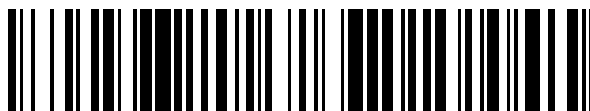


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 769**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2014 PCT/US2014/010938**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110297**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2014 E 14703956 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2943481**

54 Título: **Derivados de (hetero)arilacetamida como agentes antirretrovirales**

30 Prioridad:

**09.01.2013 US 201361750763 P**

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

**01.06.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRIZGYS, GEDIMINAS;  
CHOU, CHIEN-HUNG;  
HALCOMB, RANDALL, L.;  
HU, YUNFENG ERIC;  
LIU, QI;  
SOMOZA, JOHN, R.;  
TSE, WINSTON, C. y  
ZHANG, JENNIFER, R.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 670 769 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).

## Derivados de (hetero)arilacetamida como agentes antirretrovirales

## Descripción

## 5 ANTECEDENTES

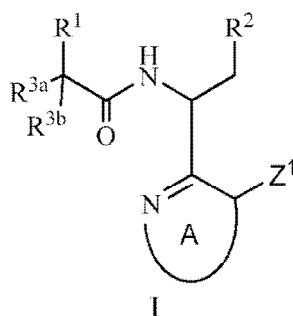
10 **[0001]** Los virus de ARN monocatenario positivo que comprenden la familia de *Retroviridae* incluyen los de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y los géneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gamaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus* que causan muchas enfermedades humanas y animales. Entre los

15 *Lentivirus*, la infección por VIH-1 en humanos conduce al agotamiento de las células T auxiliares y la disfunción inmune, produciendo inmunodeficiencia y vulnerabilidad a las infecciones oportunistas. El tratamiento de las infecciones por VIH-1 con terapias antirretrovirales altamente activas (TARGA) ha demostrado ser eficaz para reducir la carga viral y retrasar significativamente la progresión de la enfermedad (Hammer, SM, et al., JAMA 2008, 300: 555-570). Sin embargo, estos tratamientos conducen a la aparición de cepas de VIH que son resistentes a las terapias actuales (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13: 552 -559; Smith, R.J., et al., Science 2010, 327: 697-701). Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los medicamentos.

## 20 RESUMEN

**[0002]** Se proporcionan aquí compuestos para el tratamiento de una infección viral. La invención se refiere a los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1:

25



30

35

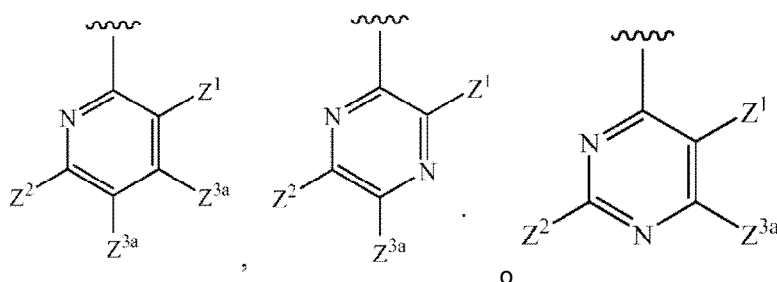
en donde:

40

A es

45

50



55

en donde cada Z<sup>3a</sup> se selecciona independientemente de H y Z<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> es heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en donde el heteroarilo bicíclico o el heteroarilo tricíclico tiene 4-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema del anillo, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup>;

60

R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>5</sup>;

cada R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o R<sup>3a</sup> se selecciona de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y R<sup>3b</sup> es seleccionado de -OH y -CN;

65

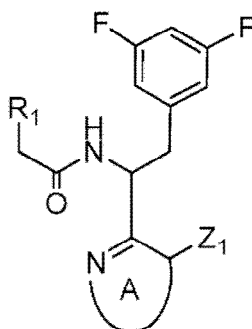
Z<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, heteroarilo monocíclico y heterociclo bicíclico, en donde el heterociclo monocíclico y el heterociclo bicíclico tienen 4-8 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo, y en donde cualquier fenilo, heteroarilo monocíclico y heterociclo bicíclico de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup>; cada Z<sup>1a</sup> se selecciona independientemente de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo,

- halógeno, -CN, -OR<sub>n1</sub>, -OC(O)R<sub>p1</sub>, -OC(O)NR<sub>q1</sub>R<sub>r1</sub>, -SR<sub>n1</sub>, -S(O)R<sub>p1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q1</sub>R<sub>r1</sub>, -NR<sub>q1</sub>R<sub>r1</sub>, -NR<sub>n1</sub>COR<sub>p1</sub>, -NR<sub>n1</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p1</sub>, -NR<sub>n1</sub>CONR<sub>q1</sub>R<sub>r1</sub>, -NR<sub>n1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p1</sub>, -NR<sub>n1</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p1</sub>, -NR<sub>n1</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q1</sub>R<sub>r1</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n1</sub>, -C(O)OR<sub>n1</sub>, -C(O)NR<sub>q1</sub>R<sub>r1</sub> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>n1</sub>COR<sub>p1</sub>, donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>;
- 5 cada Z<sup>1b</sup> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;
- 10 cada Z<sup>1c</sup> se selecciona independientemente de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n2</sub>, -OC(O)R<sub>p2</sub>, -OC(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -SR<sub>n2</sub>, -S(O)R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CONR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n2</sub>, -C(O)OR<sub>n2</sub>, -C(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub> y (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) heteroalquilo;
- 15 cada Z<sup>1d</sup> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 20 cada R<sub>n1</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquiera carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;
- 25 cada R<sub>p1</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;
- 30 R<sub>q1</sub> y R<sub>r1</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquiera cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q1</sub> o R<sub>r1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q1</sub> o R<sub>r1</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;
- 35 cada R<sub>n2</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 40 cada R<sub>p2</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y (heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 45 R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 50 Z<sup>2</sup> se selecciona de -OR<sub>s3</sub> -OC(O)R<sub>p3</sub>, -OC(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -SR<sub>n3</sub>, -S(O)R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>COR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p3</sub> y -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>;
- 55 cada Z<sup>2a</sup> se selecciona independientemente de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CONR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>2a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>;
- 60 cada Z<sup>2b</sup> se selecciona independientemente entre (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heteroalquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalquilo;
- 65 cada Z<sup>2c</sup> se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CONR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>;
- 70 cada R<sub>n3</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquiera (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) carbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>;
- 75 cada R<sub>p3</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de R<sub>p3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>p3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>;
- 80 R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>, o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heteroarilo monocíclico, en el que el heterociclo monocíclico, el heteroarilo bicíclico y el heterociclo bicíclico tienen 1-8 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el sistema de anillo y en donde el heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>;
- 85 cada R<sub>s3</sub> se selecciona independientemente entre alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>s3</sub> es opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>s3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>, o R<sub>s3</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>;
- 90 cada R<sub>n4</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 cada R<sub>p4</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), (haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -CN, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cada Z<sup>4</sup> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n5</sub>, -OC(O)R<sub>p5</sub>, -OC(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -SR<sub>n5</sub>, -S(O)R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>COR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CONR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n5</sub>, -C(O)OR<sub>n5</sub>, -C(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub> y -B(OR<sub>q5</sub>) (OR<sub>r5</sub>) donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup> o Z<sup>4b</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup>;  
 cada Z<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n6</sub>, -OC(O)R<sub>p6</sub>, -OC(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -SR<sub>n6</sub>, -S(O)R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>COR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CONR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n6</sub>, -C(O)OR<sub>n6</sub> y -C(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>4a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup>;  
 cada Z<sup>4b</sup> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de Z<sup>4b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup>;  
 cada Z<sup>4c</sup> se selecciona independientemente de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n7</sub>, -OC(O)R<sub>p7</sub>, -OC(O)NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, -SR<sub>n7</sub>, -S(O)R<sub>p7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, -NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, -NR<sub>n7</sub>COR<sub>p7</sub>, -NR<sub>n7</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p7</sub>, -NR<sub>n7</sub>CONR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, -NR<sub>n7</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p7</sub>, -NR<sub>n7</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p7</sub>, -NR<sub>n7</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n7</sub>, -C(O)OR<sub>n7</sub>, -C(O)NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub> y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 cada Z<sup>4d</sup> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 cada R<sub>n5</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquiera carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup> o Z<sup>4b</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup>;  
 cada R<sub>p5</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo o heterociclo de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup> o Z<sup>4b</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>p5</sub> es opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup>;  
 R<sub>q5</sub> y R<sub>r5</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q5</sub> o R<sub>r5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup> o Z<sup>4b</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q5</sub> o R<sub>r5</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z<sup>4a</sup>;  
 cada R<sub>n6</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>n6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup>;  
 cada R<sub>p6</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>p6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup>;  
 R<sub>q6</sub> y R<sub>r6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q6</sub> o R<sub>r6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q6</sub> o R<sub>r6</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z<sup>4c</sup>;  
 cada R<sub>n7</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 cada R<sub>p7</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 R<sub>q7</sub> y R<sub>r7</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heteroalquilo;  
 cada Z<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -CN y -OR<sub>n8</sub>, donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de Z<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y  
 cada R<sub>n8</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);  
 o una sal de los mismos  
 donde arilo en Z<sup>1a</sup>, Z<sup>1c</sup>, R<sub>n1</sub>, R<sub>p1</sub>, R<sub>q1</sub>, R<sub>r1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>p2</sub>, R<sub>q2</sub>, R<sub>r2</sub>, Z<sup>2a</sup>, R<sub>n3</sub>, R<sub>p3</sub>, R<sub>q3</sub>, R<sub>r3</sub>, R<sub>s3</sub>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>4a</sup>, Z<sup>4b</sup>, Z<sup>4c</sup>, R<sub>n5</sub>, R<sub>p5</sub>, R<sub>q5</sub>, R<sub>r5</sub>, R<sub>n6</sub>, R<sub>p6</sub>, R<sub>q6</sub>, R<sub>r6</sub>, R<sub>n7</sub>, R<sub>p7</sub>, R<sub>q7</sub> y R<sub>r7</sub> se seleccionan de fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno;

heteroarilo en Z<sup>1a</sup>, Z<sup>1c</sup>, R<sub>n1</sub>, R<sub>p1</sub>, R<sub>q1</sub>, R<sub>r1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>p2</sub>, R<sub>q2</sub>, R<sub>r2</sub>, Z<sup>2a</sup>, R<sub>n3</sub>, R<sub>p3</sub>, R<sub>q3</sub>, R<sub>r3</sub>, R<sub>s3</sub>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>4a</sup>, Z<sup>4b</sup>, Z<sup>4c</sup>, R<sub>n5</sub>, R<sub>p5</sub>, R<sub>q5</sub>, R<sub>r5</sub>, R<sub>n6</sub>, R<sub>p6</sub>, R<sub>q6</sub>, R<sub>r6</sub>, R<sub>n7</sub>, R<sub>p7</sub>, R<sub>q7</sub> y R<sub>r7</sub> se seleccionan entre piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilbenzofuranilo, bencimidazolilo, tianftenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo-4(3H)-ona, triazolilo, 1,4,5,6-tetrahidro-1H-indazol y 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol; y heterociclo en Z<sup>1a</sup>, Z<sup>1c</sup>, R<sub>n1</sub>, R<sub>p1</sub>, R<sub>q1</sub>, R<sub>r1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>p2</sub>, R<sub>q2</sub>, R<sub>r2</sub>, Z<sup>2a</sup>, R<sub>n3</sub>, R<sub>p3</sub>, R<sub>q3</sub>, R<sub>r3</sub>, R<sub>s3</sub>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>4a</sup>, Z<sup>4b</sup>, Z<sup>4c</sup>, R<sub>n5</sub>, R<sub>p5</sub>, R<sub>q5</sub>, R<sub>r5</sub>, R<sub>n6</sub>, R<sub>p6</sub>, R<sub>q6</sub>, R<sub>r6</sub>, R<sub>n7</sub>, R<sub>p7</sub>, R<sub>q7</sub> y R<sub>r7</sub> se seleccionan entre aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirranilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, spiro[ciclopropane-1,1'-isoindolinilo]-3'-ona, isoindolinilo-1-ona, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, imidazolidina-2-ona y pirrolidina-2-ona.

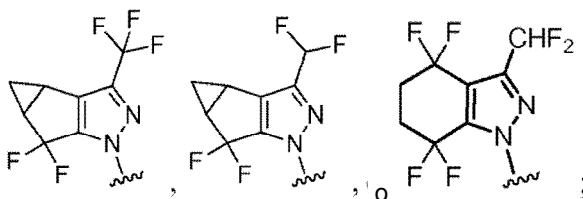
[0003] También se describe un compuesto de fórmula If:



If

donde:

A es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde cualquier piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo de A está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup>, un grupo Z<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con un grupo Z<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> es



Z<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo o heterociclo, donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), oxo, halógeno, -C(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -N(COCH<sub>3</sub>)(S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

Z<sup>2</sup> es -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NHCOR<sub>p3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>OR<sub>p3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, o -SCH<sub>3</sub>;

R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> son cada uno independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con -OH, o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo, en el que el heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -NH<sub>2</sub> u oxo;

R<sub>p3</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

cada Z<sup>3</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -CN, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en donde arilo tiene de 6 a 20 carbonos, heteroarilo tiene 1-20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos, y el heterociclo tiene 2-20 carbonos y 1-6 heteroátomos.

[0004] En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

[0005] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0006] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para uso en un método para tratar una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

5 [0007] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA o síntomas de ARC en un mamífero (p. ej., un humano).

10 [0008] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

15 [0009] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, no nucleósidos del VIH. inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de cápside y otros fármacos para tratar VIH, y combinaciones de los mismos para uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

20 [0010] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica (por ejemplo, para uso en el tratamiento de una infección viral *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral VIH) o la proliferación del virus HIV o SIDA o retraso en la aparición del SIDA o síntomas de ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano)).

25 [0011] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) o la proliferación del virus VIH o SIDA o retrasar la aparición de los síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

30 [0012] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la proliferación de un virus *Retroviridae*, un virus VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico de retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC.

35 [0013] Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por virus *Retroviridae* (por ejemplo, una infección por VIH).

40 [0014] Una realización proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por virus *Retroviridae* (por ejemplo, una infección por VIH) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

45 [0015] Una realización proporciona procesos e intermedios descritos en la presente memoria que son útiles para preparar compuestos de fórmula I o sales de los mismos. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

50 [0016] Otras realizaciones, objetos, características y ventajas se expondrán en la descripción detallada de las realizaciones que siguen, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica, de la invención reivindicada. Estos objetos y ventajas se realizarán y alcanzarán mediante los procesos y composiciones señalados particularmente en la descripción escrita y las reivindicaciones de los mismos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

55 [0017] Aunque la presente invención se puede realizar de varias formas, la siguiente descripción de varias realizaciones se realiza con la comprensión de que la presente divulgación se debe considerar como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no se pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta descripción se proporcionan solo por conveniencia y no deben interpretarse por limitar las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

## Definiciones

60 [0018] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases tal como se usan en el presente documento pretenden tener los siguientes significados:

65 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes tienen la intención de incluir de

forma independiente el producto comercial y el/los ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto comercial.

5 **[0019]** "Alquilo" es un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o de 1 a 4 átomos de carbono, incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metilo-1-propilo (i-Bu, i-Butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-Butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-Butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metilo-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metilo-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metilo-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metilo-3-pentano (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), y octilo (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>.

20 **[0020]** "Alquenilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo, un doble enlace carbono-carbono, *sp*<sup>2</sup>. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y 5-hexenilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

25 **[0021]** "Alquinilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple carbono-carbono, *sp*. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénicos (-C≡CH), propargilos (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

**[0022]** El término "halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

30 **[0023]** El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo como se define en la presente memoria, en el que uno o más átomos de hidrógeno cada uno es reemplazado por un sustituyente halo. Por ejemplo, un haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Tal intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo alquilo para completar la halogenación del grupo alquilo.

35 **[0024]** El término "heteroalquilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un alquilo como se define aquí, donde uno o más de los átomos de carbono del alquilo se reemplazan por O, S o NR<sub>q</sub> (o si el átomo de carbono que se reemplaza es un carbono terminal con un OH, SH o NR<sub>q2</sub>) en el que cada R<sub>q</sub> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

40 **[0025]** El término "arilo" como se usa en el presente documento se refiere a un único anillo aromático de carbono o un sistema de anillo de carbono condensado múltiple en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen de 9 a 20 átomos de carbono en los que al menos un anillo es aromático y en los que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema múltiple de anillos condensados. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple, como se define anteriormente, puede estar en cualquier posición del sistema de anillo que incluye una porción aromática o carbociclo del anillo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

55 **[0026]** "Arlalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en la presente en la que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical arilo como se describe en la presente memoria (es decir, un resto arilo-alquilo). El grupo alquilo del "arilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, arilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo). Los grupos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletano-1-ilo, 1-fenilpropano-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletano-1-ilo y similares.

60 **[0027]** El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un único anillo aromático que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados que tienen al menos uno de tales anillos aromáticos, cuyos múltiples sistemas de anillos condensados se describen adicionalmente a continuación. Por lo tanto, el término incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno,

5 nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de
 10 anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, puede condensarse con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, naftiridinilo tal como 1,8-naftiridinilo), heterociclos, (para formar, por ejemplo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftiridinilo tal como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-
 15 1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5, 6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de anillo condensado múltiple. Por lo tanto, un heteroarilo (un único anillo aromático o sistema de anillo condensado múltiple) tiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono y aproximadamente 1-6 heteroátomos dentro del anillo de heteroarilo. Dichos sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillo condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden relativo entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple (como se definió anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillo condensado múltiple incluyendo una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo de los condensados múltiples. sistema de anillo y en cualquier átomo adecuado del sistema de anillo condensado múltiple que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinil benzofuranilo, bencimidazolilo, tianafenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo-4(3H)-ona, triazolil4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol y 3b, 4,4a, 5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol.

