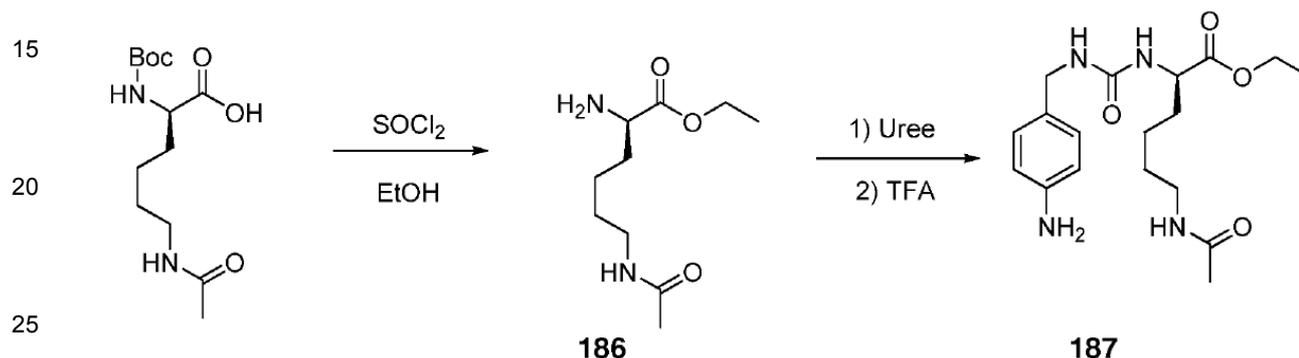
65 **Ejemplo 157: Preparación de 2-(3-(2-(4-amino-1,3-tiazol)metil)ureido)acetato de etilo (F617) (184).** Se purificó 184 para dar 60 mg de un sólido amarillo (47%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO):  $\delta$  1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,77 (d, 2H, 6,0 Hz), 3,98 (d, 2H,  $J$  = 5,6 Hz), 4,09 (q, 2H,  $J$  = 7,1 Hz), 6,19 (s, 1H), 6,30 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 6,43 (t, 1H,  $J$  = 5,6 Hz), 6,87 (s,

2H). Procedimiento A de HPLC tr = 4,77 mn (98,97%). ESI-MS  $m/z$ : 259,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 158: Preparación de 2-(3-(2-(2-(4-amino-1,3-tiazol)etil)ureido)acetato de etilo (F618) (185).** Se purificó 185 para proporcionar 64 mg de un sólido amarillo (48%) RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,22 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,74 (d, 2H,  $J$  = 6,0 Hz), 4,09 (q, 2H,  $J$  = 7,1 Hz), 6,13 (m, 2H), 6,23 (t, 1H,  $J$  = 6,0 Hz), 6,82 (s, 2H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,22 mn (96,30%). ESI-MS  $m/z$ : 273,1 [m + H]<sup>+</sup>.

## XII - SÍNTESIS DE UREA 187

[0216]

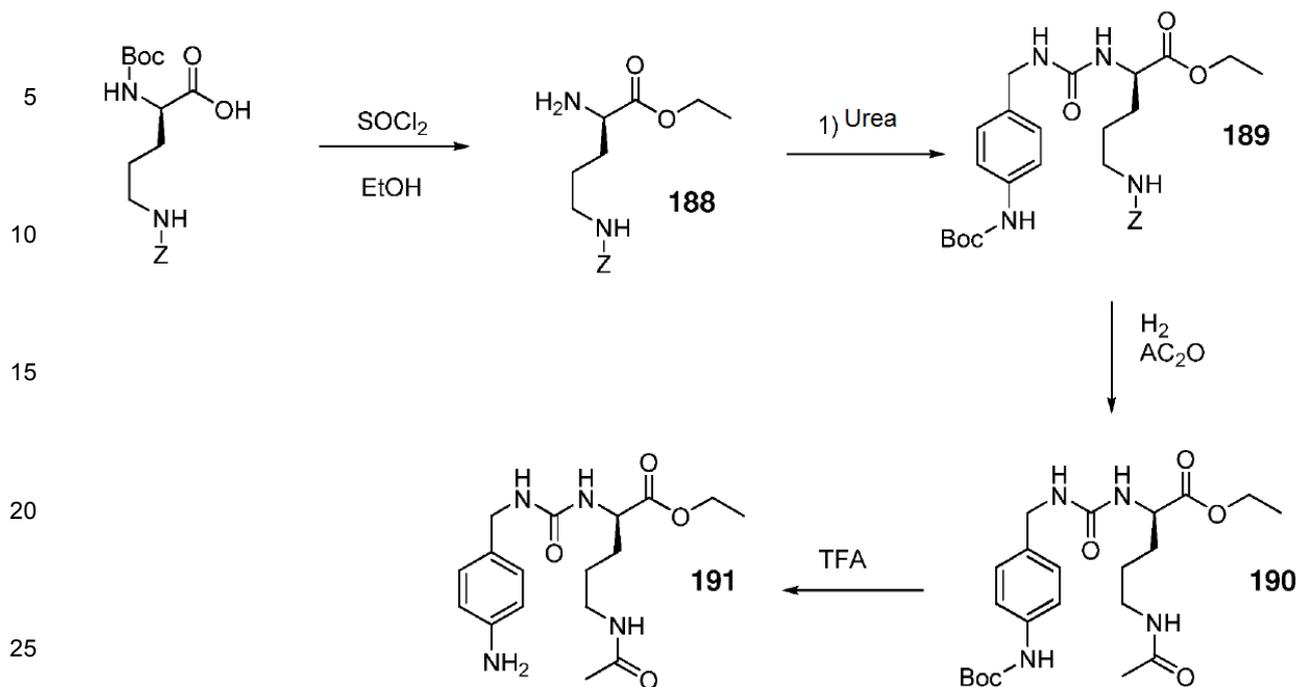


[0217] **6-acetamido-2-aminohexanoato de (R)-etilo (186):** Se disolvió Boc-Lys(Ac)-OH (1 equivalente, 0,2 g, 0,69 mmol) en EtOH (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -10°C, y se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (1,5 equivalentes, 76 µl, 1,035 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se calentó a 40°C durante 20 h (control por TLC). La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar el compuesto (120 mg, 80%) como un sólido blanco R<sub>f</sub> = 0,62 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 70/30).

[0218] **Ejemplo 159: 6-acetamido-2-(3-(4-aminobencil)ureido)hexanoato de (R)-etilo (F699) (187).** Se disolvió 6-acetamido-2-aminohexanoato de (R)-etilo 186 (1 equivalente, 120 mg, 0,55 mmol) en THF anhidro (4 ml) y se añadió trisfosgeno (0,33 equivalentes, 55 mg, 0,18 mmol) mientras se agitaba a -10°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadieron sucesivamente terc-butil-N-[4-(aminometil)fenil]carbamato (1 equivalente, 123 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (2 equivalentes, 154 µl, 1,1 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se lavó en 30 ml de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo mediante 3x30 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar la urea protegida (21 mg, 8%) R<sub>f</sub> = 0,18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,10-5,90 (m, 1H), 5,43 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,15 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,26-3,8 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,85-1,15 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,25 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H). Por último, la urea se disolvió en 2 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA, a continuación, la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la urea desprotegida (7 mg, 44%) como un aceite incoloro R<sub>f</sub> = 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 6,62 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 6,15-5,92 (m, 1H), 5,36 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 5,16 (t,  $J$  = 5,8, 1H), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,22 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,28-3,10 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,90-1,27 (m, 6H), 1,25 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 6,75 mn (91,30%). ESI-MS  $m/z$ : 365,2 [M + H]<sup>+</sup>.