25 **[0028]** El término "heterociclilo" o "heterociclo" como se usa en el presente documento se refiere a un único anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados que tienen al menos uno de tales anillos saturados o parcialmente insaturados, cuyos sistemas de anillos condensados múltiples se describen con más detalle a continuación. Por tanto, el término incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Dichos anillos incluyen, pero sin limitación, azetidínilo, tetrahidrofuranilo o piperidinilo. El término "heterociclo" también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en donde un único anillo de heterociclo (como se define anteriormente) puede condensarse con uno o más grupos seleccionados de heterociclos (para formar, por ejemplo, un decahidronaftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, un decahidroquinolilo) y arilos para formar el sistema de anillo condensado múltiple. De este modo, un heterociclo (un solo anillo saturado o solo parcialmente insaturado o un sistema de anillo condensado múltiple) tiene aproximadamente 2-20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos dentro del anillo de heterociclo. Dichos sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado múltiple. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillo condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden relativo entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple (como se definió anteriormente para un heterociclo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillo condensado múltiple que incluye una porción de heterociclo, arilo y carbociclo del anillo. También debe entenderse que el punto de unión para un sistema de anillo condensado múltiple de heterociclo o heterociclo puede ser cualquier átomo adecuado del heterociclo o sistema de anillo condensado múltiple de heterociclo que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los heterociclos ejemplares incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-di-hidropiridinilo, 2,3-dihidrobzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolinilo]-3'-ona, isoindolinilo-1-ona, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, imidazolidina-2-ona y pirrolidina-2-ona.

60 **[0029]** "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en la presente en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical heteroarilo como se describe en la presente memoria (es decir, un resto heteroarilo-alquilo). El grupo alquilo del "heteroarilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo). Los grupos heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, heteroarilo-CH<sub>2</sub>-, heteroarilo-CH(CH<sub>3</sub>)-, heteroarilo-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-(heteroarilo) etano-1-ilo, y similares, en donde la porción "heteroarilo" incluye cualquiera de los grupos heteroarilo descritos anteriormente. Un experto en la técnica también comprenderá que el grupo heteroarilo puede unirse a la porción alquilo del heteroarilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Los ejemplos de heteroarilalquilos incluyen a modo de ejemplo y sin limitación heteroarilos



que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletano-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., azufre de 6 miembros, oxígeno, y/o heteroarilos que contienen nitrógeno tales como piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

5 **[0030]** "Heterociclicilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en la presente en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical heterociclicilo como se describe en la presente memoria (es decir, un resto heterociclicilalquilo). El grupo alquilo del "heterociclicilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, heterociclicilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo). Los grupos heterociclicilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, heterociclicilo-CH<sub>2</sub>-, heterociclicilo-CH(CH<sub>3</sub>)-, heterociclicilo-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-(heterociclicilo)etano-1-ilo, y similares, en donde la porción de "heterociclicilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclicilo descritos anteriormente. Un experto en la técnica también comprenderá que el grupo heterociclicilo puede unirse a la porción alquilo del heterociclicilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Los ejemplos de heterociclicilalquilos incluyen a modo de ejemplo y sin limitación heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros, tales como tetrahidrofuranilmetilo y pirrolidinilmetilo, etc., y heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 6 membranas, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, etc.

20 **[0031]** El término "carbociclo" o "carbociclicilo" se refiere a un único anillo de carbono saturado (es decir, cicloalquilo) o un solo parcialmente parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono (es decir, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) carbociclo). El término "carbociclo" o "carbociclicilo" también incluye múltiples sistemas de anillos de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por lo tanto, carbociclo incluye carbociclos multicíclicos tales como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen aproximadamente 6 a 12 átomos de carbono tales como biciclo[3,1,0]hexano y biciclo[2,1,1]hexano), y carbociclos policíclicos (por ejemplo, carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta aproximadamente 20 átomos de carbón). Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Por ejemplo, carbociclos multicíclicos se pueden conectar entre sí a través de un único átomo de carbono para formar una conexión espiro (por ejemplo, espiropentano, espiro[4,5]decano, etc.), a través de dos átomos de carbono adyacentes para formar una conexión fusionada (por ejemplo, carbociclos tales como decahidronaftaleno, norsabinano, norcarano) o mediante dos átomos de carbono no adyacentes para formar una conexión en puente (por ejemplo, norbornano, biciclo[2,2,2]octano, etc.). El "carbociclo" o "carbociclicilo" también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

35 **[0032]** "Carbociclicilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define aquí en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical carbociclicilo como se describe en la presente memoria (es decir, un resto carbociclicilalquilo). El grupo alquilo del "carbociclicilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, carbociclicilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo). Los grupos carbociclicilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, carbociclicilo-CH<sub>2</sub>-, carbociclicilo-CH(CH<sub>3</sub>)-, carbociclicilo-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-(carbociclicilo)etano-1-ilo, y similares, en donde la porción "carbociclicilo" incluye cualquiera de los grupos carbociclicilo descritos anteriormente.

40 **[0033]** El término "haloarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un arilo como se define en la presente memoria, en el que uno o más átomos de hidrógeno del arilo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Tal intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo arilo para completar la halogenación del grupo arilo.

45 **[0034]** El término "haloheteroarilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heteroarilo como se define en la presente memoria, en el que uno o más átomos de hidrógeno del heteroarilo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Tal intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo heteroarilo para completar la halogenación del grupo heteroarilo.

50 **[0035]** El término "haloheterociclo" como se usa en el presente documento se refiere a un heterociclo como se define en la presente memoria, en el que uno o más átomos de hidrógeno del heterociclo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Tal intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo heterociclo para completar la halogenación del grupo heterociclo.

55 **[0036]** Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmula I se deberían seleccionar para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de fórmula I que tienen tal estabilidad se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

60 **[0037]** El modificador "aproximadamente" usado en relación con una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). La palabra "aproximadamente" también puede representarse simbólicamente mediante " ~ " en el contexto de una medición química (por ejemplo, ~ 50 mg o pH ~ 7).

**[0038]** El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se relaciona con una enfermedad o afección, incluye evitar la aparición de la enfermedad o afección, inhibir la enfermedad o la enfermedad, eliminar la enfermedad o afección y/o aliviar una enfermedad o más síntomas de la enfermedad o condición.

## 5 Estereoisómeros

**[0039]** Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en la presente memoria siguen en general a S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York.

10 **[0040]** El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad de la pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su pareja de imagen especular.

15 **[0041]** El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

20 **[0042]** "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros típicamente tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

25 **[0043]** "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

30 **[0044]** Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono quirales. Tales compuestos incluyen, por lo tanto, mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos descritos en la presente memoria incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos quirales asimétricos. Además, tales composiciones incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos descritos en la presente memoria incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus socios enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus isómeros individuales, ópticamente puros, a través de técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguidos por la conversión a las sustancias ópticamente activas. El isómero óptico deseado también puede sintetizarse por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

45 **[0045]** Debe entenderse que para los compuestos descritos en la presente memoria cuando se representa un enlace de una manera no estereoquímica (por ejemplo, plana), el átomo al que está unido el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. También debe entenderse que cuando se representa un enlace de una manera estereoquímica (por ejemplo, negrita, cuña en negrita, discontinua o cuña discontinua) el átomo al que está unido el enlace estereoquímico tiene la estereoquímica como se muestra a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, en una realización, un compuesto descrito en la presente es mayor que 50% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto descrito en la presente es al menos 80% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto descrito en la presente es al menos 90% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto descrito en la presente es al menos 98% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto descrito en la presente es mayor que 50% en un solo diastereómero. En otra realización, un compuesto descrito en la presente memoria es al menos 80% de un solo diastereómero. En otra realización, un compuesto descrito en la presente memoria es al menos un 90% de un solo diastereómero. En otra realización, un compuesto descrito en la presente memoria es al menos el 98% de un solo diastereómero. En otra realización, un compuesto descrito en la presente memoria es al menos un 99% de un solo diastereómero.

60 **[0046]** En consecuencia, en una realización, una composición descrita en la presente es mayor que 50% de un único enantiómero. En otra realización, una composición descrita en este documento es al menos 80% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición descrita en este documento es al menos un 90% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición descrita en este documento es al menos 98% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición descrita en este documento es al menos 99% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición descrita en este documento es mayor que el 50% de un solo diastereómero. En otra realización, una composición descrita en la presente memoria es al menos 80% un solo diastereómero. En otra realización, una composición descrita en este documento es al menos un 90% de un solo

diastereómero. En otra realización, una composición descrita en este documento es al menos el 98% de un solo diastereómero. En otra realización, una composición descrita en este documento es al menos un 99% de un solo diastereómero.

## 5 Tautómeros

10 **[0047]** Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros de eno-amina pueden existir para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautómeras están dentro del alcance de la invención.

## Grupos protectores

15 **[0048]** "Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, hacer y romper enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, lipofilia (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los productos intermedios químicamente protegidos pueden ser biológicamente activos o inactivos.

## 25 Salas e hidratos

30 **[0049]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos aquí incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y  $NX_4^+$  (en donde X es alquilo  $C_1-C_4$ ). Sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, benzoico, canforsulfónico, cítrico, glucoheptonico, glucónico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico. ácidos succínico, 2-naftalensulfónico, oléico, palmítico, propiónico, esteárico y trimetilacético; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónicos, etanosulfónicos, bencenosulfónicos y p-toluenosulfónicos; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y sulfámico. Sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como  $Na^+$  y  $NX_4^+$  (en el que X se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1-C_4$ ). Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternizado. Se pueden encontrar listas representativas no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge y col., J. Pharma Sci., 66 (1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5, que se incorporan aquí como referencia en este documento.

50 **[0050]** Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en la presente memoria serán farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula I u otro compuesto descrito en este documento. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

60 **[0051]** Típicamente, las sales metálicas se preparan haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto descrito en este documento. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen  $Li^+$ ,  $Na^+$  y  $K^+$ . Se puede precipitar una sal de metal menos soluble a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

65 **[0052]** Además, las sales se pueden formar a partir de la adición de ácidos de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$  o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, tales como aminas. Finalmente, debe entenderse que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos descritos en la presente memoria en su forma no ionizada, así como en forma de ion híbrido, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

**[0053]** A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas correspondientes solvatadas. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua accidental o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

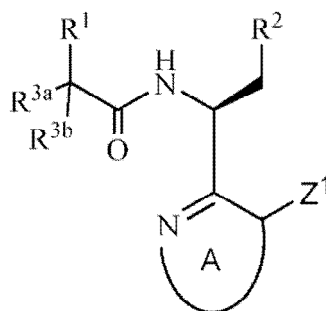
#### 10 Isótopos

**[0054]** Se entiende por un experto en la técnica que esta invención también incluye cualquier compuesto reivindicado que puede enriquecerse en cualquiera o en todos los átomos anteriores relaciones isotópicas naturales con uno o más isótopos tales como, pero sin limitación, deuterio ( $^2\text{H}$  o D). Como ejemplo no limitante, un grupo  $-\text{CH}_3$  puede estar sustituido con  $-\text{CD}_3$ .

**[0055]** Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes y rangos en las realizaciones de la invención son solo a título ilustrativo; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

#### 20 Compuestos de fórmula I.

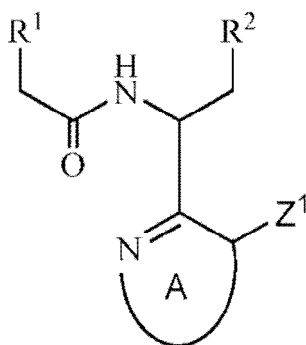
**[0056]** Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ia.



Ia

o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

**[0057]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ib.



Ib

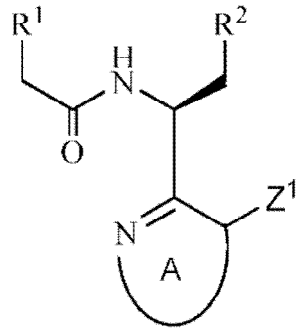
o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

**[0058]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ic.

5

10

15



Ic

20

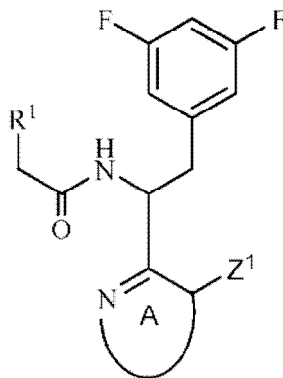
o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

**[0059]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Id.

25

30

35



Id

40

o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

**[0060]** Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ie.

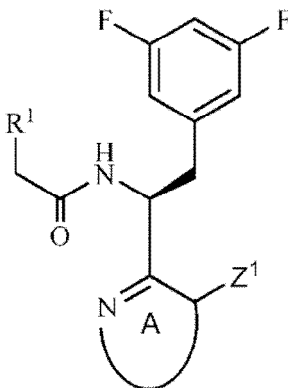
45

50

55

60

65



Ie

o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

5 **[0061]** Los valores específicos enumerados a continuación son valores para compuestos de fórmula I así como para todas las fórmulas relacionadas (por ejemplo, fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie).

**[0062]** Un valor específico para  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  es H.

10 **[0063]** Un valor específico para  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^5$ . En ciertas realizaciones,  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con dos grupos  $Z^5$ .

**[0064]** Un valor específico para  $Z^5$  es halo.

15 **[0065]** Un valor específico para  $Z^5$  es flúor.

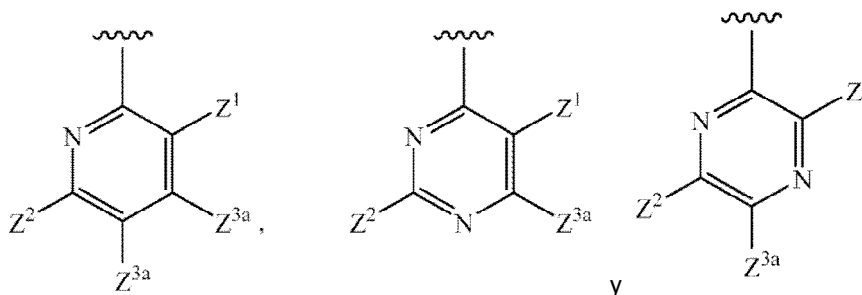
**[0066]** Un valor específico para  $R^2$  es 3,5-difluorofenilo.

**[0067]** Se selecciona un valor específico para A desde:

20

25

30



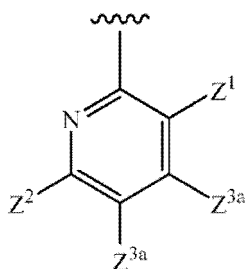
en donde cada  $Z^{3a}$  se selecciona independientemente de H y  $Z^3$ .

35

**[0068]** Un valor específico para A es:

40

45



50

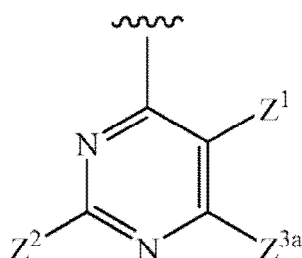
en donde cada  $Z^{3a}$  se selecciona independientemente de H y  $Z^3$ .

**[0069]** Un valor específico para A es:

55

60

65



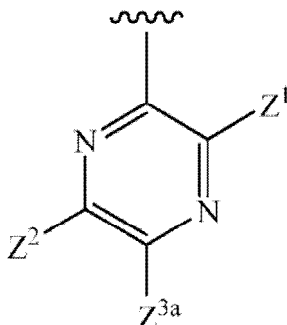
en donde cada  $Z^{3a}$  se selecciona independientemente de H y  $Z^3$ .

**[0070]** Un valor específico para A es:

5

10

15



20

en donde cada  $Z^{3a}$  se selecciona independientemente de H y  $Z^3$ .

**[0071]** Un valor específico para  $Z^{3a}$  es H.

25

**[0072]** Un valor específico para  $Z^1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo monocíclico y heterociclo bicíclico, en donde el heteroarilo monocíclico y heterociclo bicíclico tienen 4-8 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo, y en el que cualquier fenilo, heteroarilo monocíclico y heterociclo bicíclico de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ .

30

**[0073]** Un valor específico para  $Z^1$  se selecciona de fenilo, isoindolinilo-1-ona y piridinilo, donde cualquier fenilo, isoindolinilo-1-ona y piridinilo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ .

35

**[0074]** Un valor específico para  $Z^1$  es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ .

**[0075]** En ciertas realizaciones,  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ .

40

**[0076]** En ciertas realizaciones, cada  $Z^{1a}$  es independientemente halógeno,  $-OR_{n1}$ ,  $-S(O)_2NR_{q1}R_{r1}$ ,  $-NR_{q1}R_{r1}$ ,  $-NR_{n1}S(O)_2R_{p1}$  o  $-C(O)NR_{q1}R_{r1}$ , y cada  $Z^{1b}$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ), en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_3$ ) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con un grupo  $Z^{1c}$ . En ciertas realizaciones,  $Z^1$  es un heterociclo sustituido con un grupo oxo.

45

**[0077]** Un valor específico para  $Z^{1a}$  se selecciona independientemente de halógeno,  $-OR_{n1}$ ,  $-S(O)_2NR_{q1}R_{r1}$  y  $-C(O)NR_{q1}R_{r1}$ , y cada  $Z^{1b}$  es alquilo ( $C_1-C_8$ ), en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{1c}$ .

50

**[0078]** En ciertas realizaciones, cada  $Z^{1a}$  es independientemente halógeno,  $-OR_{n1}$ ,  $-S(O)_2NR_{q1}R_{r1}$ ,  $-NR_{n1}S(O)_2R_{p1}$ , o  $-C(O)NR_{q1}R_{r1}$ , y cada  $Z^{1b}$  es alquilo ( $C_1-C_8$ ), en donde cualquier alquilo ( $C_1-C_4$ ) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos  $Z^{1c}$ .

55

**[0079]** Un valor específico para  $Z^{1c}$  es  $-OR_{n2}$ . En ciertas realizaciones, cada  $R_{n2}$  es independientemente H, alquilo ( $C_1-C_3$ ), arilo o haloalquilo ( $C_1-C_3$ ).