## XIII - SÍNTESIS DE LA UREA 191

[0219]



30 **[0220] 2-amino-5-(benzylloxycarbonylamino)pentanoato de (R)-etilo (188):** Se disolvió Boc-Orn(Z)-OH (1 equivalente, 0,4 g, 1,1 mmol) en EtOH (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$ , y se añadió gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (1,5 equivalentes, 119  $\mu\text{l}$ , 1,65 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se calentó a  $40^{\circ}\text{C}$  durante 20 h (control por TLC). La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía flash ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) para proporcionar el compuesto 188 (178 mg, 55%) como un sólido blanco  $R_f = 0,23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37-7,27 (m, 5H), 5,54 (s ancho, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,17 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,95 (s ancho, 1H), 3,30-3,13 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,85-1,55 (m, 2H), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

40 **[0221] 5-(benzylloxycarbonylamino)-2-(3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)benzyl)ureido)pentanoato de (R)-etilo (189):** Se disolvió 2-amino-5-(benzylloxycarbonylamino)pentanoato de (R)-etilo (1 equivalente, 146 mg, 0,50 mmol) en THF anhidro (4 ml) y se añadió trisfosgeno (0,33 equivalentes, 49 mg, 0,17 mmol) mientras se agitaba a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadieron sucesivamente *tert*-butil-N-[4-(aminometil)fenil]carbamato (1 equivalente, 110 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (2 equivalentes, 138  $\mu\text{l}$ , 1 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se lavó en 30 ml de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo mediante 3x30 ml EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar la urea protegida (146 mg, 54%) como un aceite incoloro  $R_f = 0,59$  (EtOAc). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30-7,23 (s, 5H), 7,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,84-6,66 (m, 1H), 5,62-5,42 (m, 2H), 5,28-5,10 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,46-4,29 (m, 1H), 4,18 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 4,05 (q,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 3,16-3,00 (m, 2H), 1,82-1,28 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,16 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

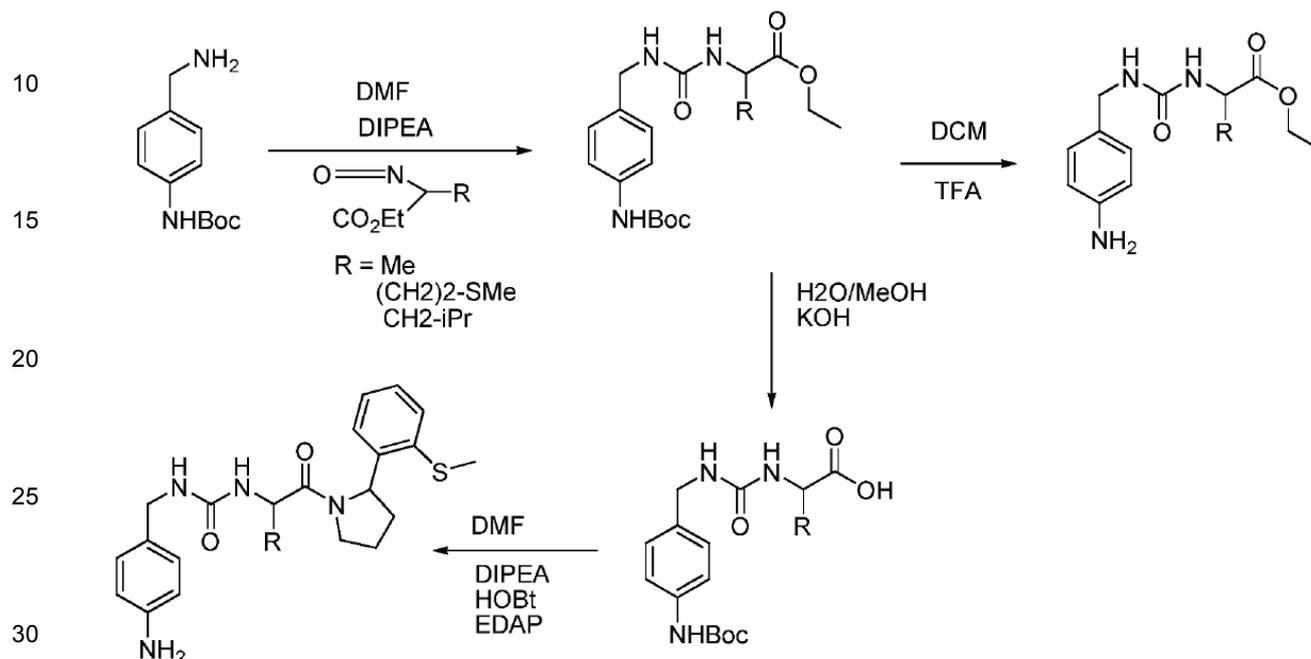
55 **[0222] 5-acetamido-2-(3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)benzyl)ureido)pentanoato de (R)-etilo (190):** Se disolvió 5-(benzylloxycarbonylamino)-2-(3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)benzyl)ureido)pentanoato de (R)-etilo (1 equivalente, 115 mg, 0,21 mmol) en 50 ml de MeOH. El Pd/C (12 mg) y el anhídrido acético (3 equivalentes, 60  $\mu\text{l}$ , 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla se filtró sobre celite y el filtro se concentró. El producto en bruto se lavó con 30 ml de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo mediante 3x30 ml EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía flash ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) para dar la amida (84 mg, 78%) como un aceite incoloro  $R_f = 0,27$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,63 (s ancho, 1H), 6,28-6,10 (m, 1H), 5,45 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,34-5,20 (m, 1H), 4,52-4,35 (m, 1H), 4,29 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 4,15 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,32-3,12 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,90-1,36 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,25 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

65 **[0223] Ejemplo 160: 5-acetamido-2-(3-(4-aminobenzyl)ureido)pentanoato de (R)-etilo (F700) (191).** La urea se disolvió en 2 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ) para

proporcionar la urea desprotegida (43 mg, 61%) como un sólido blanco  $R_f = 0,4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 5,52$  mn (98,2%). ESI-MS  $m/z$ : 351,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### XIV - SÍNTESIS DE UREA 192-197

[0224]



#### Síntesis de urea (192-194): Protocolo general:

[0225] Se disolvieron 4-(aminometil)fenilcarbamato de terc-butilo (1 equivalente), isocianato (1,2 equivalentes) y DIPEA (1,2 equivalentes) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se lavó en 30 ml de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo mediante 3x20 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar la amida. Finalmente, la amida se disolvió en 4 ml de DCM y se añadieron 2ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ) para proporcionar la amida desprotegida.

**Ejemplo 161: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-4-metilpentanoato de etilo (F698) (192).** El crudo se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar la amida (612 mg, 83%) como un sólido blanco,  $R_f = 0,48$  (EDP/EtOAc 50/50), RMN <sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,16 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,60 (s ancho, 1H), 5,17-5,1 (m, 2H), 4,55-4,38 (m, 1H), 4,26 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,11 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,79-1,33 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,97-0,86 (m, 6H). La amida (200 mg, 0,49 mmol) se desprotegió para dar la amina 192 (130 mg, 100%) como un sólido blanco,  $R_f = 0,64$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 8,91$  mn (100%). ESI-MS  $m/z$ : 308,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 162: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)-4-(metiltio)butanoato de etilo (F702) (193).** El crudo se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar la amida (569 mg, 74%) como un sólido blanco,  $R_f = 0,32$  (EDP/EtOAc 50/50). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,67 (s ancho, 1H), 5,43 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,26 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,62-4,36 (m, 1H), 4,25 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,13 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,20-1,75 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). La amida (200 mg, 0,47 mmol) se desprotegió para dar la amina 193 (101 mg, 94%) como un sólido blanco,  $R_f = 0,68$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10). Procedimiento A de HPLC  $t_r = 7,72$  mn (94,6%). ESI-MS  $m/z$ : 326,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 163: 2-(3-(4-aminobencil)ureido)propanoato de etilo (F720) (194).** El crudo se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar la amida (562 mg, 86%) como un sólido blanco,  $R_f = 0,25$  (EDP/EtOAc 50/50). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,57 (s ancho, 1H), 5,15 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,98 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,46 (p,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,27 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,14 (q,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,35 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). La amida (200 mg, 0,55 mmol) se desprotegió para dar la amina (72 mg, 100%) como un sólido blanco,  $R_f = 0,75$  (MeOH). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO):  $\delta$  6,95 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,55 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,32-6,21 (m, 2H), 4,99 (s ancho, 2H), 4,21 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,13 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H),

4,05 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 1,28 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,24 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,38 mn (100%). ESI-MS  $m/z$ : 266,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Síntesis de urea (195-197): Protocolo general:

[0226] Se disolvieron el éster (1 equivalente) y KOH (2,5 equivalentes) en H<sub>2</sub>O/MeOH 1/1. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1h30. A continuación, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el MeOH. La mezcla se lavó en 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo en 30 ml de EtOAc (las impurezas fueron eliminadas en la fase orgánica). La fase acuosa se acidificó a pH = 3 mediante ácido cítrico, y se extrajo mediante 3x30 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el ácido carboxílico.