**[0080]** Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que  $R_{q1}$  y  $R_{r1}$  son cada uno H,  $R_{n1}$  es fenilo o alquilo ( $C_1-C_8$ ) en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) de  $R_{n1}$  está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno, y  $R_{n2}$  es H.

**[0081]** Un valor específico para cada  $R_{q1}$  y  $R_{r1}$  es H.

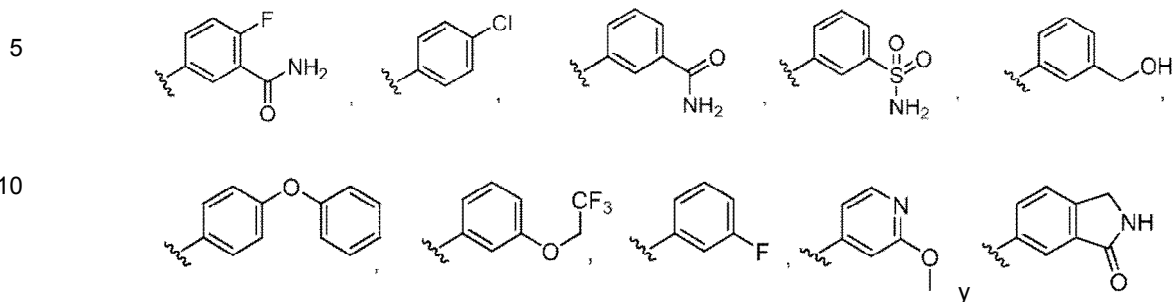
60

**[0082]** Un valor específico para  $R_{n1}$  es fenilo o alquilo ( $C_1-C_8$ ) en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) de  $R_{n1}$  está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno.

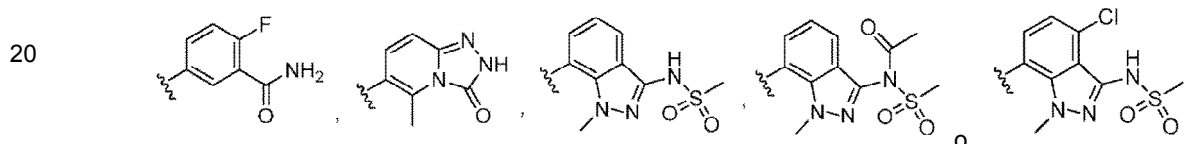
**[0083]** Un valor específico para  $R_{n2}$  es H.

65

**[0084]** Se selecciona un valor específico para  $Z^1$  de:



**[0085]** En ciertas realizaciones, Z<sup>1</sup> es:



**[0086]** En ciertas realizaciones, Z<sup>2</sup> es -OC(O)R<sub>p3</sub>, -SR<sub>n3</sub>, -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub> o -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>. En ciertas realizaciones, Z<sup>2</sup> es -SR<sub>n3</sub>, -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, o -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>. En ciertas realizaciones, Z<sup>2</sup> es -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub> o -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>.

**[0087]** Un valor específico para Z<sup>2</sup> se selecciona de -OC(O)R<sub>p3</sub> y -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>.

**[0088]** Un valor específico para Z<sup>2</sup> es -OC(O)R<sub>p3</sub>.

**[0089]** Un valor específico para R<sub>p3</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>2a</sup>.

**[0090]** Un valor específico para R<sub>p3</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

**[0091]** Un valor específico para Z<sup>2</sup> es -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>.

**[0092]** Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> son cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclo, en el que cualquier heterociclo de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>2a</sup>, o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo, en donde el heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>.

**[0093]** En ciertas realizaciones, R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> son cada uno independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterociclo, en el que cualquier heterociclo de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquiera alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos Z<sup>2a</sup>, o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo, en donde el heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>.

**[0094]** En ciertas realizaciones, Z<sup>2</sup> es -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, en el que R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, el heterociclo está sustituido con un grupo oxo. En ciertas realizaciones, el heterociclo está sustituido con uno o dos grupos oxo. En determinadas realizaciones, Z<sup>2</sup> es -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, en el que R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, en el que el heterociclo es un sistema de anillo múltiple conectado por enlace espiro. En ciertas realizaciones, Z<sup>2</sup> es -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, en el que R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, en el que el heterociclo es un heterociclo bicíclico, en el que los dos grupos cíclicos del heterociclo están conectados por un enlace espiro.

**[0095]** Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclo monocíclico, en el que cualquier heterociclo monocíclico de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) Los grupos Z<sup>2a</sup>, o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heteroarilo monocíclico, en el que el heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heteroarilo



monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{2b}$  o  $Z^{2c}$ .

**[0096]** Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que  $R_{q3}$  y  $R_{r3}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y heterociclo monocíclico, en el que el heterociclo monocíclico tiene 1-5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el sistema de anillo, donde cualquier heterociclo monocíclico de  $R_{q3}$  o  $R_{r3}$  está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{2b}$  o  $Z^{2c}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) de  $R_{q3}$  o  $R_{r4}$  es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{2a}$ , o  $R_{q3}$  y  $R_{r3}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heteroarilo monocíclico, en el que el heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico y heterociclo bicíclico tienen 1-8 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el sistema de anillo y en donde el heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{2b}$  o  $Z^{2c}$ .

**[0097]** Un valor específico para cada  $Z^{2a}$  se selecciona independientemente de carbociclo ( $C_3$ - $C_7$ ), heteroarilo monocíclico, heterociclo monocíclico,  $-OR_{n4}$  y  $-NR_{q4}R_{r4}$ , en el que cualquier carbociclo ( $C_3$ - $C_7$ ), heteroarilo y heterociclo de  $Z^{2a}$  es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{2b}$  o  $Z^{2c}$ .

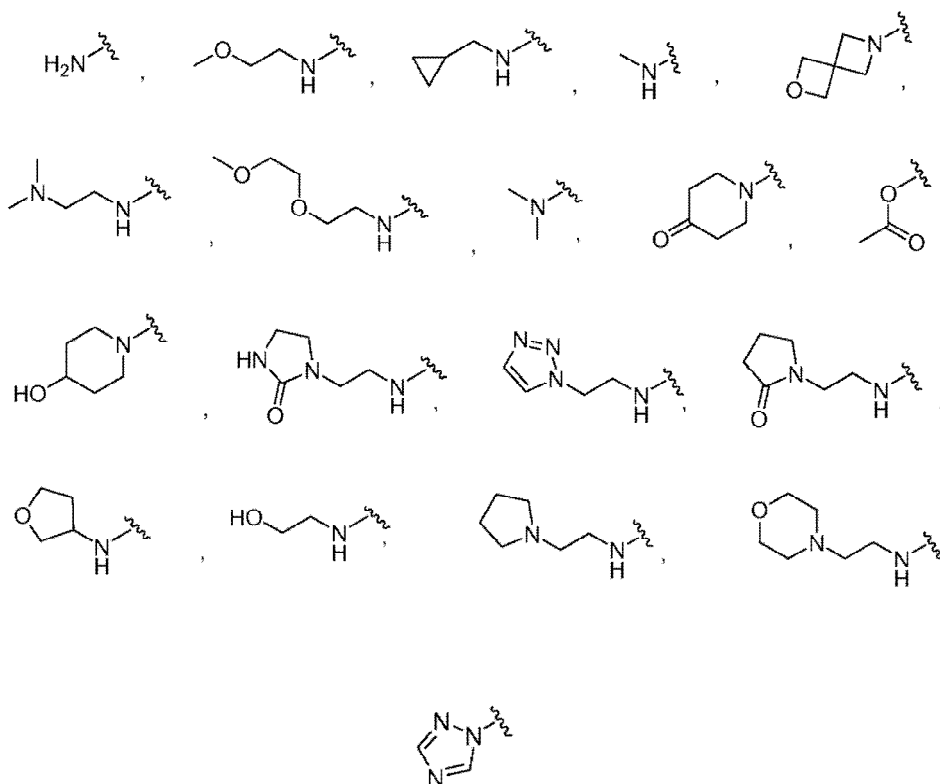
**[0098]** En ciertas realizaciones, cada  $Z^{2a}$  es independientemente carbociclo ( $C_3$ - $C_7$ ), heteroarilo monocíclico, heterociclo monocíclico,  $-OR_{n4}$  o  $-NR_{q4}R_{r4}$ , en el que cualquier carbociclo ( $C_3$ - $C_7$ ), heteroarilo y heterociclo de  $Z^{2a}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos  $Z^{2b}$  o  $Z^{2c}$ .

**[0099]** Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada  $Z^{2a}$  se selecciona independientemente de carbociclo ( $C_3$ - $C_7$ ), heteroarilo monocíclico, heterociclo monocíclico,  $-OR_{n4}$  y  $-NR_{q4}R_{r4}$ , en donde el heteroarilo monocíclico y el heterociclo monocíclico tienen 1-5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el sistema de anillo, donde cualquier carbociclo ( $C_3$ - $C_7$ ), heteroarilo y heterociclo de  $Z^{2a}$  está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $Z^{2b}$  o  $Z^{2c}$ , y en donde cada  $Z^{2c}$  es  $-OR_{n4}$ .

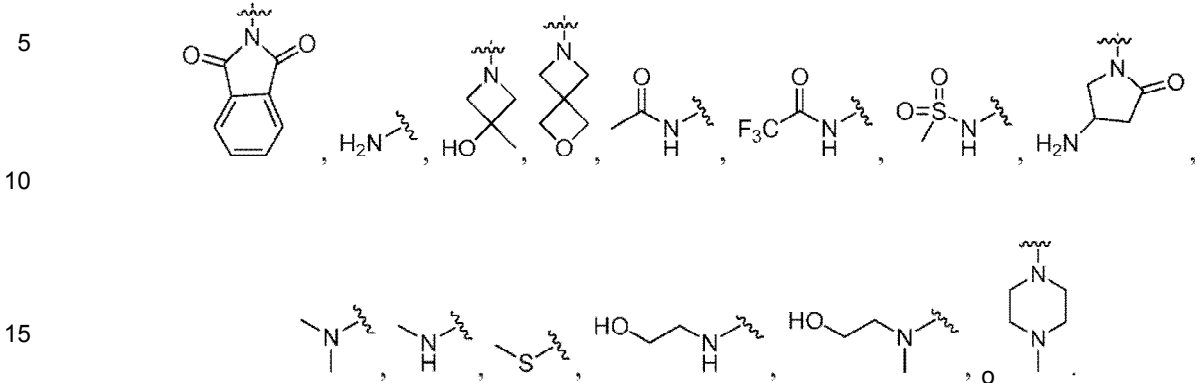
**[0100]** En ciertas realizaciones, cada  $Z^{2a}$  es independientemente carbociclo ( $C_3$ - $C_7$ ), heteroarilo monocíclico, heterociclo monocíclico,  $-OR_{n4}$  o  $-NR_{q4}R_{r4}$ , en donde el heteroarilo monocíclico y el heterociclo monocíclico tienen 1-5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el sistema de anillo, en donde cualquier carbociclo ( $C_3$ - $C_7$ ), heteroarilo y heterociclo de  $Z^{2a}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos  $Z^{2b}$  o  $Z^{2c}$ , y en el que cada  $Z^{2c}$  es  $-OR_{n4}$ .

**[0101]** Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada  $R_{n4}$  se selecciona independientemente de H, alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y heteroalquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), y en donde  $R_{q4}$  y  $R_{r4}$  son cada uno alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ).

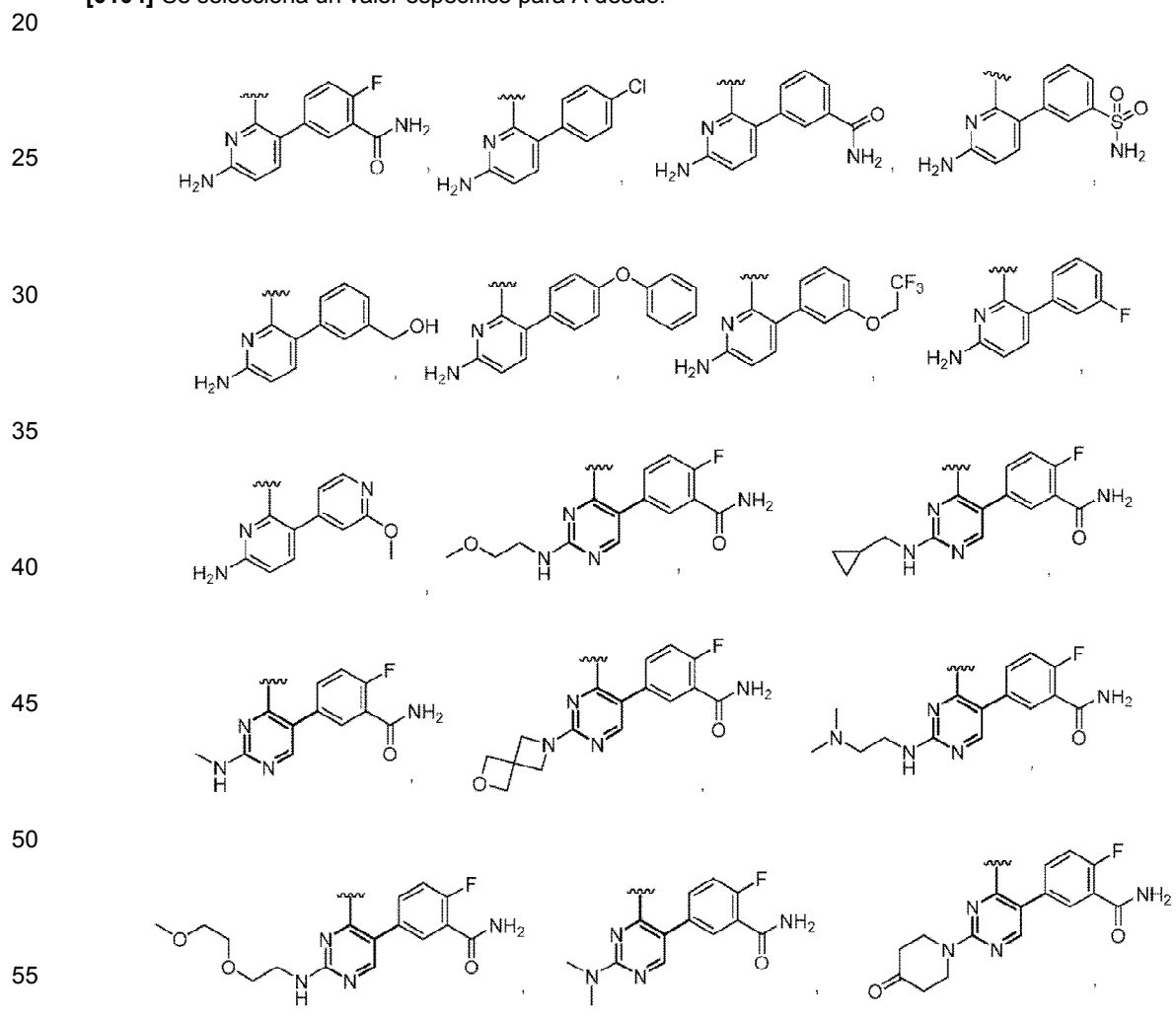
**[0102]** Un valor específico para  $Z^2$  se selecciona de:



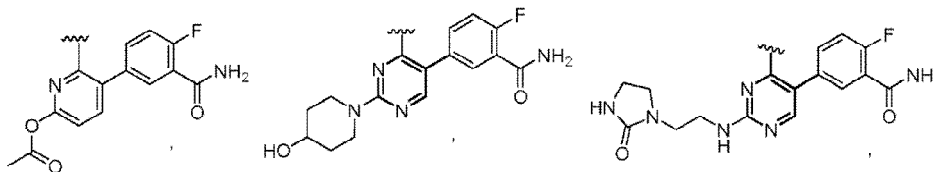
[0103] En ciertas realizaciones, Z<sup>2</sup> es:



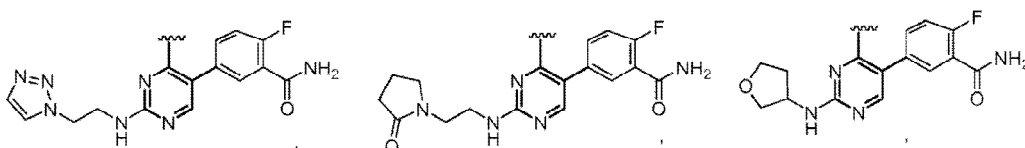
[0104] Se selecciona un valor específico para A desde:



5

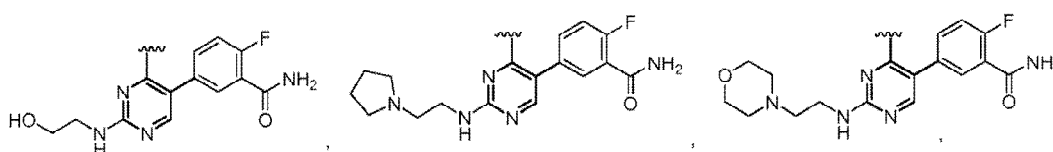


10



15

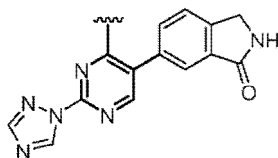
20



25

y

30



35

**[0105]** Un valor específico para R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicíclico o tricíclico, donde el heteroarilo bicíclico o tricíclico tiene 4-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico o el heteroarilo tricíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>4</sup>.

40

**[0106]** Un valor específico para R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene 6-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ej., 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>4</sup>.

45

**[0107]** Un valor específico para R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicíclico o tricíclico, en el que el heteroarilo bicíclico o el heteroarilo tricíclico tiene 6-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema del anillo, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico o el heteroarilo tricíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>4</sup>.

50

**[0108]** En ciertas realizaciones, el heteroarilo bicíclico o el heteroarilo tricíclico tiene 9 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos en el sistema de anillo.

55

**[0109]** En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con dos a cinco grupos Z<sup>4</sup>. En ciertas realizaciones, cada Z<sup>4</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno, en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno. Se selecciona un valor específico para R<sup>1</sup> de indolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, en el que cualquier indolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>4</sup>.