[0227] Se disolvieron el ácido carboxílico (1 equivalente), 2-(2-(metiltio)fenil)pirrolidina (1,2 equivalentes), DIPEA (1,2 equivalentes), HOBT (1,2 equivalentes) en 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió EDAP (1,2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se lavó mediante 60 ml de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo mediante 3x40 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar la amida (la amida se aisló como dos diastereoisómeros). Finalmente, la amida se disolvió en 2 ml de DCM y se añadió 1 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina.

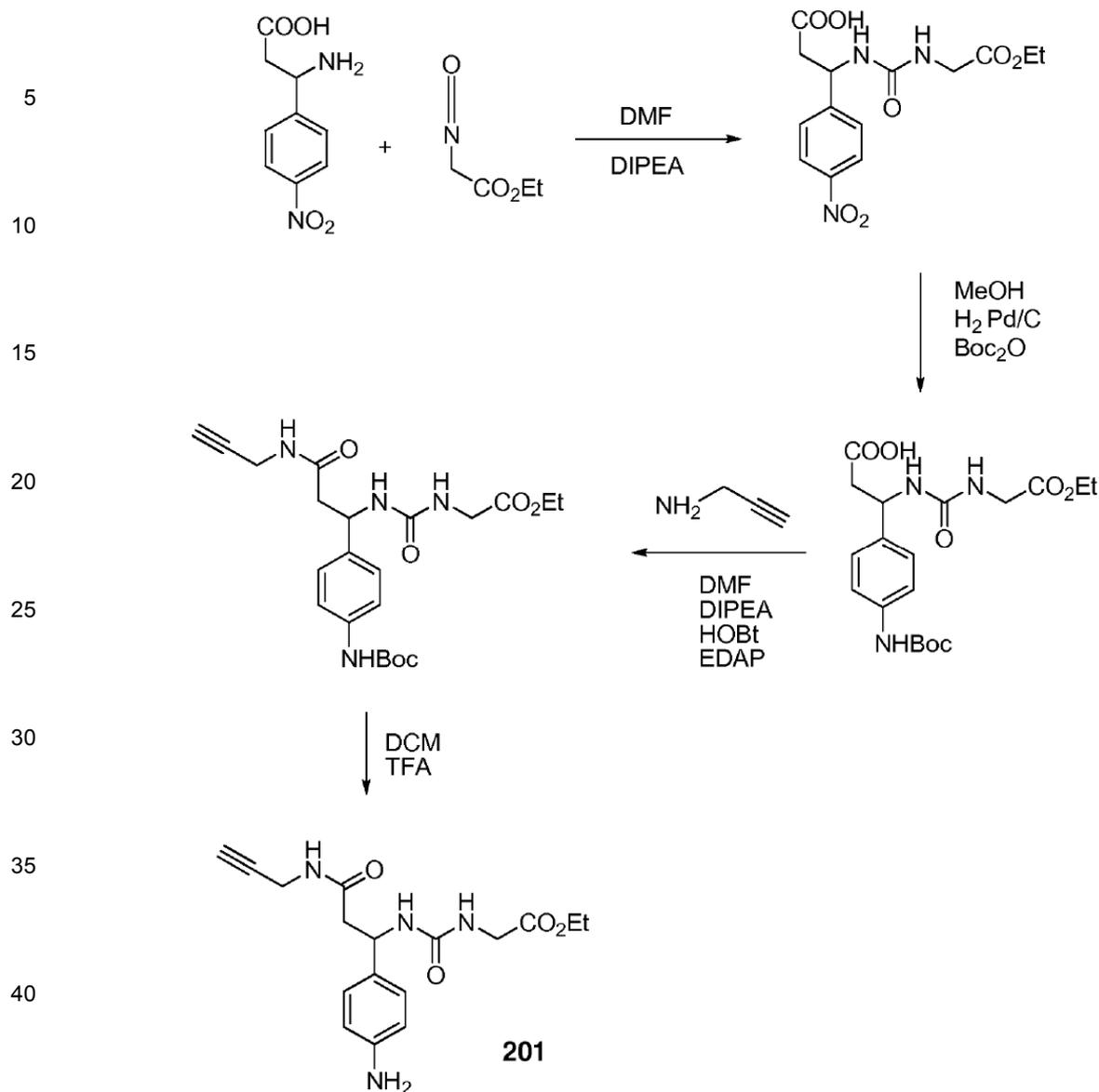
**Ejemplo 164: 3-(1-(4-aminobencil)-3-(4-metil-1-(2-(2-(metiltio)fenil)pirrolidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)urea (F712) (195).** Se disolvieron el éster (1 equivalente, 332 mg, 0,81 mmol), LiOH (2,5 equivalentes, 50 mg, 2,08 mmol) en H<sub>2</sub>O/MeOH 4 ml/4 ml, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos (se obtuvo el producto intermedio). Se añadió NaOH (2,5 equivalentes, 82 mg, 2,08 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. El ácido carboxílico se aisló en la segunda fase orgánica (207 mg, 67%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ 9,31 (s ancho, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,60 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 6,06 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,18 a 4,11 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 1H), 1,80-1,27 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 0,95-0,87 (m, 6H). El ácido carboxílico se puso en reacción para proporcionar la amida. La amida se aisló en forma de dos diastereoisómeros por cromatografía flash (EDP/EtOAc). 108 mg, sólido amarillo, R<sub>f</sub> = 0,17 (EDP/EtOAc 30/70). La amida se desprotegió para proporcionar la amina 195 (50 mg, 56%) como un sólido naranja, R<sub>f</sub> = 0,64 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 11,18 mn (98,8%). ESI-MS  $m/z$ : 455,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 165: 1-(4-aminobencil)-3-(1-(2-(2-(metiltio)fenil)pirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)urea (F714) (196).** El ácido carboxílico se aisló en la segunda fase orgánica (283 mg, 93%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO): δ 12,48 (s ancho, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,42 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 6,24 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,23-4,5 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,24 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). El ácido carboxílico se puso en reacción para proporcionar la amida. La amida se aisló en forma de dos diastereoisómeros por cromatografía flash (EDP/EtOAc). 118 mg, R<sub>f</sub> = 0,13 (EDP/EtOAc 30/70). La amida se desprotegió para proporcionar la amina 196 (57 mg, 95%) como un sólido blanco, R<sub>f</sub> = 0,72 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 9,63 mn (93,5%). ESI-MS  $m/z$ : 413,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 166: 1-(4-aminobencil)-3-(4-(metiltio)-1-(2-(2-(metiltio)fenil)pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)urea (F716) (197).** El ácido carboxílico se aisló en la segunda fase orgánica (159 mg, 53%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO): δ 12,63 (s ancho, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,42 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 6,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 4,16 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,70 (m, 2H), 1,50 (s, 9H). El ácido carboxílico se puso en reacción para proporcionar la amida. La amida se aisló en forma de dos diastereoisómeros por cromatografía flash (EDP/EtOAc), 51 mg, R<sub>f</sub> = 0,15 (EDP/EtOAc 30/70). La amida se desprotegió para dar la amina 197 (30 mg, 71%) como un sólido, R<sub>f</sub> = 0,71 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 10,55 mn (95,0%). ESI-MS  $m/z$ : 473,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### XV - SÍNTESIS DE LA UREA 201