60

**[0111]** Se selecciona un valor específico para R<sup>1</sup> de indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, 3b, 4,4a, 5-tetrahidro-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol y 1,4,5,5a, 6,6a-hexahidrociclopropa[g]indazol, en el que cualquier indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, 3b, 4,4a, 5-tetrahidro-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopropa[g]indazol de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>4</sup>.

65

**[0112]** Se selecciona un valor específico para R<sup>1</sup> de indol-3-ilo y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, en el que cualquier indol-3-ilo 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>4</sup>.

**[0113]** Se selecciona un valor específico para R<sup>1</sup> de indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, 3b,4,4a,5-

tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopropa[g]indazol-1-ilo, en donde cualquier indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-ilo, 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopropa[g]indazol-1-ilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z<sup>4</sup>.

5 **[0114]** Un valor específico para cada Z<sup>4</sup> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno.

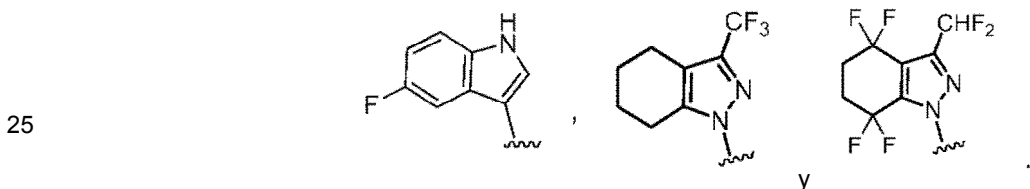
10 **[0115]** Un valor específico para cada Z<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN y halógeno, donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno.

**[0116]** Un valor específico para cada Z<sup>4</sup> se selecciona independientemente de fluoro, trifluorometilo y difluorometilo.

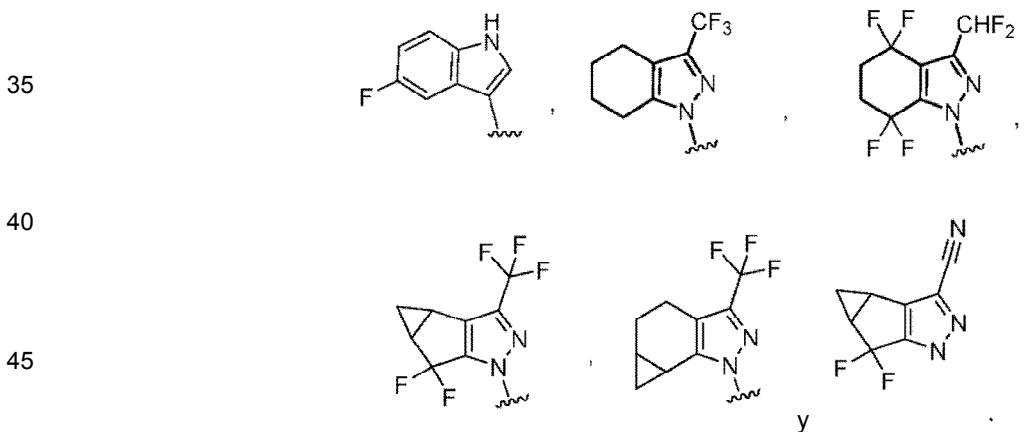
15 **[0117]** Un valor específico para cada Z<sup>4</sup> se selecciona independientemente de flúor, trifluorometilo, -CN y difluorometilo.

**[0118]** Se selecciona un valor específico para R<sup>1</sup> de:

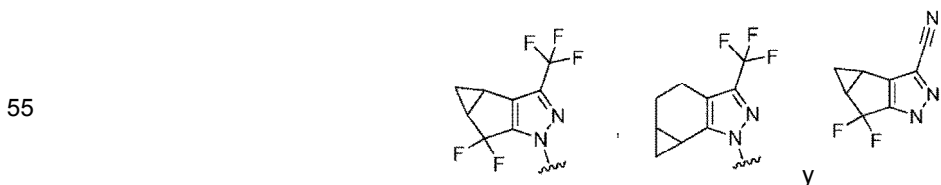
20



30 **[0119]** Un valor específico para R<sup>1</sup> se selecciona de:



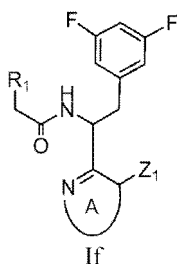
50 **[0120]** Se selecciona un valor específico para R<sup>1</sup> de:



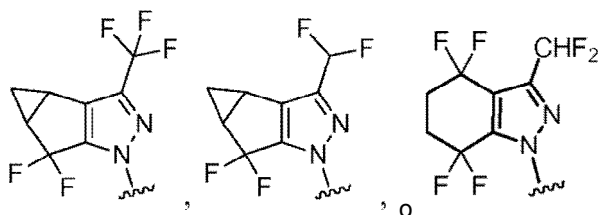
60 **[0121]** En otra variación, A es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde cualquier piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo de A está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup>, un grupo Z<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos Z<sup>3</sup>; y R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en el que el heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico tiene 4-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema del anillo, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico de R<sup>1</sup> es opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos Z<sup>4</sup>.

65

**[0122]** También se divulga un compuesto de fórmula If

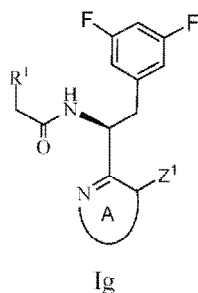


15 A es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde cualquier piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo de A está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup>, un grupo Z<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con un grupo Z<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> es



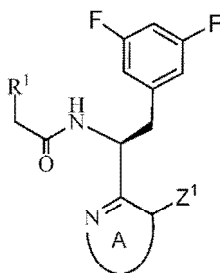
25 Z<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo o heterociclo, donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), oxo, halógeno, -C(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -N(COCH<sub>3</sub>)(S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  
 Z<sup>2</sup> es -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NHCOR<sub>p3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>OR<sub>p3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, o -SCH<sub>3</sub>;  
 R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> son cada uno independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub>  
 30 está opcionalmente sustituido con -OH, o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo, en el que el heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -NH<sub>2</sub> u oxo;  
 R<sub>p3</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y  
 cada Z<sup>3</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -CN, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 **[0123]** También se describen compuestos de fórmula If, y compuestos de fórmula Ig.



50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0124]** También se describen compuestos de fórmula If, son compuestos de fórmula Ih.



65 Ih

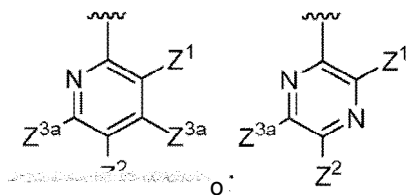
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 **[0125]** Los valores específicos enumerados a continuación son valores para los compuestos de fórmula If así como para todas las fórmulas relacionadas (por ejemplo, fórmulas Ig e Ih).

**[0126]** En ciertas realizaciones de la fórmula If, A es piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo. En ciertas realizaciones, A es:

10

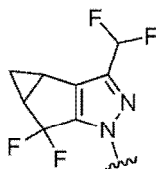
15



20

**[0127]** En ciertas realizaciones de la fórmula If, R<sup>1</sup> es

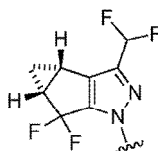
25



30

En ciertas realizaciones de fórmula If, R<sup>1</sup> es

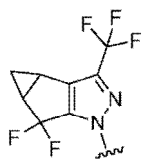
35



40

**[0128]** En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es

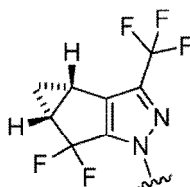
45



50

En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es

55

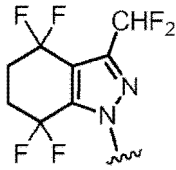


60

**[0129]** En ciertas realizaciones de la fórmula If, R<sup>1</sup> es

65

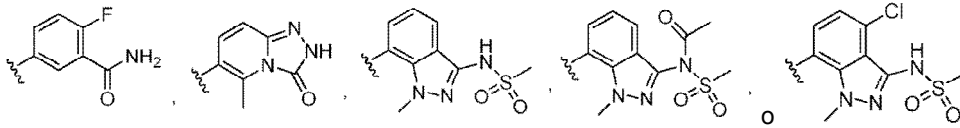
5



10

[0130] En ciertas realizaciones de la fórmula If, Z<sup>1</sup> es:

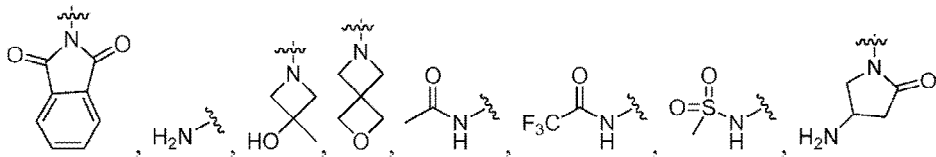
15



20

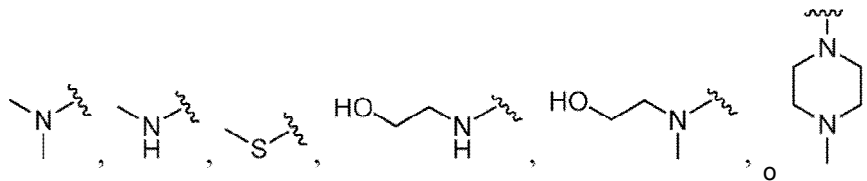
[0131] En ciertas realizaciones de la fórmula If, Z<sup>2</sup> es:

25



30

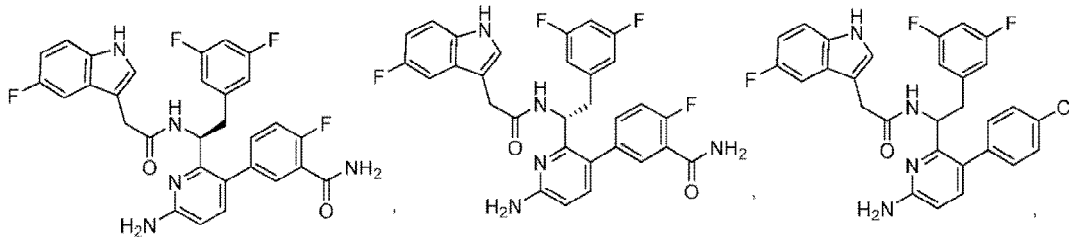
35



40

[0132] En una realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

45

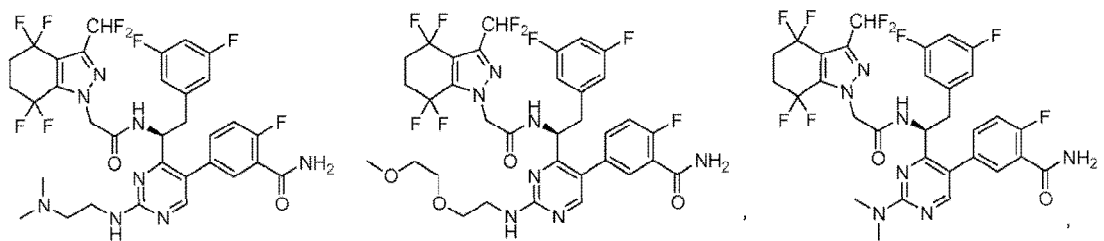
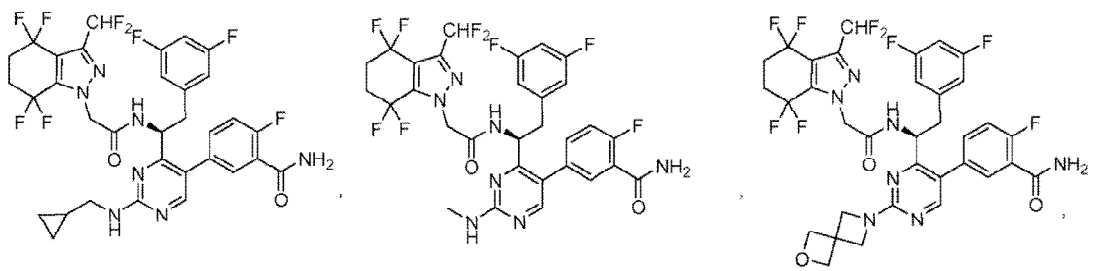
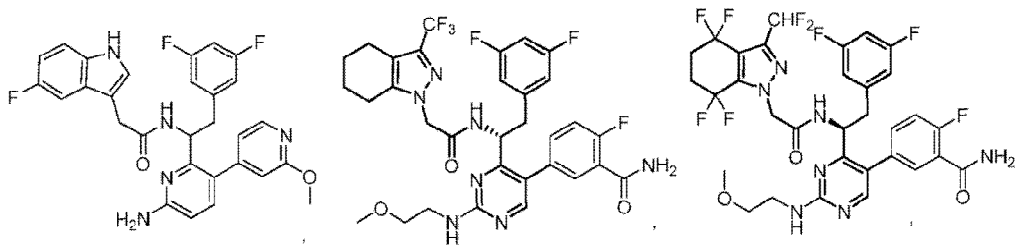
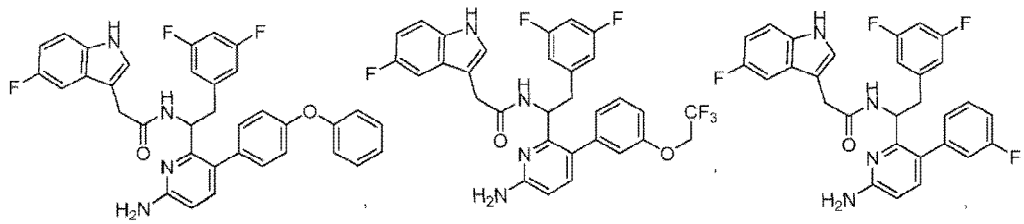
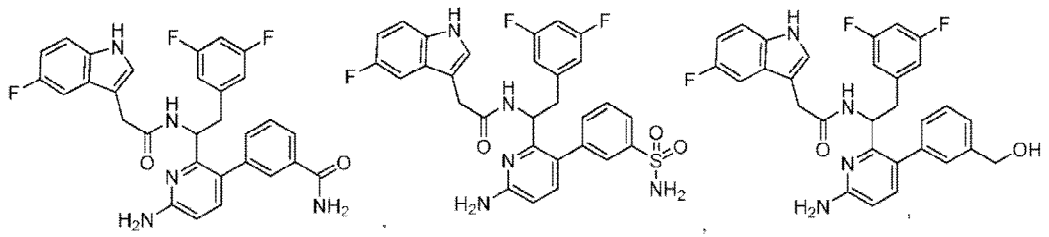


50

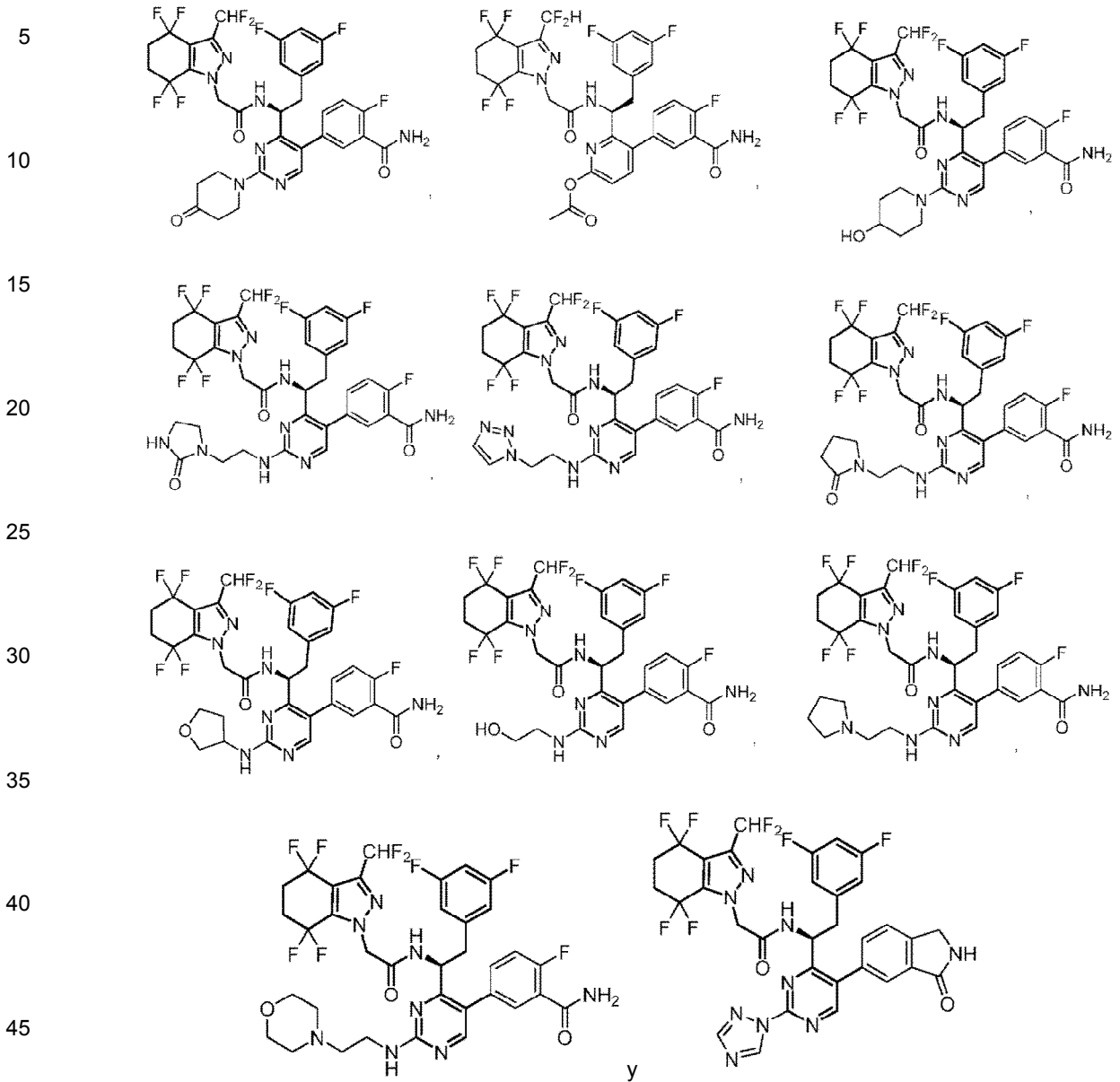
55

60

65

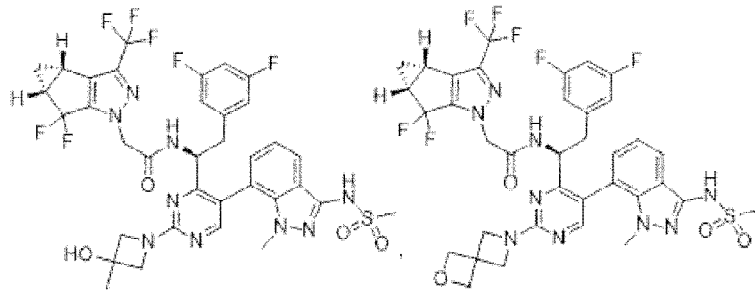






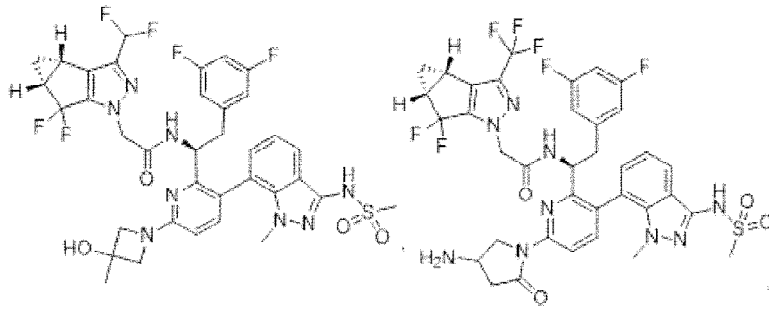
y sus sales. En ciertas realizaciones, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.  
**[0133]** En una realización, un compuesto se selecciona de:

5



10

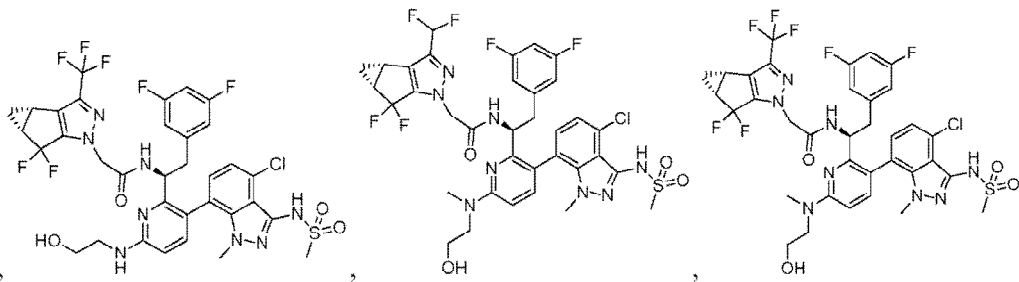
15



20

25

30

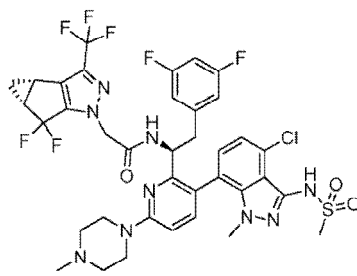


35

40

o

45



50

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

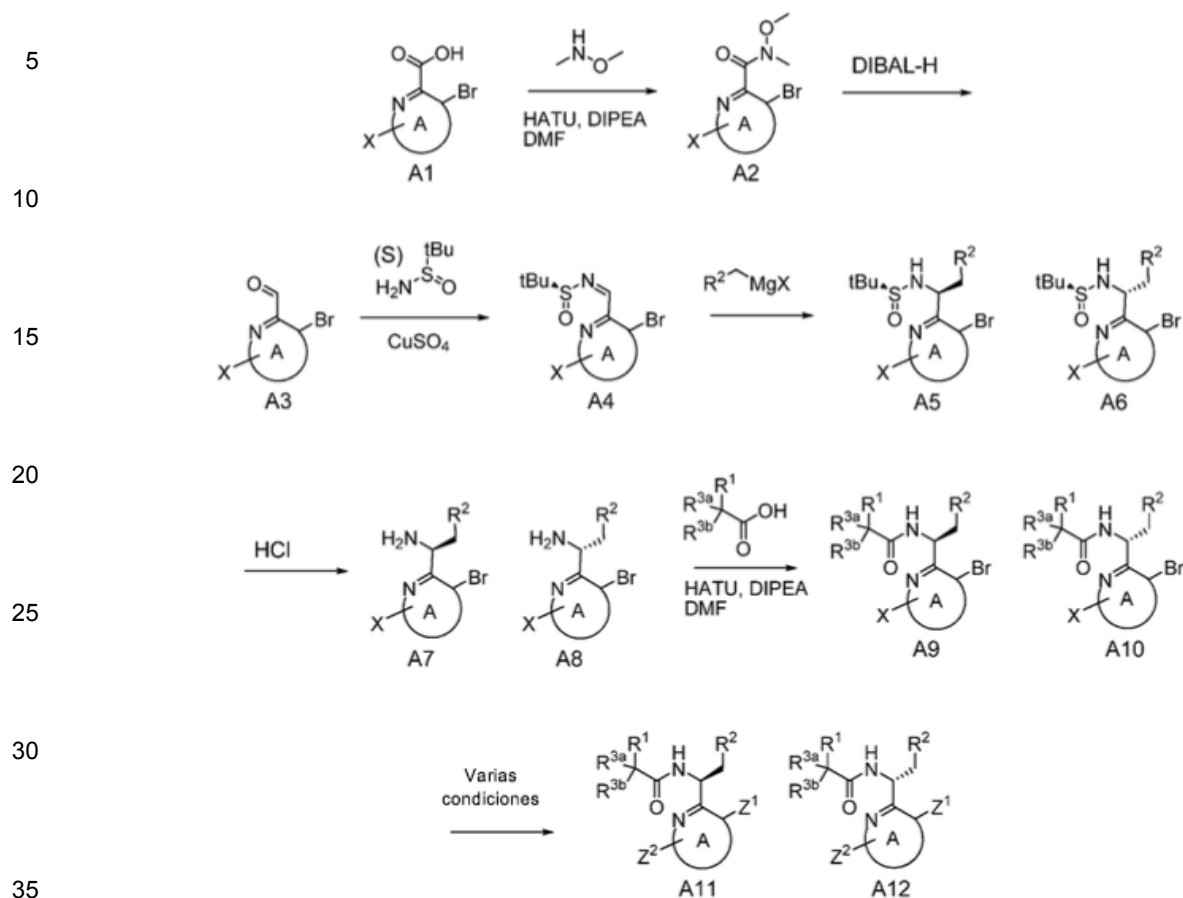
55 Procedimientos sintéticos generales

El siguiente esquema describe métodos que son útiles para preparar compuestos de fórmula I.

60

65

Esquema 1



[0135] El esquema 1 describe una ruta estereoselectiva general que puede usarse para preparar compuestos de fórmula I. Los ácidos heteroarílicos de fórmula A1 (donde X representa un grupo químico diversificable tal como NH<sub>2</sub>, SH o halógeno que pueden estar protegidos adecuadamente) se pueden convertir a los aldehídos correspondientes luego condensados con un auxiliar quiral para proporcionar una adición estereoselectiva de un reactivo nucleófilo. Se representa en el Esquema 1 la conversión de un ácido heteroarílico A1 que contiene dos grupos funcionales diversificables en el aldehído correspondiente. Esto es seguido por la condensación del aldehído A3 con (S) terc-butano sulfonamida y la adición de un reactivo de Grignard para proporcionar una mezcla de A5 y A6 enriquecida en A5. Esta mezcla se puede separar por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar diastereómeros puros. La eliminación del auxiliar proporciona aminas A7 y A8 que se pueden acoplar a una variedad de ácidos carboxílicos para proporcionar compuestos heteroarílicos de fórmula A9 y A10. La diversificación de A9 y A10 puede realizarse mediante una variedad de métodos que incluyen alquilación, acilación, cianación, desplazamiento aromático nucleofílico y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal tales como acoplamientos Suzuki, acoplamientos de tipo Buchwald-Hartwig y acoplamientos Sonogashira.

#### Terapia de combinación

[0136] En una realización, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH para usar en un método para tratar una infección por VIH, se proporciona.

[0137] En una realización, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

[0138] En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en

combinación con el compuesto descrito en la presente memoria puede ser cualquier agente anti-VIH.

**[0139]** En una realización, se proporcionan agentes farmacéuticos de combinación que comprenden un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

**[0140]** Una realización proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH (inhibidores de la proteasa del VIH), inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa e inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alternos), inhibidores de la entrada (p. ej., inhibidores CCR5, inhibidores de la gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión CD4), inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores de oxidasa G6PD y NADH, inhibidores de la polimerización de la cápsida o compuestos que interrumpen la cápsida, como los descritos en los documentos US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), potenciadores farmacocinéticos y otros medicamentos para tratar el VIH y combinaciones en esto.

**[0141]** En realizaciones adicionales, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;

(2) Inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivireno, BILR355 BS, VRX 840773, lersivirina (UK-453061), RDEA806, KM023 y MK-1439;

(3) Inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovedina, MIV-210, (±)-FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) y tidoxilo de fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003);

(4) Inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir (Gilead Sciences), alafenamida de tenofovir (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxilo, CMX-001 (CHimerix) o CMX-157 (CHimerix);

(5) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de la curcumina, ácido clorhídrico, derivados del ácido clorhídrico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, fenhetilo del ácido cafeico éster, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirofostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir y GSK-744;

(6) Inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico del VIH o alostéricos (NCINI) que incluyen, pero sin limitación, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, compuestos descritos en WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034. (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad aquí;

(7) Inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, albuvirtida, FB006M y TRI-1144;

(8) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(9) el inhibidor de entrada SP01A;

(10) el inhibidor de gp120 BMS-488043;

(11) la inmunotina inhibidora de G6PD y NADH-oxidasa;

(12) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;

(13) inhibidores de unión CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab (TMB-355) y BMS-068 (BMS-663068);

(14) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y SPI-452; y

(15) otros medicamentos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040).

**[0142]** En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se

combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido de VIH. En otra realización específica, un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleotídico de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa y un potenciador farmacocinético.

**[0143]** En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria se combinan con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

**[0144]** En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria se administran conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales. La coadministración de un compuesto descrito en la presente con uno o más agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en la presente y uno o más agentes terapéuticos activos diferentes, de manera que las cantidades terapéuticamente efectivas reveladas aquí y uno o más otros agentes terapéuticos activos están presentes en el cuerpo del paciente.

**[0145]** En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como los descritos anteriormente, para uso en un método para tratar una infección por VIH.

#### Formulaciones farmacéuticas

**[0146]** Los compuestos descritos en la presente memoria se formulan con vehículos convencionales (p. ej., ingrediente inactivo o material excipiente) que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Las tabletas contendrán excipientes que incluyen deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretende que se administren por una administración diferente a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, celulosa de hidroxialquilo, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. Una realización proporciona la formulación como una forma de dosificación sólida que incluye una forma de dosificación oral sólida. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

**[0147]** Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones (composiciones) farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El (los) transportador(es) debe(n) ser "aceptable"(s) en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo(s) para el receptor de la misma.

**[0148]** Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con ingredientes inactivos (por ejemplo, un vehículo, excipientes farmacéuticos, etc.) que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

**[0149]** Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas que incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

**[0150]** Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos descritos aquí junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes de lubricación, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

**[0151]** La cantidad de ingrediente activo que se combina con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a humanos contiene aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo (por ejemplo, ingrediente inactivo o material de excipiente). En ciertas realizaciones, el material de vehículo varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso: peso).

Se debe entender que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

**[0153]** La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un vehículo veterinario.

**[0154]** Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, de otro modo, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra ruta deseada. La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se trata, la toxicidad, si el compuesto se usa profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración y la formulación farmacéutica, y estará determinado por el clínico que usa estudios de escalamiento de dosis convencionales.

#### Vías de administración

**[0156]** Uno o más compuestos descritos en la presente memoria (en adelante referidos como los ingredientes activos) se administran por cualquier ruta apropiada a la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos descritos en la presente memoria es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

**[0157]** Las propiedades antivirales de un compuesto de la invención se pueden determinar usando la Prueba A descrita a continuación.

#### Prueba A: Ensayo antiviral en células MT4

**[0158]** Para el ensayo antiviral, se añadieron 40  $\mu$ L de concentración de prueba 1X de compuesto diluido en serie 3 veces en medio de cultivo con 10% de FBS a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado. Posteriormente, las células MT-4 se mezclaron con VIH-IIIb a una m.o.i. de 0,003 durante 1 hora, después de lo cual se añadieron inmediatamente 35  $\mu$ L de mezcla de virus/célula (2000 células) a cada pocillo que contenía 40  $\mu$ L de compuesto diluido. Las placas se incubaron a 37°C durante 5 días. Después de 5 días de incubación, se añadieron 25  $\mu$ L de 2X reactivo CellTiter-Glo™ concentrado (nº de catálogo G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo que contenía células MT-4. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se leyó la quimioluminiscencia. Los valores de CE50 se definieron como la concentración del compuesto que causaba una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, una medida de la replicación del VIH-1. La inhibición porcentual de la destrucción celular inducida por virus calculada a partir de la curva de respuesta a la dosis a una concentración de fármaco 3 mM se muestra en la tabla a

continuación.

Prueba B: ensayo de citotoxicidad

5 **[0159]** Se determinó la citotoxicidad del compuesto y los valores de CC50 correspondientes usando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antiviral (Prueba A) excepto que se usaron células no infectadas.

10 **[0160]** Los compuestos de la presente invención demuestran actividad antiviral (Prueba A) como se representa en la tabla a continuación. A continuación se muestran los valores correspondientes para CC50 y el porcentaje de inhibición de la muerte celular inducida por virus en presencia de concentración de fármaco 3  $\mu$ M.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

ES 2 670 769 T3

Compuesto	%inhibición at 3 $\mu$ M	CC50 (nM)
1H	98	22082
2	0	25239
3	87	9337
4	94	13074
5	87	28652
6	59	14439
7	37	11466
8	50	11677
9	41	17525
10	38	23835
11J	0	16271
12E	86	18198
13B	42	7722
14B	89	28633
15B	70	36296
16B	41	15417
17B	83	48760
18B	16	38913
19C	26	>51513
20B	1	>53192
21	41	22526
22B	93	34113
23F	77	32713
24	79	37217
25	69	37675
26	86	19885
27	n.d.	3500
28	81	14089
29D	101	39974
30K	48	>53192
31	96	19489
32	37	>53192
33	85	13304
34	89	22374
35	93	23944
36C	94	32201
37	95	34040
38B	98	40834
39	92	29550
40	96	24115
41E	91	>49982
42K	92	18896
43B	83	16860
44	107	31990
45	110	21462
46F	109	12479
47C	107	18105
48	93	20719
49C	93	28143
50	86	34213
51	79	16569
52	104	21528



Compuesto	%inhibición at 3 $\mu$ M	CC50 (nM)
53B	91	15025
54	92	12139
55G	107	22094
56	95	24258
57G	81	29458
58	86	12755
59D	85	>46781
60C	90	9108
61	75	>53192
(n.d. - no determinado)		

**[0161]** Los datos anteriores representan un promedio en el tiempo de cada ensayo para cada compuesto. Para ciertos compuestos, se han llevado a cabo múltiples ensayos durante la vida del proyecto. Por lo tanto, los datos informados en las tablas incluyen los datos informados en el documento de prioridad, así como los datos de los análisis realizados en el período intermedio.