[0228]



[0229] **Ácido 3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)-3-(4-nitrofenil)propanoico (198)**: Se disolvieron ácido 3-amino-3-(4-nitrofenil)propanoico (1 equivalente, 500 mg, 2,38 mmol), isocianatoacetato de etilo (1 equivalente, 267  $\mu$ l, 2,38 mmol), y DIPEA (2 equivalentes, 830  $\mu$ l, 4,76 mmol) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, se lavó mediante 100 ml H<sub>2</sub>O, se extrajo mediante 100 ml de EtOAc (las impurezas se eliminaron). La fase acuosa se acidificó a pH 3 mediante HCl al 5%, y se extrajo mediante 2x100 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para proporcionar el compuesto 198 (420 mg, 52%) como un sólido blanco, R<sub>f</sub> = 0,25 (EtOAc/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO):  $\delta$  12,45 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,14 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,84-3,72 (m, 2H), 2,77 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 5H).

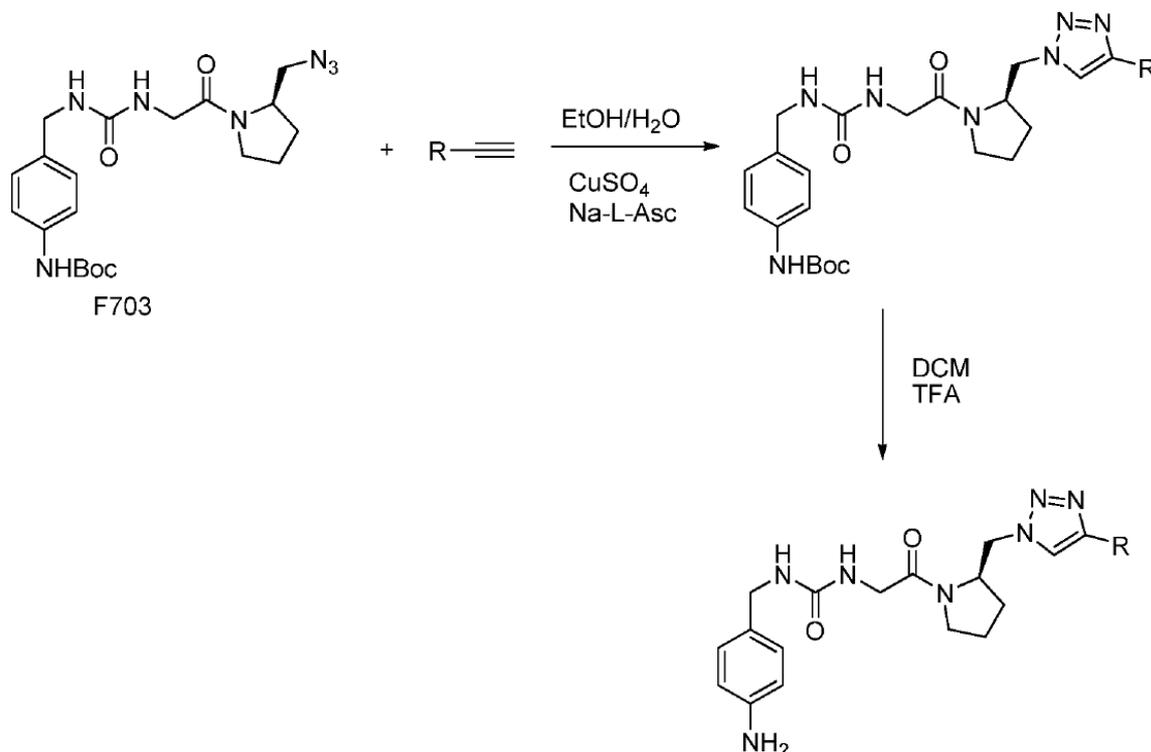
[0230] **Ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)propanoico (199)**. Se disolvió ácido 3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)-3-(4-nitrofenil)propanoico (197 mg, 0,58 mmol) en 100 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (20 mg) en atmósfera de argón, seguido de Boc<sub>2</sub>O (1,2 equivalentes, 152 mg, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y a 10 bares bajo hidrógeno durante 20 h. A continuación, la mezcla se filtró sobre celite, se lavó con MeOH y el filtro se concentró. El crudo se purificó por cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar el compuesto 199 (155 mg, 65%) como un sólido blanco, R<sub>f</sub> = 0,2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,56-6,42 (m, 1H), 5,81-5,64 (m, 1H), 5,20-5,02 (m, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,99-3,86 (m, 2H), 2,87-2,74 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

**[0231] 2-(3-(1-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-3-oxo-3-(prop-2-inil-amino)propil)ureido)acetato de etilo (200).** Se disolvieron ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)propanoico (1 equivalente, 150 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de propargilamina (1 equivalente, 33 mg, 0,37 mmol), DIPEA (2,2 equivalentes, 140  $\mu$ l, 0,81 mmol), y HOBt (1,2 equivalentes, 60 mg, 0,45 mmol) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió EDAP (1,2 equivalentes, 84 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó mediante 30 ml de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo mediante 3x20 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar el compuesto 200 (108 mg, 66%) como un sólido blanco, R<sub>f</sub> = 0,25 (EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO)  $\delta$  9,28 (s, 1H), 8,29 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,99 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,76 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,13-3,8 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**[0232] Ejemplo 167: 2-(3-(1-(4-aminofenil)-3-oxo-3-(prop-2-inilamino)propil)ureido)acetato de etilo (F711) (201).** Se disolvió 2-(3-(1-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-3-oxo-3-(prop-2-inilamino)propil)ureido)acetato de etilo (108 mg) en 4 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA y, a continuación, la mezcla de reacción se dejó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina 201 (50 mg, 60%) como un sólido blanco, R<sub>f</sub> = 0,45 (EtOAc/MeOH 90/10). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO)  $\delta$  8,25 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,05-4,79 (m, 3H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86-3,71 (m, 4H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Procedimiento A de HPLC tr = 5,12 mn (98,1%). ESI-MS m/z: 347,1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### XVI - SÍNTESIS DE UREA 202-208

**[0233]**



#### **Síntesis de ureas: Procedimiento general**

**[0234]** Se disolvieron F703 (1 equivalente), el alquino (1 equivalente), CuSO<sub>4</sub> (0,2 equivalentes; solución a 20 mM en H<sub>2</sub>O), Na-L-Asc (0,5 equivalentes, solución a 50 mM en H<sub>2</sub>O) en 8 ml de EtOH (solución de reacción EtOH/H<sub>2</sub>O 8/2). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar la amida. Finalmente, la amida se disolvió en 2 ml de DCM y se añadieron 2 ml de TFA, a continuación la mezcla de reacción se dejó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amida desprotegida.

**Ejemplo 168:** (R)-1-(4-aminobencil)-3-(2-oxo-2-(2-((4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-il)etil)urea (F730) (202). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (19 mg, 36%) Rf = 0,26 (EtOAc/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7,27-7,9 (m, 6H), 6,96-6,83 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 5,57-5,46 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 3H), 4,60-4,45 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,26 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,22-4,09 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,25-3,9 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 1H), 1,91-1,61 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (7,2 mg, 45%) Rf = 0,11 (EtOAc/MeOH 95/5). Procedimiento A de HPLC tr = 9,02 mn (98,2%). ESI-MS m/z: 464,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 169:** 1-(4-aminobencil)-3-(2-((2R)-2-((4-(2-(3-clorofenoxi)-1-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F731) (203). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (21 mg, 36%) Rf = 0,37 (EtOAc/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66-7,56 (m, 1H), 7,32-7,10 (m, 5H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,88-5,74 (m, 1H), 5,67-5,54 (m, 1H), 5,34-5,16 (m, 1H), 4,72-3,91 (m, 8H), 3,78-3,63 (m, 1H), 3,35-3,19 (m, 1H), 3,18-3,1 (m, 1H), 2,03-1,54 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (9,3 mg, 52%) Rf = 0,08 (EtOAc/MeOH 95/5). Procedimiento A de HPLC tr = 9,72 mn (98,7%). ESI-MS m/z: 528,3/530,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 170:** (R)-1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-((4-(benciloximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F732) (204). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (23 mg, 43%) Rf = 0,26 (EtOAc/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 7H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (s ancho, 1H), 5,95 -5,85 (m, 1H), 5,67 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,47-4,14 (m, 4H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,30-3,7 (m, 2H), 2,05-1,57 (m, 4H), 1,40 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (8,2 mg, 43%). Procedimiento A de HPLC tr = 8,50 mn (95,8%). ESI-MS m/z: 478,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 171:** (R)-1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-((4-(bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F733) (205). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (8,5 mg, 17%) Rf = 0,17 (EtOAc/MeOH 95/5). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (1,4 mg, 52%) Rf = 0,11 (EtOAc/MeOH 95/5). Procedimiento A de HPLC tr = 8,31 mn (96,8%). ESI-MS m/z: 448,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 172:** (R)-1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-((4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F734) (206).

Se disolvieron clorhidrato de 1-(3(clorofenil)piperazina (1 equivalente, 200 mg, 0,86 mmol), bromuro de propargilo (1 equivalente, 102 mg, 0,86 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equivalentes, 356 mg, 3 mmol) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche (control por TLC). La mezcla se lavó mediante 60 ml de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo mediante 3x30 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar el compuesto (150 mg, 63%) como un aceite incoloro, Rf = 0,37 (EDP/EtOAc 70/30) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 3,35 (d, J = 2,4 Hz 2H), 3,29-3,18 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,28 (t, J = 2,4 Hz, 1H). El producto se puso en reacción como la descripción general. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (54 mg, 87%) Rf = 0,11 (EtOAc/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,82-6,72 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,58-5,50 (m, 1H), 5,22 a 5,11 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 4,37-4,24 (m, 3H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,40-3,22 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 4H), 2,71-2,60 (m, 4H), 2,02-1,54 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (25 mg, 54%) Rf = 0,44 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 8,27 mn (92,3%). ESI-MS m/z: 566,4/568,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 173:** (R)-1-(4-aminobencil)-3-(2-oxo-2-(2-((4-(fenilpiperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-il)etil)urea (F735) (207).

Se disolvieron 1-fenilpiperazina (1 equivalente, 200 mg, 1,26 mmol), bromuro de propargilo (1 equivalente, 147 mg, 1,23 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equivalentes, 510 mg, 3,69 mmol) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche (control por TLC). La mezcla se lavó mediante 60 ml de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo mediante 3x30 ml EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía flash (EDP/EtOAc) para proporcionar el compuesto (205 mg, 82%) como un sólido blanco, Rf = 0,32 (EDP/EtOAc 70/30). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,24 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,29-3,22 (m, 4H), 2,80-2,71 (m, 4H), 2,30 (t, J = 2,4 Hz, 1H). El producto se puso en reacción como la descripción general. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (50 mg, 85%) Rf = 0,1 (EtOAc/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,84 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,60-5,51 (m, 1H), 5,22-5,10 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 3H), 3,97 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 4H), 2,74-2,60 (m, 4H), 2,01-1,57 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (12,4 mg, 30%) Rf = 0,58 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 7,13 mn (100%). ESI-MS m/z: 532,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 174:** (R)-1-(4-aminobencil)-3-(2-(2-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)urea (F736) (208). El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/MeOH) para dar la amida protegida (22 mg, 49%) Rf = 0,16 (EtOAc/MeOH 95/5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,82-6,64 (m, 1H), 5,92-5,79 (m, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,56-4,42 (m, 1H), 4,33-4,10 (m, 4H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 1H), 3,15-3,1 (m, 1H), 1,94-1,59 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). La amida se desprotegió y se purificó en fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeCN) para proporcionar la amina (11,3 mg, 42%) Rf = 0,36 (MeOH). Procedimiento A de HPLC tr = 6,51 mn (100%). ESI-MS m/z: 388,3 [M + H]<sup>+</sup>.

## B – RESULTADOS BIOLÓGICOS

### B.1. Expresión y purificación de ciclofilinas

#### **Expresión y purificación de la proteína ciclofilina A y B:**

[0235] Se expresaron las proteínas de ciclofilina A, B que llevaban una etiqueta de hexahistidina (His-Tag) en el extremo C-terminal en *Escherichia coli* y se purificaron. Brevemente, se cultivaron cultivos de células C41 (DE3) a 37°C durante ~ 1 h hasta que el cultivo alcanzó una densidad óptica de 0,6 a 600 nm y se indujeron con 1 mM de isopropil β-D-tiogalactósido durante 4 horas a 37°C o durante la noche a 22°C para ciclofilina A y ciclofilina B, respectivamente. Se resuspendieron los sedimentos celulares (1 L) en un tampón de lisis (20 mM de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7,8), NaCl 300 mM, β-mercaptoetanol 7 mM, lisozima 1 mg/ml, desoxirribonucleasa 0,1 U/μl y comprimidos completos de inhibidores de proteasa (Roche)). Los lisados celulares sonicados se clarificaron por centrifugación a 10 000 g durante 45 minutos a 4°C, se cromatografiaron en una columna de Ni-NTA y se lavaron con tampón: (20 mM de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7,8), NaCl 300 mM, imidazol 50 mM, β-mercaptoetanol 7 mM, glicerol al 10%). La proteína unida se eluyó en fracciones de 1 ml con tampón: (20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7,8), NaCl 300 mM, imidazol 250 mM, β-mercaptoetanol 7 mM, glicerol al 10%) y se controló mediante el ensayo colorimétrico de Bradford. La pureza de cada ciclofilina se determinó por análisis SDS-PAGE teñido con Coomassie. Las fracciones enriquecidas en ciclofilina (> 95% de pureza) se agruparon y se dializaron frente a tampón: (20 mM de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7,8), NaCl 300 mM, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10%).

#### **Expresión y purificación de la proteína ciclofilina D (K133I):**

[0236] La proteína se expresó en *E. coli* cepa BL21 (DE3). Las bacterias se cultivaron en medio LB a 37°C y se indujeron durante 2 h con isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG) a alrededor a DO 0,8. Las células se lisaron por sonicación en un tampón que consistía en Tris 50 mM a pH 7,5, EDTA 2 mM y β-mercaptoetanol 2 mM (tampón A). El lisado se centrifugó a 40000g durante 30 minutos. El sobrenadante se cargó en columnas de Q-Sepharose y S-Sepharose en serie equilibradas con tampón A. La columna de S-Sepharose se lavó con tampón de equilibrio y las proteínas unidas se eluyeron con un gradiente lineal de 0 a 1 M de NaCl. Las fracciones de pico combinadas se cargaron en una columna S75 equilibrada con Tris 20 mM a pH 7,5, NaCl 200 mM, EDTA 2 mM y ditiotreitól 1 mM. Este protocolo de purificación de dos etapas fue suficiente para obtener la proteína pura.