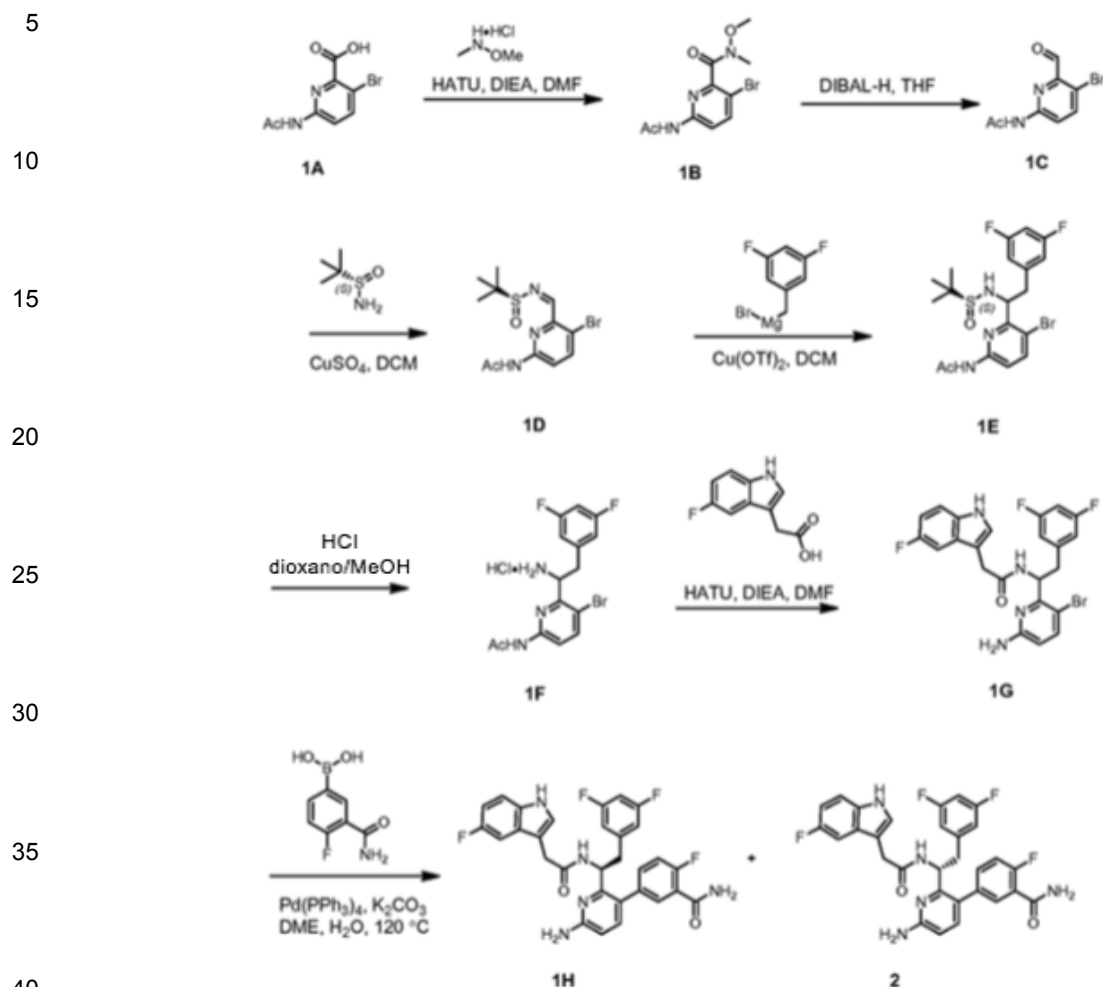
**[0162]** En una realización, los compuestos demuestran >10% de inhibición a 3 mM. En una realización, los compuestos demuestran >30% de inhibición a 3 mM. En una realización, los compuestos demuestran >50% de inhibición a 3 mM. En una realización, los compuestos demuestran una inhibición >70% a 3 mM. Debe entenderse que los compuestos descritos en la presente memoria se pueden agrupar de acuerdo con su % de inhibición como se describió anteriormente.

**[0163]** Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si existen vehículos farmacéuticos presentes, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

**[0164]** Los ejemplos proporcionados en este documento describen la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria así como los intermedios usados para preparar los compuestos. Debe entenderse que las etapas individuales descritas en este documento pueden combinarse. También debe entenderse que lotes separados de un compuesto pueden combinarse y luego llevarse a cabo en el siguiente paso sintético. Compuestos de los ejemplos 30, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 59 y 61 se proporcionan para referencia.

Ejemplo 1 y 2.

**[0165]**



Síntesis de 6-acetamido-3-bromo-N-metoxi-N-metilpicolinamida (**1B**):

45 **[0166]** Se añadió HATU (1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato de 3-oxido) (4,56 g, 12,0 mmol) a una solución de ácido 6-acetamido-3-bromopicolínico (2,6 g, 10,0 mmol) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina) (5,2 ml, 30 mmol) en DCM (diclorometano) (10 mL). Después de 10 minutos, se añadió hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,5 g, 15,0 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (acetato de etilo) y solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (m/z) 302,1[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ 8,14 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Síntesis de N-(5-bromo-6-formilpiridina-2-ilo)acetamida (**1C**):

55 **[0167]** Al material bruto de la última etapa (1B, 2,6 g, 8,6 mmol) en THF (tetrahidrofurano) (30 mL) se añadió DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) (13 mmol, 1,5 equiv) gota a gota a -70 °C. La reacción se agitó durante 1 h y luego se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (m/z) 244,1[M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(5-bromo-6-(((terc-butilsulfinilo)imino)metilo)piridina-2-ilo)acetamida (**1D**):

65 **[0168]** Se añadió sulfato de cobre (II) (2,8 g anhidro, 17,2 mmol) a una solución de N-(5-bromo-6-formilpiridina-2-ilo)acetamida (material bruto, se asume 8,6 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 9,4 mmol) en DCM (30 mL). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se lavó con DCM (3x20 mL). El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por columna flash (30% de EtOAc/Hexanos). MS (m/z)

346,1[M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(5-bromo-6-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etilo)piridina-2-ilo)acetamida (**1E**):

5 **[0169]** Se añadió bromuro de (3,5-difluorobencilo)magnesio (0,25 M en éter, 10 ml, 2,5 mmol) gota a gota a una solución de (S)-N-(5-bromo-6-(((terc-butilsulfinilo)imino)metilo)piridina-2-ilo)acetamida (**1D**, 0,47 g, 1,36 mmol) en DCM (5 mL) a -78°C. La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto contenía una mezcla de diastereómeros que se usaron en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (m/z) 474,1[M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de hidrocloreto de N-(6-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-bromopiridina-2-ilo)acetamida (**1F**):

15 **[0170]** (S)-N-(5-Bromo-6-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etilo)piridina-2-ilo)acetamida (**1E**, material bruto de la última etapa) se trató con una mezcla de 2 ml de HCl 1,25 M en MeOH (metanol)/1 ml de HCl 4 M en dioxano durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío. El material bruto se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 369,9[M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(1-(6-amino-3-bromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (**1G**):

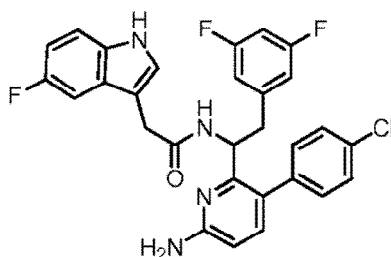
20 **[0171]** Se añadió HATU (741 mg, 1,95 mmol) a una solución de ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acético (251 mg, 1,3 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 6,5 mmol) en DMF (dimetilformamida) (5 mL). Después de 10 minutos, clorhidrato de N-(6-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-bromopiridina-2-ilo)acetamida (**1F**, 480 mg, 1,3 mmol) en 2 mL de DMF fue agregado. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de DMF se filtró y purificó por HPLC RP usando una columna C<sub>18</sub> y un gradiente de B al 85% de B al 20% durante 25 minutos (A = TFA/H<sub>2</sub>O al 0,1%, B = 0, TFA al 1%/acetonitrilo) para proporcionar la producto deseado (el grupo acetilo se eliminó durante la purificación de fase inversa). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,16(S), 1H), 6,89 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,64 - 6,46 (m, 4 H), 5,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,01-2,90 (m, 2H). MS (m/z) 502,5[M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(6-amino-2-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamido)etilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**1H**) y (R)-5-(6-amino-2-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamido)etilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**2**):

35 **[0172]** Una suspensión de N-(1-(6-amino-3-bromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (**1G**, 30 mg, 0,06 mmol), carbonato de potasio (0,06 mL, 2M en agua), ácido (3-carbamoilo-4-fluorofenilo) borónico (13 mg, 0,072 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (1,0 mg, 0,0009 mmol) en DME (dimetilo éter) (1,0 mL) se desgasificó durante 30 minutos. La mezcla se sometió a calentamiento por microondas a 120°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar una mezcla de enantiómeros. MS (m/z) 562,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,52 - 6,40 (m, 2H), 6,22 - 6,05 (m, 3H), 5,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1 H). La mezcla de enantiómeros se separó por cromatografía quiral (Chiralcel AZ-H, Heptano: IPA 70:30) para dar (S)-5-(6-amino-2-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamido)etilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**1H**, pico de elución lenta) y (R)-5-(6-amino-2-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamido)etilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**2**, pico de elución rápida).

50 Ejemplo 3.

**[0174]**



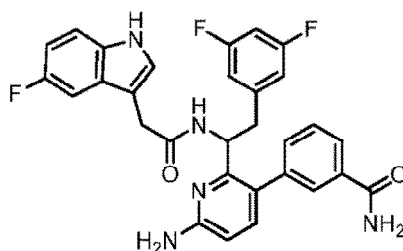
**3**

Síntesis de N-(1-(6-amino-3-(4-clorofenilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (3):

[0175] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 utilizando 1G y ácido 4-clorofenilo borónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31-7,23 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,27 (dd, J = 16,5, 8,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,00 (dd, J = 13,6, 9,3 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,7, 7,5 Hz, 1H). MS (m/z) 535,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 4.

[0176]



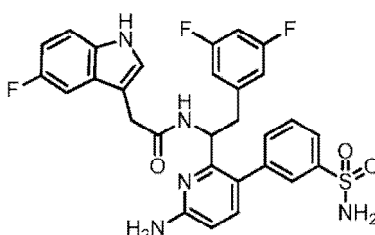
4

Síntesis de 3-(6-amino-2-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamido)etilo)piridina-3-ilo)benzamida (4):

[0177] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 utilizando 1G y 3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) benzamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06-7,95 (m, 4H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 3H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,39 (m, 2H), 6,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,88 (dd, J = 13,6, 9,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 13,7, 7,5 Hz, 1H). MS (m/z) 535,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 5.

[0178]



5

Síntesis de N-(1-(6-amino-3-(3-sulfamoilfenilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (5):

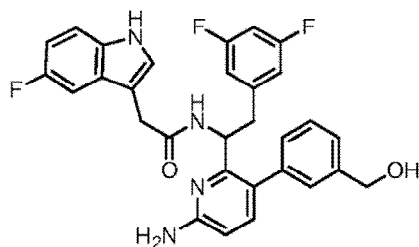
[0179] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 utilizando 1G y ácido (3-sulfamoilfenilo)borónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,92 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,20 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 2H). MS (m/z) 580,0[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 6

[0180]

5

10



6

15

Síntesis de N-(1-(6-amino-3-(3-(hidroximetilo)fenilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (6):

20

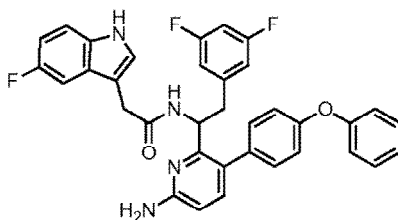
**[0181]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 utilizando **1G** y ácido (3-(hidroximetilo)fenilo)borónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,38-7,16 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,17 (m, 2H), 5,35 -5,24 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H). MS (m/z) 531,2[M+H]<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 7.

**[0182]**

30



7

40

Síntesis de N-(1-(6-amino-3-(4-fenoxifenilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (7):

45

**[0183]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 utilizando 1G y ácido (4-fenoxifenilo)borónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,01 (m, 5 H), 6,82 (t, J = 9,1 Hz, 4 H), 6,56 (d, J = 8,9 H, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,19 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H). MS (m/z) 592,8 [M+H]<sup>+</sup>.

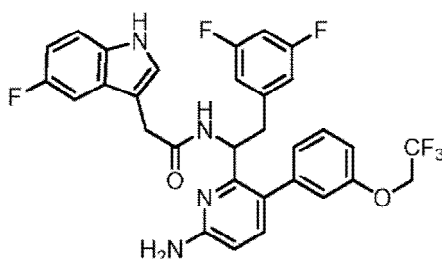
50

Ejemplo 8.

**[0184]**

55

60



65

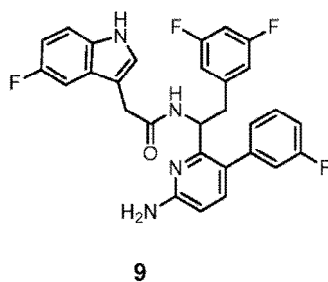
8

Síntesis de N-(1-(6-amino-3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (**8**):

**[0185]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1H** del Ejemplo 1 utilizando **1G** y ácido (3-(2,2,2-trifluoroetilo)fenilo)borónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,7, 4,6 Hz, 2H), 7,26-7,11 (m, 2H), 7,11- 6,95 (m, 4 H), 6,87 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,79 -4,61 (m, 2H), 2,91 (m, 2H). MS (m/z) 599,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 9.

**[0186]**

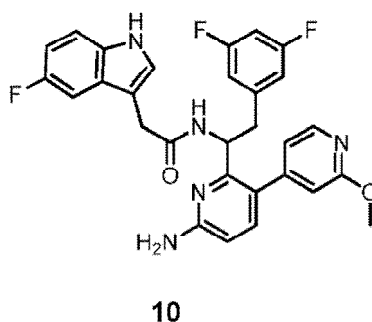


Síntesis de N-(1-(6-amino-3-(3-fluorofenilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (**9**):

**[0187]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1H** del Ejemplo 1 que utiliza **1G** y ácido (3-fluorofenilo)borónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,63-7,32 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 22,4, 9,7 Hz, 3H), 6,98 - 6,81 (m, 4 H), 6,47 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 5,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,98 -2,82 (m, 2 H). MS (m/z) 519,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 10.

**[0188]**

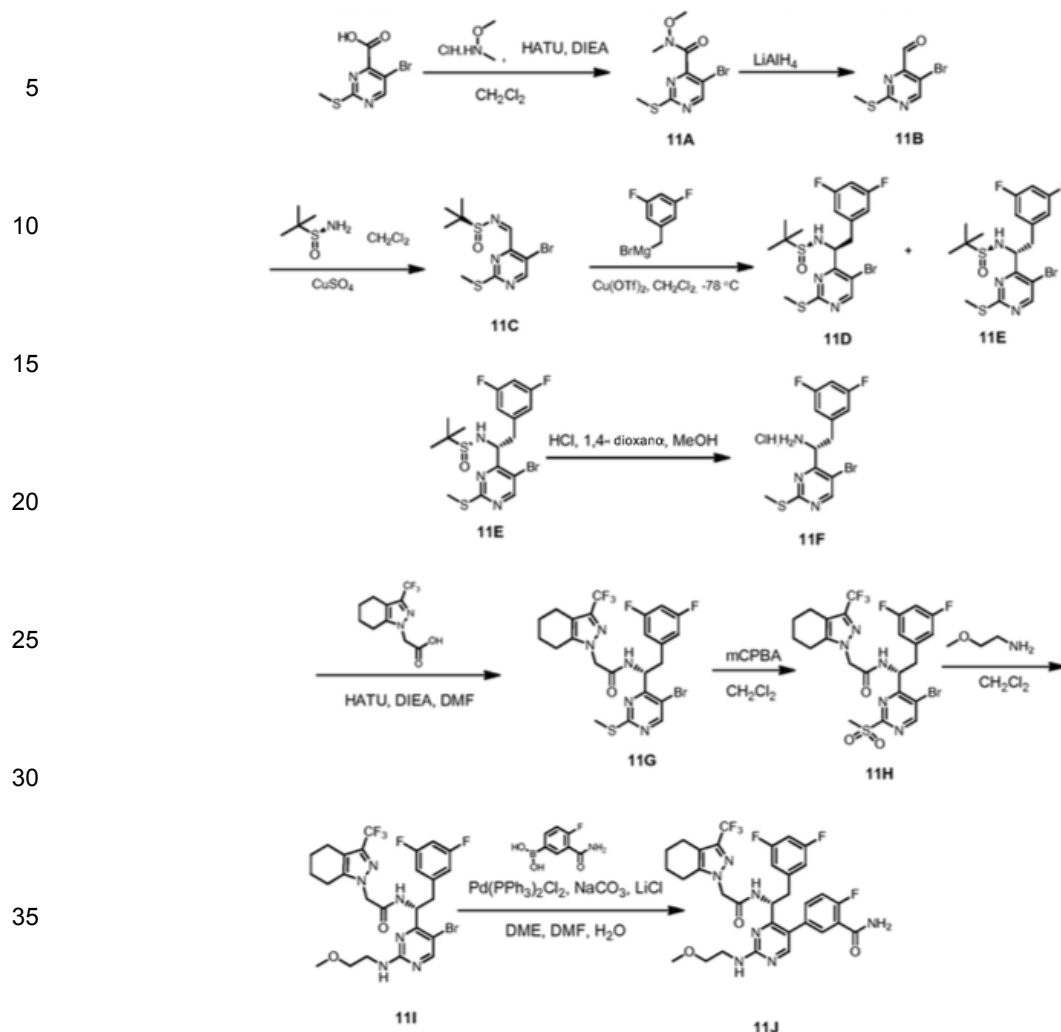


Síntesis de N-(1-(6-amino-2'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)acetamida (**10**):

**[0189]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método prescrito para la síntesis del compuesto **1H** del Ejemplo 1 utilizando **1G** y ácido (2-metoxipiridina-4-ilo)borónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,89 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,9, 4,3 Hz, 2H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,88-6,80 (m, 3H), 6,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,45 - 6,38 (m, 5 H), 5,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 2 H), 2,89 (m, 2 H). MS (m/z) 532,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 11.