[0237] Para lograr el marcaje con <sup>15</sup>N para el experimento de RMN, las bacterias se cultivaron en medio M9 y el cloruro de amonio marcado con <sup>15</sup>N estaba presente como la única fuente de nitrógeno. La proteína se purificó como se ha descrito anteriormente.

#### **Ensayo enzimático de ciclofilina**

[0238] La actividad de ciclofilina PPlasa se midió a 20°C utilizando el ensayo acoplado a quimotripsina estándar (Kofron JL, Kuzmic P, Kishore V, Colón-Bonilla E, Rich DH. Determination of kinetic constants for peptidyl prolyl cis-trans isomerases by an improved spectrophotometric assay. *Biochemistry* 25 Jun 1991; 30 (25): 6127-34). El tampón de ensayo (Hepes 25 mM, NaCl 100 mM, pH 7,8) y CypA, B o D (1900 nM de solución madre) se preenfriaron a 4°C, a lo que después se añadieron 5 μl de quimotripsina 50 mg/ml en HCl 1 mM. La reacción se inició mediante la adición de 20 μl de sustrato de péptido 3,2 mM (Suc-Ala-Ala-cis-Pro-Phe-pNA) en solución LiCl/TFE con una inversión rápida. Después de un retraso desde el inicio de la mezcla, la absorbancia de p-nitroanilina se siguió a 390 nm hasta que la reacción fue completa (1 min). La concentración final de LiCl en el ensayo fue de 20 mM; TFE estaba presente a una concentración de 4% (v/v). Las lecturas de absorbancia se recogieron cada 1 s mediante espectrofotómetro. Los ensayos de inhibición de los compuestos se realizaron de la misma manera como se ha mencionado anteriormente. Se añadió una alícuota de 5 μl de los compuestos en DMSO a la solución de ciclofilina en el tampón de ensayo. El ensayo se inició mediante la adición del sustrato. La ciclosporina A se utilizó como control en todas las mediciones. El porcentaje de inhibición de la actividad de ciclofilina PPlasa se calculó a partir de las pendientes y los valores obtenidos representan un promedio de al menos dos mediciones independientes. La media de +/- SD fueron <10%.

#### **Evaluación de la actividad antiviral en el modelo de replicón**

[0239] El replicón bicistrónico del genotipo 1b se transfectó en células Huh7 (Krieger, N., V Lohman, y R

Bartenschlager 2001. J. Virol.75: 4614-4624) cultivadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco Glutamax II (Invitrogen, Carlsbad, California) suplementado con suero fetal bovino al 10%, penicilina 50 UI/ml, estreptomycin 100 µg/ml, fungizona 0,1 µg/ml y geneticina 600 µg/ml (G418, Invitrogen).

5 **[0240]** Las células que albergan el replicón de VHC se sembraron a una baja densidad de 5000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Las células se trataron con concentraciones crecientes de los compuestos ensayados en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10% y DMSO al 1% y sin G418 y se cultivaron durante 3 días. El ARN total se extrajo usando el kit RNeasy 96 (Qiagen). Los niveles de ARN del VHC se midieron por medio de un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real usando la tecnología Taqman con cebadores específicos del VHC (sentido 5'-CGCCCAAACCAGAATACGA-3' y antisentido 5'-AGATAGTACACCCTTTTGCCAGATG-3' SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2) y la sonda (5'-6-FAM-CAATGTGTCAGTCGCG-TAMRA-3' SEQ ID NO: 3) en un dispositivo ABI 7003 (Applied Biosystems, Foster City, California). Los niveles de ARN de VHC se midieron por medio de un espectrofotómetro Nanodrop 1000 (NanoDrop Technologies, Wilmington, Delaware). Los resultados se normalizaron al gen de GAPDH. Cada punto de datos representa la media de al menos tres repeticiones en cultivo celular. Las reducciones del nivel de ARN de VHC después del tratamiento se evaluaron comparando el nivel de ARN de VHC en las células tratadas con el compuesto al de células de control tratadas con DMSO al 1%.

#### 20 **Evaluación de la actividad antiviral en el modelo de infección JFH1 en cultivo celular**

25 **[0241]** El plásmido pJFH1, que contenía el ADNc de longitud completa del aislado de genotipo 2a de VHC JFH1 y el gen de luciferasa de Renilla, se utilizó para generar partículas de VHC infecciosas (HCVcc) en un cultivo de células Huh7, tal como se ha descrito previamente (Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Fecha T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann a, Krausslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nat Med 2005; 11: 791-6). Las células Huh7 se sembraron en placas de 24 pocillos a una densidad de 30.000-50.000 células/pocillo y se infectaron 24 horas después con 200 µl de HCVcc durante 2 horas a 37°C. Después de la incubación, los sobrenadantes se extrajeron y las células infectadas con JFH1 se lavaron con medio fresco. Se añadieron concentraciones crecientes de los compuestos ensayados en un medio que contenía DMSO al 2%, y se incubaron las células a 37°C. 44 horas después de la infección, las células se lavaron una vez con PBS de Dulbecco (Invitrogen) y se añadieron 100 µl de tampón de lisis (Promega, Madison, Wisconsin) a cada pocillo. Los lisados se congelaron a -80°C. Las muestras congeladas se descongelaron para la lectura en un lote y se mezclaron 20 µl con sustrato de ensayo de luciferasa tal como se especificó por el fabricante (Promega). La actividad de luciferasa se midió durante 10 s en un luminómetro.

#### 35 **Evaluación de la citotoxicidad del compuesto**

40 **[0242]** Las células Huh7 y HEK293 se sembraron a una densidad de 2000 células y 1000 células por pocillo, respectivamente, en placas de microtitulación de 96 pocillos en DMEM glutamax-II-10% de FBS. Veinticuatro horas más tarde, se añadieron diluciones en serie de los compuestos ensayados. Las células se dejaron proliferar durante 3 días a 37°C. La viabilidad celular se evaluó a continuación con un ensayo colorimétrico con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, tal como se ha descrito previamente (Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods 1983; 65: 55-63.).

#### 45 **Toxicidad aguda en ratones**

50 **[0243]** La toxicidad aguda de F684 se evaluó en ratones. En este estudio, a los ratones hembra (n = 3/grupo) se les administró control negativo (PBS) o F684 (1 mg/kg, 10 mg/kg, 50 mg/kg y 150 mg/kg de peso corporal disuelto en PBS), una vez mediante inyección intraperitoneal. En el momento de la inyección, los animales tenían aproximadamente 5 meses de edad y los pesos corporales oscilaron entre 27 y 33 g. Todos los animales sobrevivieron al sacrificio previsto. No se observaron diferencias en los pesos corporales, consumo de alimento, observaciones clínicas o necropsia macroscópica de los órganos entre ratones administrados con F684 o los grupos de vehículo de control. Estos resultados indican que F684 no es agudamente tóxico.

## 55 **RESULTADOS**

### **Inhibición de la ciclofilina A (CypA)**

**[0244]** Los resultados a continuación indican el ensayo de actividad a 100 µM en CypA.

Compuestos	F428	F537	F538	F540	F542	F543	F544	F545	F547
Inhibición (%)	77,0	33,4	15,5	32,6	60,1	27,7	12,2	49,2	22,5
SD (%)	3,3	5,1	2,2	1,8	5,9	0,5	1,0	0,2	2,9

Compuestos	F549	F554	F555	F557	F606	F608	F609	F611	F612
------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Inhibición (%)	14,8	67,2	65,1	63,4	18,9	26,3	100,0	72,8	26,3
SD (%)	1,8	3,7	6,1	0,2	7,6	7,3	0,3	2,2	2,0

**Inhibición de la ciclofilina B (CypB)**

[0245] Los resultados a continuación indican el ensayo de actividad a 100 µM en CypB.