**[0190]**



Síntesis de 5-bromo-N-metoxi-N-metilo-2-(metiltio)pirimidina-4-carboxamida (**11A**):

**[0191]** El compuesto del título (11A) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1B** del Ejemplo 1 utilizando ácido 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-carboxílico. MS (m/z) 292,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-carbaldehído (**11B**):

**[0192]** Se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metilo-2-(metiltio)pirimidina-4-carboxamida (11A, 8,2 g, 28 mmol) en THF (120 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,06 G, 28 mmol) y THF (120 mL) a -78°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos después del final de la adición. Se añadieron sucesivamente H<sub>2</sub>O (1,06 mL), solución acuosa de NaOH al 15% (1,06 mL) y H<sub>2</sub>O (3,18 mL) a la mezcla a 0°C muy lentamente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto. MS (m/z): 233,14, [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-((5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**11C**):

**[0193]** El compuesto del título (11C) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1D** del Ejemplo 1 utilizando 11B. MS (m/z) 337,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-((R)-1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**11E**):

**[0194]** A una solución de (S)-N-((5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (11C, 2,97 g, 8,8 mmol) en el THF (18 mL) enfriado a -78°C se añadió gota a gota bromuro de 3,5-difluorobencilmagnesio (53 mL, 0,25 M en éter, 13,3 mmol). Después de agitarse a -78°C durante 10 minutos, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (solución acuosa saturada) (10 mL) a la reacción y se calentó a temperatura ambiente. Se extrajo con EtOAc y la capa

orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s). Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por columna flash para dar el compuesto del título (**11E**) y (S)-N-((S)-1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**11D**). MS (m/z) 465,87 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Síntesis de hidrocloreto de (R)-1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo) etanamina (**11F**):

**[0195]** Compuesto del título (**11F**) fue preparado según el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 utilizando **11E**. MS (m/z) 361,66 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de ((R)-N-(1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(trifluorometilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**11G**):

**[0196]** Se disolvieron ácido 2-(3-(trifluorometilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acético (124 mg, 0,5 mmol) y **11F** (200 mg, 0,5 mmol) en 3 mL de DMF y enfriado a 0°C. A esto se añadieron N,N-diisopropiletilamina (435 ml, 2,5 mmol) y HATU (228 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, y luego se repartió entre EtOAc y solución acuosa de LiCl al 5%. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se le añadieron hexanos. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título **11G**. MS (m/z) 592,25 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de (R)-N-(1-(5-bromo-2-(metilsulfonilo)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(trifluorometilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**11H**):

**[0197]** Se cargó el compuesto 11G (198 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (2mL) a 0°C. Se añadió poco a poco mCPBA (ácido metacloroperóxido) (185 mg, 0,8 mmol, contenido 77 por ciento, 2,5 eq.). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas y luego se añadió agua. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y se concentró para proporcionar el producto del título. MS (m/z) 622,98 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Síntesis de (R)-N-(1-(5-bromo-2-((2-metoxietilo)amino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(trifluorometilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**11I**):

**[0198]** Se añadió 2-metoxietilamina (0,086 ml, 1 mmol) a temperatura ambiente a una solución del compuesto **11H** (62 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (5 mL). La agitación se continuó a 45°C durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un eluyente de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título. MS (m/z) 618,00 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Síntesis de (R)-5-(4-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2-(3-(trifluorometilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)etilo)-2-((2-metoxietilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**11J**):

**[0199]** En un tubo de microondas se cargaron con Compuesto **11I** (29 mg, 0,1 mmol), ácido (3-carbamilo-4-fluorofenilo)borónico (27 mg, 0,15 mmol), LiCl (13 mg, 0,3 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 mg, 0,2 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 mg, 0,005 mmol). A la mezcla se añadieron 2ml de DME/DMF/H<sub>2</sub>O (4/1/1). La mezcla se calentó hasta 150°C durante 30 min en un sintetizador de microondas. Después de enfriar y filtrar a través de un filtro de jeringa, se purificó en HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,24 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,85 - 3,56 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,01 (ddd, J = 29,2, 13,3, 7,4 Hz, 2H), 2,63 -2,34 (m, 4H), 1,88 - 1,60 (m, 4H).MS (m/z) 676,46 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 12.

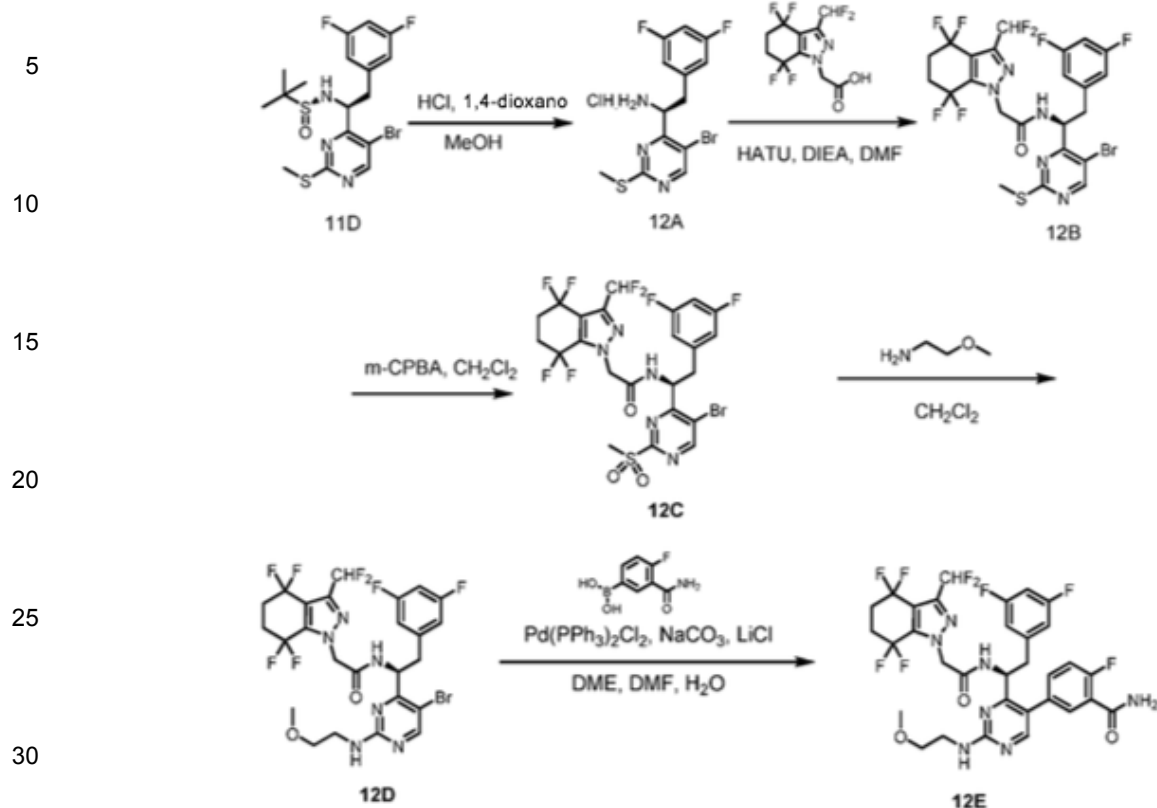
**[0200]**

55

60

65





Síntesis de hidrocloreto de (S)-1-(5-bromo-2-(metilitio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etanamina (**12A**):

**[0201]** Compuesto del título (12A) fue preparado según el método presentado para la síntesis del compuesto **1F** del Ejemplo 1 utilizando **11D**. MS (m/z) 362,13 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-(metilitio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**12B**):

**[0202]** El compuesto del título (**12B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11G** del Ejemplo 11 utilizando ácido 2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acético y **12A**. MS (m/z) 644,22 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-((2-metoxietilo)amino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**12C**):

**[0203]** El compuesto del título (**12C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 11H del Ejemplo 11 utilizando **12B**. MS (m/z) 677,97 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-((2-metoxietilo)amino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**12D**):

**[0204]** El compuesto del título (**12D**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11I** del Ejemplo 11 utilizando **12C**. MS (m/z) 671,34 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((2-metoxietilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**12E**):

**[0205]** El compuesto del título (**12E**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11J** del Ejemplo 11 utilizando **12D**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,47-7,29 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 6,97- 6,61 (m, 2H), 6,44 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,22 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,89 - 3,51 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,02 (ddd, J = 20,2, 13,2, 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,28 (m, 4 H). MS (m/z) 730,24 [M+H]<sup>+</sup>.

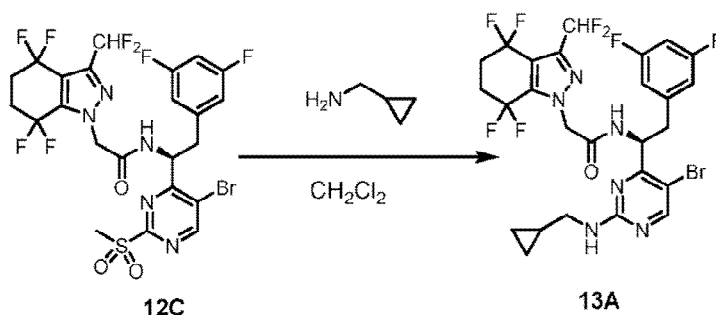
## Ejemplo 13.

## [0206]

5

10

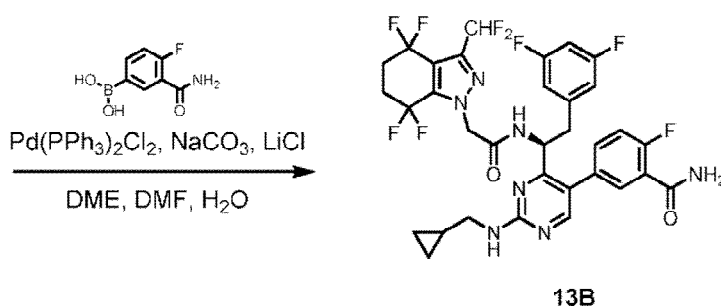
15



20

25

30



Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-((ciclopropilmetilo)amino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**13A**):

35

[0207] El compuesto del título (**13A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 11I del Ejemplo 11 utilizando ciclopropilmetanamina y **12C**. MS (m/z) 668,95 [M+H]<sup>+</sup>.

40

Síntesis de (S)-5-(2-((ciclopropilmetilo)amino)-4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**13B**):

45

[0208] El compuesto del título (**13B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11J** del Ejemplo 11 utilizando **13A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,24-7,02 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 6,65 - 6,24 (m, 2H), 6,13 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,83 - 4,62 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,71 (ddd, J = 20,2, 13,3, 7,4 Hz, 2H), 2,37-2,06 (m, 4 H), 0,88 (m, 1H), 0,47-0,16 (m, 2H), 0,02 (q, J = 5,1 Hz, 2 H). MS (m/z) 726,30 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14.

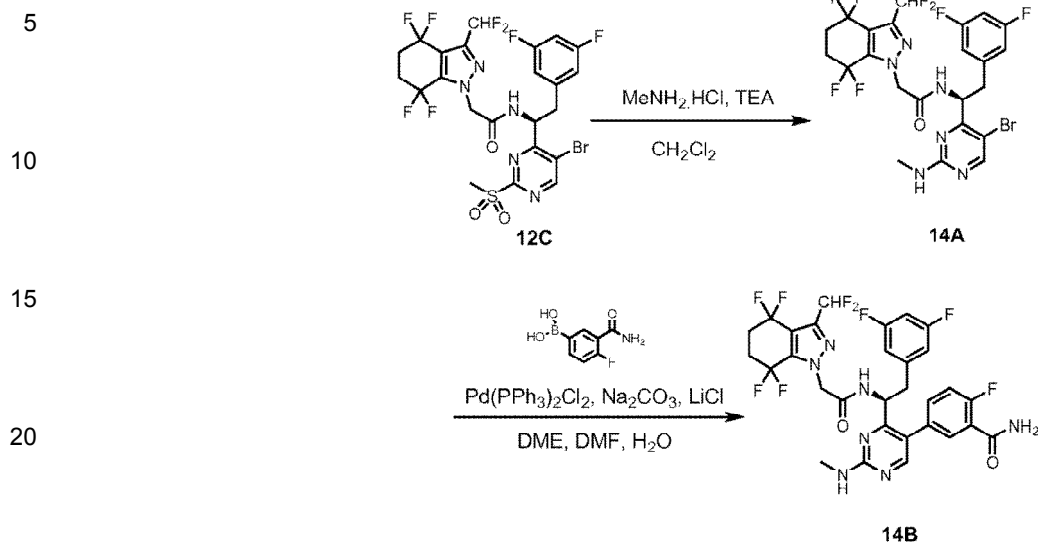
50

## [0209]

55

60

65



Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-(metilamino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**14A**):

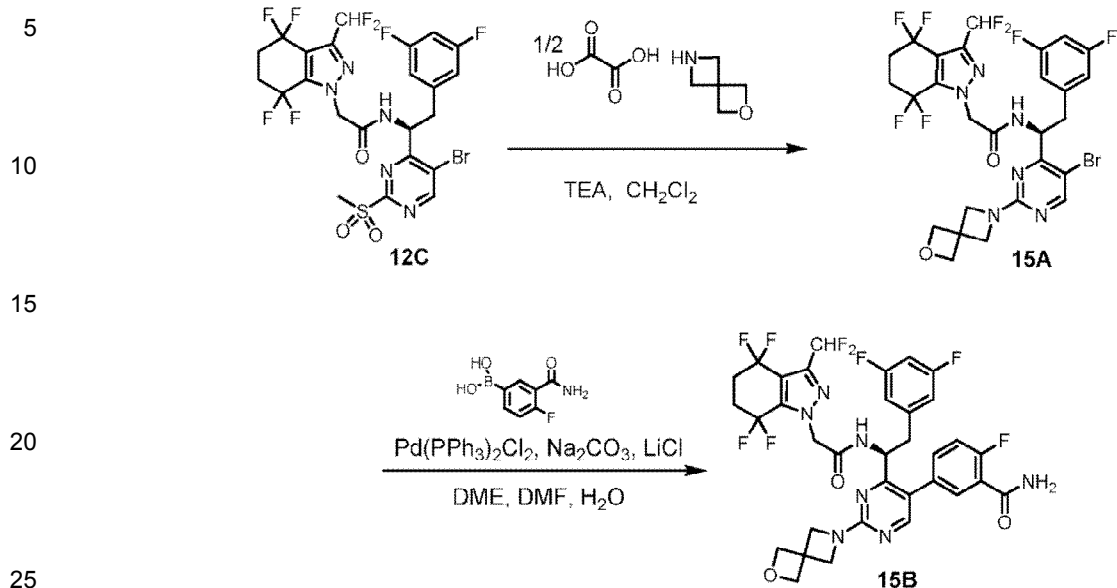
**[0210]** A la mezcla del compuesto **12C** (68 mg, 0,1 mmol) y clorhidrato de metilamina (34 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió trietilamina (697  $\mu$ l, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó en HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el producto del título. MS (m/z) 627,24 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(metilamino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**14B**):

**[0211]** El compuesto del título (**14B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11J** del Ejemplo 11 utilizando **14A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,44 (m), 7,37 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,46 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,23 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,17-2,89 (m, 5H), 2,65-2,29 (m, 4H). EM (m/z) 686,26 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15.

#### **[0212]**



Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**15A**):

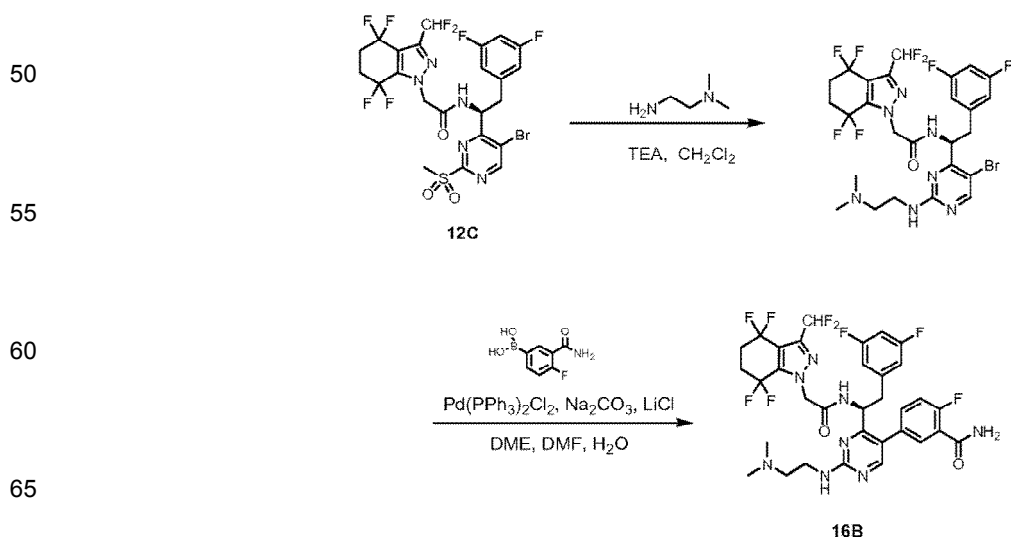
[0213] El compuesto del título (**15A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **14A** del Ejemplo 14 utilizando hemioxalato de **12C** y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano. MS (m/z) 695,04 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**15B**):

[0214] El compuesto del título (**15B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 11J del Ejemplo 11 utilizando 15A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 7,03-6,63 (m, 2H), 6,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,23 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,88 (s, 4 H), 4,39 (q, J = 9.9 Hz, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,50 (m, 4H). MS (m/z) 754,24 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16.

[0215]



Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**16A**):

5 **[0216]** El compuesto del título (**16A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **14A** del Ejemplo 14 utilizando **12C** y N,N-dimetiletano-1,2-diamina. MS (m/z) 686,00 [M+H]<sup>+</sup>.

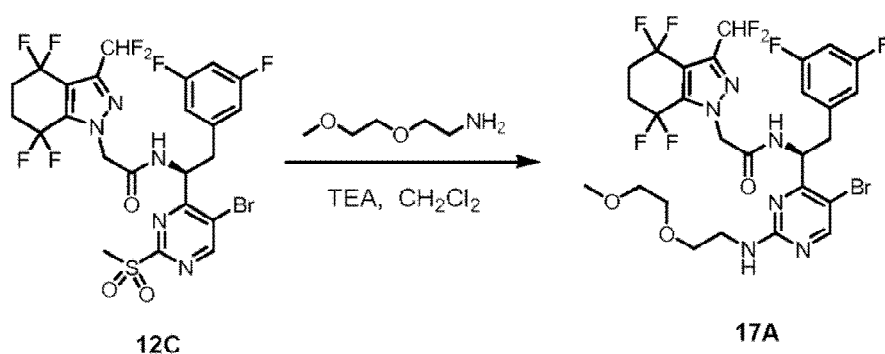
Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**16B**):

10 **[0217]** El compuesto del título (**16B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11J** del Ejemplo 11 utilizando **16A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, -CD<sub>3</sub>OD) δ 8,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 10,8, 8,4 Hz, 1H), 6,98-6,63 (m, 2H), 6,42 (m, 2H), 5,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,02 (q, J = 16,8 Hz, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,45 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,15 -2,93 (m, 8H), 2,52 (m, 4H). MS (m/z) 743.60 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 17.