5

Compuestos	F428	F490	F494	F512	F513	F514	F515	F517
Inhibición (%)	83,6	33,1	22,7	16,6	23,3	19,5	18,2	20,0
SD (%)	0,0	10,4	2,6	1,4	0,6	0,0	4,5	9,1

Compuestos	F520	F524	F525	F526	F528	F536	F537	F542
Inhibición (%)	18,9	15,4	21,6	21,2	38,9	47,6	24,5	58,5
SD (%)	6,6	6,7	1,0	12,5	4,4	3,1	3,6	2,6

Compuestos	F543	F544	F545	F547	F548	F549	F551	F554
Inhibición (%)	37,5	26,0	65,7	15,2	20,8	48,9	20,8	70,9
SD (%)	1,5	2,6	9,1	3,6	0,0	5,4	3,6	9,5

10

Compuestos	F555	F557	F558	F559	F561	F562	F563	F565	F566
Inhibición (%)	73,8	76,0	25,9	21,9	15,1	28,0	16,4	34,5	26,5
SD (%)	3,5	6,6	7,2	2,0	3,5	4,1	0,0	0,0	2,1

Compuestos	F569	F572	F576	F577	F585	F586	F587	F588
Inhibición (%)	17,1	27,6	18,4	47,3	35,0	38,4	99,0	23,2
SD (%)	23,7	9,5	5,1	7,2	0,6	9,9	4,5	0,8

Compuestos	F590	F592	F593	F594	F595	F596	F597	F599
Inhibición (%)	18,2	18,9	23,4	37,0	29,1	19,8	46,3	71,8
SD (%)	4,0	5,2	6,0	2,8	2,8	8,8	3,8	3,0

Compuestos	F600	F606	F607	F608	F609	F611	F612
Inhibición (%)	65,8	17,3	95,3	38,3	100,9	73,3	26,7
SD (%)	5,0	4,2	4,3	5,3	3,7	7,4	2,5

15

**Inhibición de la ciclofilina D (CypD)**

[0246] Los resultados a continuación indican el ensayo de actividad a 100 µM en CypD.

Compuestos	F428	F509	F511	F512	F548	F549	F554	F555	F557	F566
Inhibición (%)	88,9	18,3	12,9	26,5	25,5	24,5	20,9	26,1	42,9	22,7
SD (%)	-	9,3	14,7	7,1	3,9	1,0	4,2	5,1	7,9	6,0

20

[0247] El resultado a continuación indican el ensayo de actividad a 1 mM en CypD.

Compuestos	F429
Inhibición (%)	42,1
SD (%)	-

**Inhibición de ciclofilinas A, B y D (CypA, CypB y CypD)**

[0248] Los resultados siguientes indican la IC<sub>50</sub> en CypA, CypB y CypD.

Compuestos	CypA		CypB		CypD	
	IC <sub>50</sub> (µM)	SD (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)	SD (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)	SD (µM)
F428	16,8	8,8	6,1	3,8	6,2	4,7
F542	n.d.	n.d.	36,6	22,9	n.d.	n.d.
F545	n.d.	n.d.	75,1	23,7	n.d.	n.d.
F554	n.d.	n.d.	24,6	10,2	n.d.	n.d.

ES 2 670 394 T3

F555	n.d.	n.d.	27,8	16,3	n.d.	n.d.
F557	n.d.	n.d.	44,5	n.d.	n.d.	n.d.
F587	n.d.	n.d.	5,2	2,5	n.d.	n.d.
F607	9,0	6,9	4,8	2,2	30,0	8,0
F609	2,8	0,6	1,2	0,1	11,4	3,0
F671	1,5	0,4	n.d.	n.d.	1,4	0,2
F673	3,4	0,7	n.d.	n.d.	6,2	2,3
F680	0,56	0,3	0,76	0,1	1,1	0,2
F684	0,37	0,07	0,65	0,04	0,64	0,06
F712	3,3	1,4	n.d.	n.d.	3,0	0,6
F714	3,1	1,2	n.d.	n.d.	1,1	0,4
F716	0,79	0,12	n.d.	n.d.	0,66	0,15

**Inhibición de la replicación del virus en el modelo de replicón y el modelo JFH1**

**[0249]** Los resultados siguientes indican la actividad EC50.

5

Compuestos	EC <sub>50</sub> replicón (µM)	EC <sub>50</sub> JFH1 (µM)
F428	12	37
F609	20	n.d
F671	4,3	n.d
F680	3,1	n.d
F684	0,8	n.d

LISTADO DE SECUENCIAS

**[0250]**

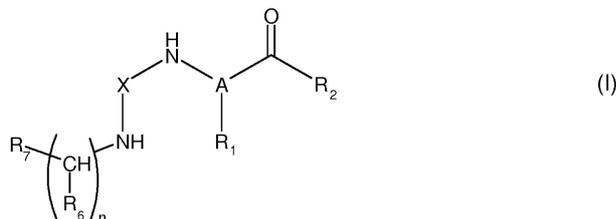
- 10 <110> INSERM  
 <120> NUEVOS INHIBIDORES DE CICLOFILINAS Y USOS DE LOS MISMOS  
 <130> BET09P1483  
 <160> 3  
 <170> PatentIn versión 3.5  
 15 <210> 1  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Virus de Hepatitis C  
 < 400> 1  
 20 cgcccaaacc agaatacga 19  
 <210> 2  
 <211> 25  
 <212> ADN  
 <213> virus de la hepatitis C  
 25 <400> 2  
 agatagtaca ccctttgccc agatg 25  
 <210> 3  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 30 <213> secuencia artificial  
 < 220>  
 <223> sonda  
 <400> 3

caatgtgtca gtcgcg

16

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- n es 0, 1 o 2;

- A es CH, o A es C y forma, junto con R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y CO, un grupo heterociclilo que comprende de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido;

- X es CO o CS,

- R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en: H, grupos alquilo, y grupos aralquilo, estando dichos grupos alquilo o aralquilo posiblemente sustituidos,

- R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> u OR<sub>5</sub>, en el que:

- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de: H, OR<sub>a</sub>, grupos alquilo, grupos aralquilo, y grupos arilo, eligiendo R<sub>a</sub> del grupo que consiste en: H, grupos alquilo, grupos arilo, y grupos aralquilo; en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que llevan, un grupo heterociclilo que comprende de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido,

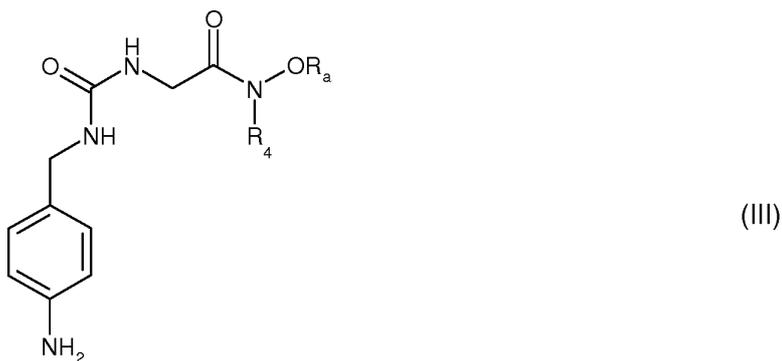
- R<sub>5</sub> se selecciona entre: grupos alquilo, grupos arilo, y grupos aralquilo,

en el que R<sub>5</sub> puede formar, junto con el átomo de oxígeno que lleva, un grupo heterociclilo de 5 a 20 átomos, posiblemente sustituido,

- R<sub>6</sub> es H o un grupo alquilo, o puede formar junto con R<sub>2</sub> un grupo heterociclilo de 20 a 30 átomos de carbono, o puede formar junto con R<sub>1</sub> un grupo heterociclilo de 10 a 30 átomos,

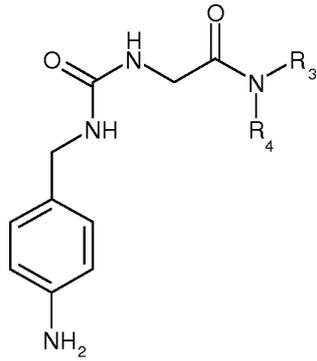
- R<sub>7</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en: grupos arilo, grupos heteroarilo, -NHPh, grupos heterociclilo, y grupos alquilo; en el que cuando R<sub>7</sub> es arilo, heteroarilo o heterociclilo, está sustituido con al menos un grupo NH<sub>2</sub>, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros,

para su uso en la prevención y/o el tratamiento de patologías virales o infecciones, en el que dicho compuesto tiene la fórmula (III):



en la que R<sub>4</sub> y R<sub>a</sub> son como se han definido anteriormente, o dicho compuesto tiene la fórmula (IV):

5



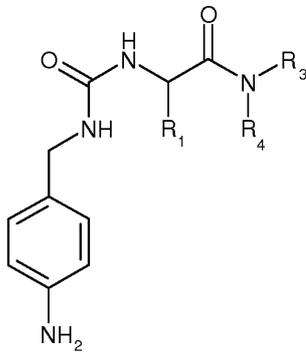
(IV)

10

15

en la que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son como se han definido anteriormente, o dicho compuesto tiene la fórmula (V):

20



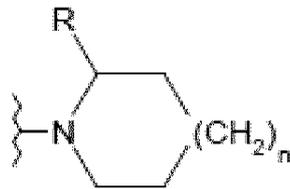
(V)

25

30

en la que  $\text{R}_1$  es como se ha definido anteriormente, y  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  forman junto con el átomo de nitrógeno que llevan un grupo que tiene la fórmula:

35

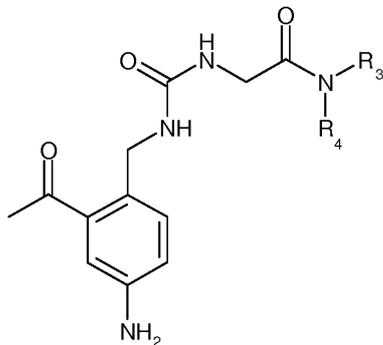


40

en la que  $n$  es 0, 1 o 2, y  $\text{R}$  es H o arilo, opcionalmente sustituido, o dicho compuesto tiene la fórmula (VI):

45

50



(VI)

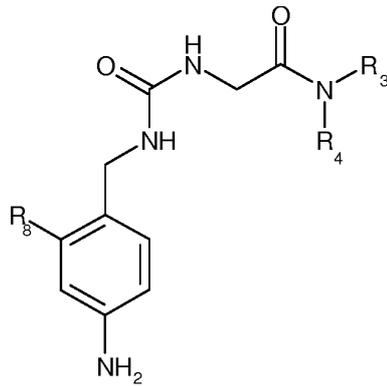
55

60

en la que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son como se han definido anteriormente, o dicho compuesto tiene la fórmula (VII):

65

5



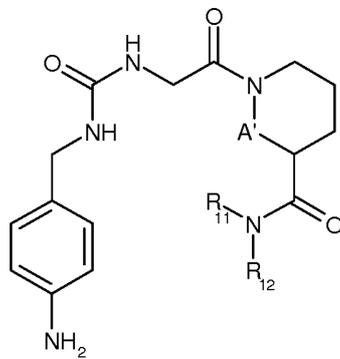
(VII)

10

15

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente, y R<sub>8</sub> es un grupo heteroarilo, o dicho compuesto tiene la fórmula (VIII):

20



(VIII)

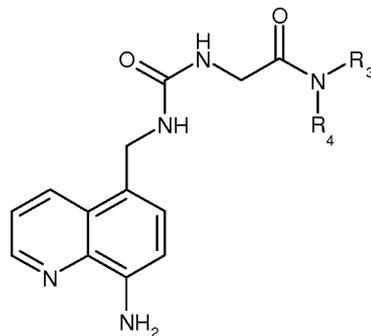
25

30

en la que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo que consiste en: H, alquilo, alcoxi, arilo, y aralquilo, y A' es CH<sub>2</sub> o NH, o dicho compuesto tiene la fórmula (IX):

35

40



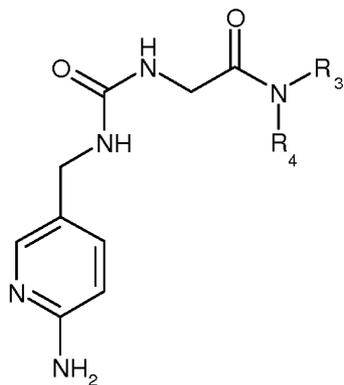
(IX)

45

50

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente, o dicho compuesto tiene la fórmula (X):

55



(X)

60

65

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente,  
 en la que

los sustituyentes en un grupo alquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo en cualquier átomo de dicho grupo se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, SO<sub>3</sub>H, sulfato, fosfato, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, metilendioxi, etilendioxi, carboxilo, oxo, tioxi, imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)<sub>n</sub> alquilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> arilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> heteroarilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> heterociclilo, en el que n es 0-2, amina, éster, amida, sulfonamida, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y cicloalquilo no sustituido,

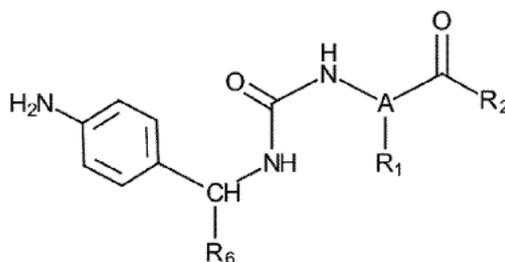
y en la que

- arilo se refiere a un sistema anular de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente,

- heterociclilo se refiere a un sistema anular no aromático monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente,

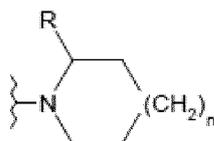
- heteroarilo se refiere a un sistema anular aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente.

2. Compuesto que tiene la fórmula (I-ter-1):



en la que R<sub>1</sub>, A, y R<sub>6</sub> son como se han definido en la reivindicación 1,

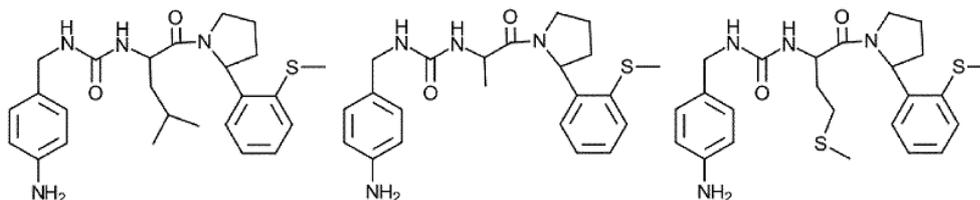
y R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> con R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> formando junto con el átomo de nitrógeno que llevan un grupo que tiene la fórmula:



en la que n es 0, 1 o 2, y R es H o arilo, opcionalmente sustituido

en cualquier átomo por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, SO<sub>3</sub>H, sulfato, fosfato, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, metilendioxi, etilendioxi, carboxilo, oxo, tioxi, imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)<sub>n</sub> alquilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> arilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> heteroarilo, en el que n es 0-2, S(O)<sub>n</sub> heterociclilo, en el que n es 0-2, amina, éster, amida, sulfonamida, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y cicloalquilo no sustituido, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas o sus estructuras cristalinas polimórficas, racematos, diastereómeros o enantiómeros.

3. Compuesto, según la reivindicación 2, que tiene una de las siguientes fórmulas:



4. Composición farmacéutica que comprende el compuesto, según la reivindicación 2 o 3, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.