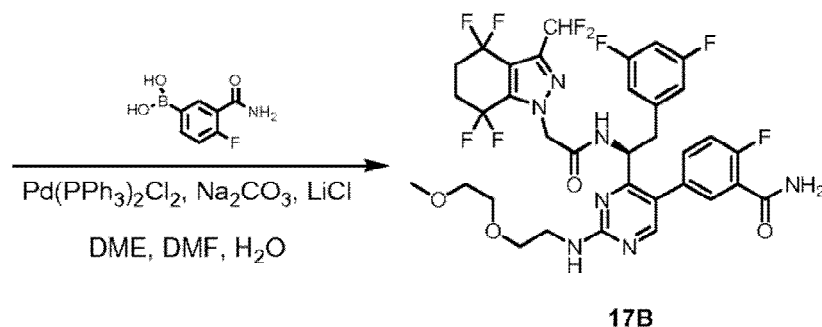
**[0218]**

20



35

40



45

Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-((2-(2-metoxietoxi)etilo)amino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**17A**):

50

**[0219]** El compuesto del título (**17A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **14A** del Ejemplo 14 utilizando **12C** y 2-(2-(2-metoxietoxi)etilo)etanamina. MS (m/z) 716,15 [M+H]<sup>+</sup>.

55 Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((2-(2-metoxietoxi)etilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**17B**):

60 **[0220]** El compuesto del título (**17B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11J** del Ejemplo 11 que utiliza **17A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52-7,31 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 7,01- 6,56 (m, 2H), 6,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,23 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,84 - 3,63 (m, 6 H), 3,57 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,17-2,90 (m, 2H), 2,65 -2,39 (m, 4 H). MS (m/z) 774,58 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 18.

65

**[0221]**

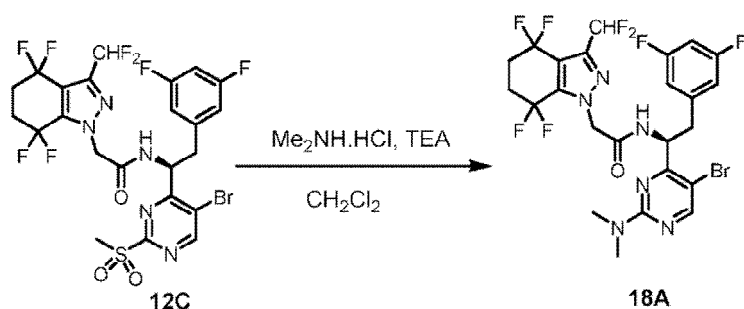
5

10

15

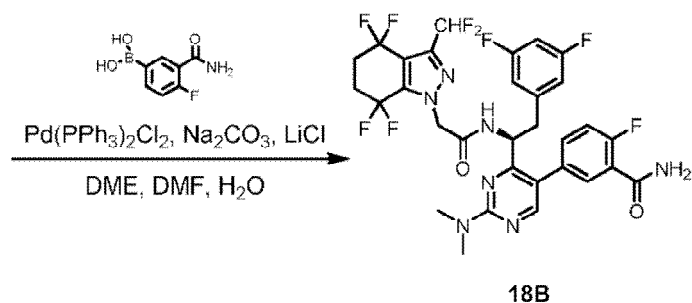
20

25



20

25



30

Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**18A**):

35

**[0222]** El compuesto del título (**18A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **14A** del Ejemplo 14 utilizando **12C** y clorhidrato de dimetilamina. MS (m/z) 643,09 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**18B**):

40

**[0223]** El compuesto del título (**18B**) se preparó de acuerdo con el método presente para la síntesis del compuesto **11J** del Ejemplo 11 utilizando **18A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51-7,29 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 7,03-6,55 (m, 2H), 6,43 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,25 (dd, J = 14,1, 6,5 Hz, 1H), 5,12-4,97 (m, 2H), 3,28 (s, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,66-2,31 (m, 4 H). MS (m/z) 700,56 [M+H]<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 19.

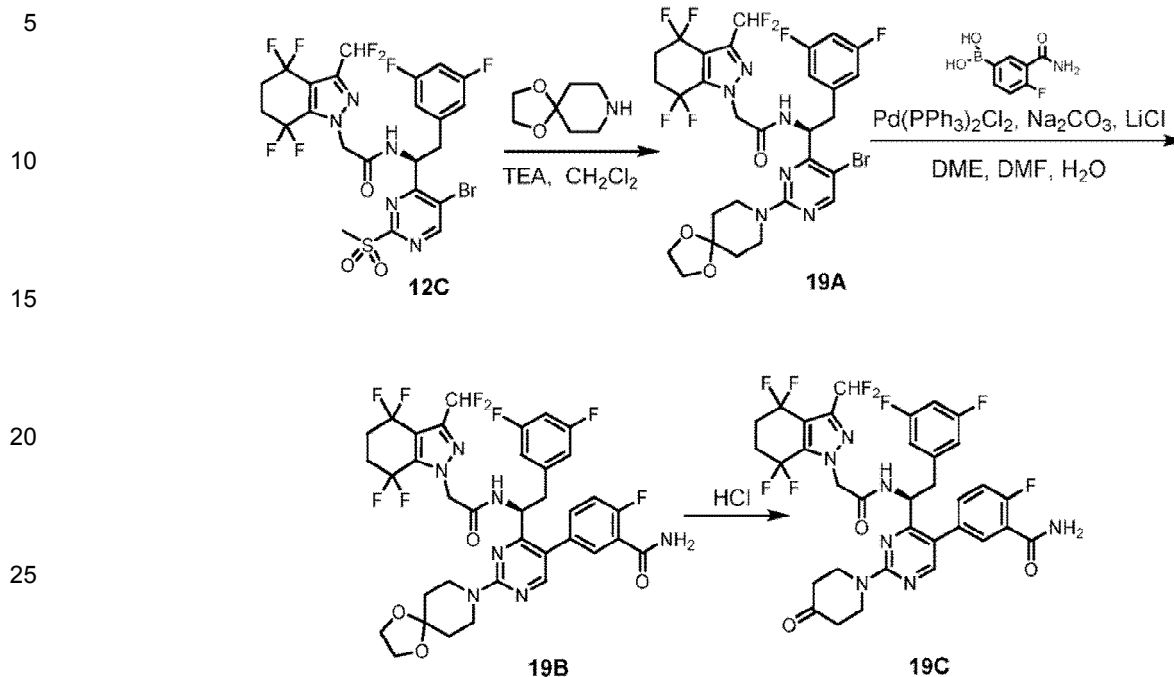
50

55

60

65

**[0224]**



Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**19A**):

[0225] El compuesto del título (**19A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **14A** del Ejemplo 14 utilizando **12C** y 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano. MS (m/z) 740,04 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**19B**)

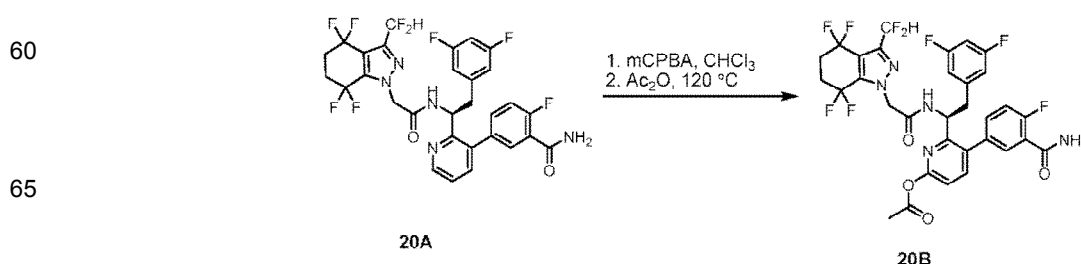
[0226] El compuesto del título (**19B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11J** del Ejemplo 11 utilizando **19A**. MS (m/z) 798,63 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(4-oxopiperidina-1-ilo)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**19C**):

[0227] Se disolvió el compuesto **19B** (40 mg, 0,05 mmol) en 2 mL de THF y se le añadió 1 mL de 6N HCl. Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 7,11 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,78 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,11-4,89 (m, 2H), 4,22 - 3,98 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,54 (m, 8H). MS (m/z) 754,11 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 20.

[0228]



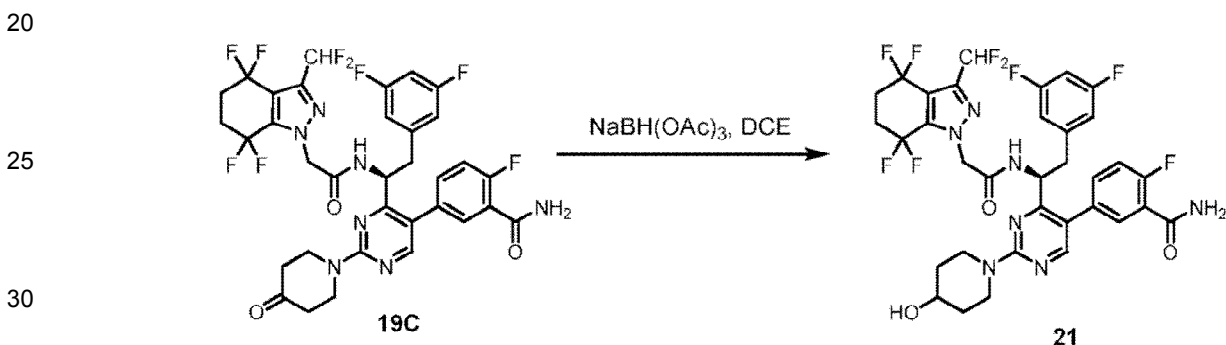
Síntesis de acetato de (S)-5-(3-carbamoilo-4-fluorofenilo)-6-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-2-ilo (**20B**):

5 **[0229]** A una solución de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (50 mg, 0,076 mmol) en cloroformo (1 mL) se añadió mCPBA (27,6 mg, 0,16 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (m/z) 672,4 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **[0230]** El material bruto de la última etapa se disolvió en anhídrido acético (2mL) y se calentó durante la noche en un tubo de sellado. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar acetato de (S)-5-(3-carbamoilo-4-fluorofenilo)-6-(1-(2-(3-(di-fluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-2-ilo. MS (m/z) 714,13 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 21.

**[0231]**



Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**21A**):

40 **[0232]** A una solución del compuesto **19C** (18 mg, 0,023 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,5 mL), se añadió ácido acético (13 ml, 0,23 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (9,7 mg, 0,046 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 3 horas, la mezcla se trató con EtOAc (10 mL) y agua (3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Este material se purificó en HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 6,97-6,61 (m, 3H), 6,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,13-4,96 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,01- 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,14 -2,82 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,08 - 1,84 (m, 2H), 1,68 - 1,37 (m, 2H); MS (m/z) 756,22 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 22.

50 **[0233]**

55

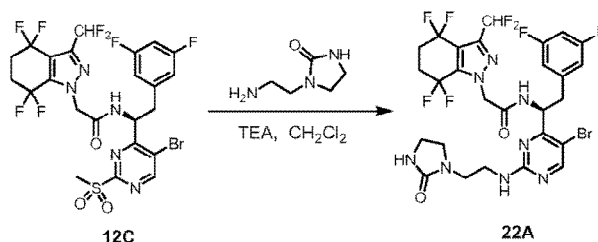
60

65



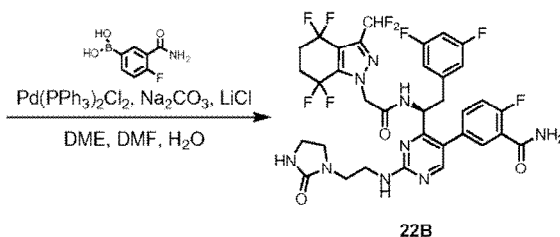
5

10



15

20



25

Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-((2-(2-oxoimidazolidina-1-ilo)etilo)amino)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamida (**22A**):

30

**[0234]** El compuesto del título (**22A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **14A** del Ejemplo 14 utilizando **12C** y 1-(2-aminoetilo)imidazolidina-2-ona. MS (m/z) 725,15 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((2-(2-oxoimidazolidina-1-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**22B**):

40

**[0235]** El compuesto del título (**22B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11J** del Ejemplo 11 utilizando **22A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47-7,29 (m, 2H), 7,27-7,14 (m, 1H), 6,96-6,59 (m, 2H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,26 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,82-3,49 (m, 6 H), 3,40 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 2 H), 2,51 (m, 4H). MS (m/z) 784,22 [M+H]<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 23.

50

**[0236]**

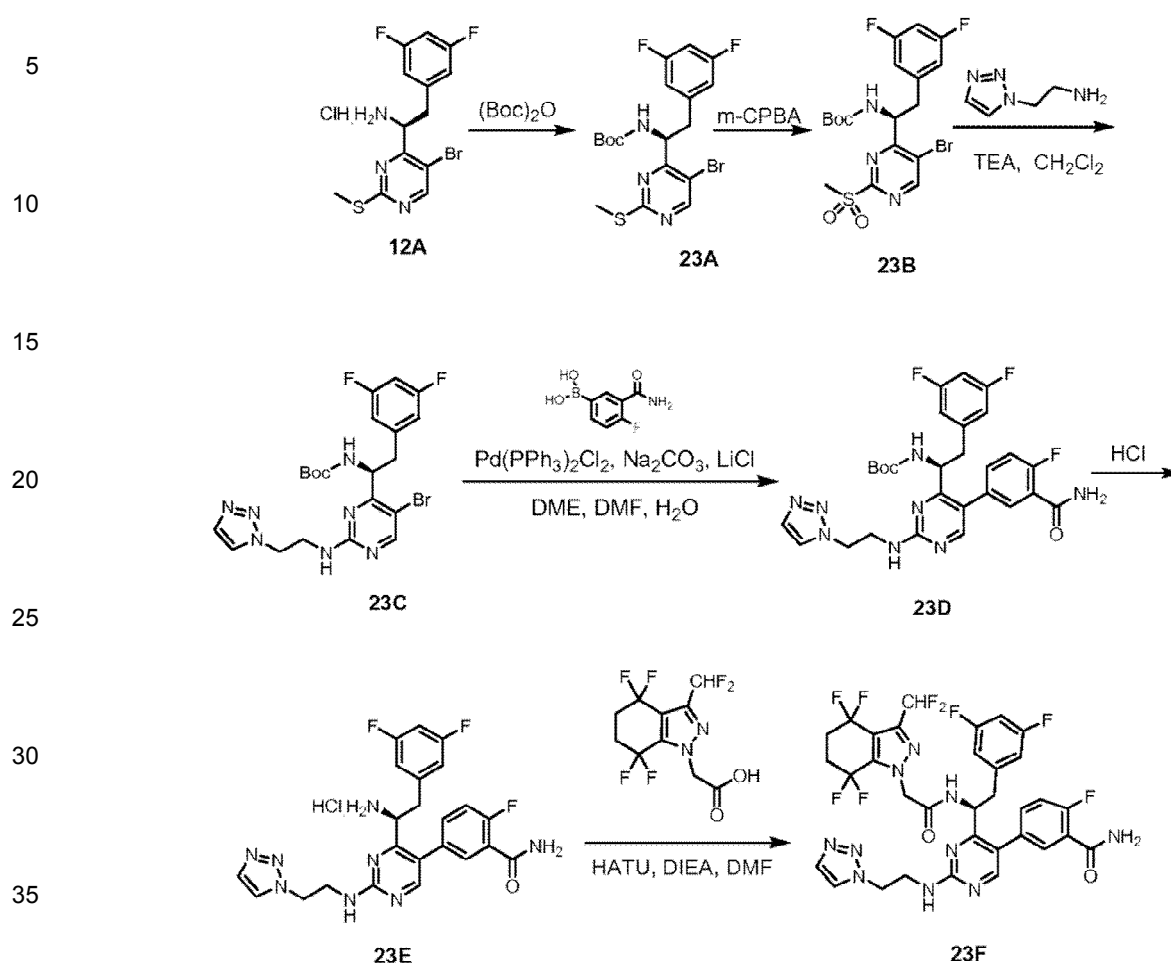
55

60

65

70

75



40 Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo) carbamato (**23A**):

[0237] Al compuesto **12A** (310 mg, 0,78 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió trietilamina (0,22 ml, 1,56 mmol) y di-terc-butildicarbonato (170 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío.

45 [0238] El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un eluyente de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título. MS (m/z) 459,86 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-bromo-2-(metilsulfonilo)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo) carbamato (**23B**):

[0239] El título el compuesto (**23B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11H** del Ejemplo 11 utilizando 23A. MS (m/z) 394,03 [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

55 Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(2-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)etilo)amino)-5-bromopirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo) carbamato (**23C**):

[0240] El compuesto del título (**23C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **14A** del Ejemplo 14 utilizando **23B** y 2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)etanamina. MS (m/z) 545,97 [M+Na]<sup>+</sup>.

60 Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(2-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)etilo)amino)-5-(3-carbamoilo-4-fluorofenilo)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**23D**):

65 [0241] En un tubo de microondas se cargaron con el compuesto **23C** (52 mg, 0,1 mmol), ácido (3-carbamoilo-4-fluorofenilo)borónico (27 mg, 0,15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41mg, 0,3 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (5 mg). A la mezcla se añadieron 2ml de tolueno/2-propanol/H<sub>2</sub>O (3/1/1). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 min en un sintetizador de microondas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se concentró para

proporcionar el producto bruto usado para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z) 582,73 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de hidrocloreto de (S)-5-(2-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)etilo)amino)-4-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**23E**):

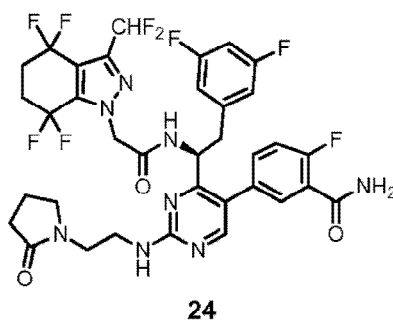
**[0242]** El compuesto **23D** se disolvió en 2mL de 4N HCl en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto del título. (m/z) 483,08 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)etilo)amino)-4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**23F**):

**[0243]** El compuesto del título (**23F**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11G** del Ejemplo 11 utilizando ácido 2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acético y **23E**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 6,97- 6,58 (m, 2H), 6,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,32-5,18 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,66-2,34 (m, 4 H). MS (m/z) 767,06 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 24.

**[0244]**

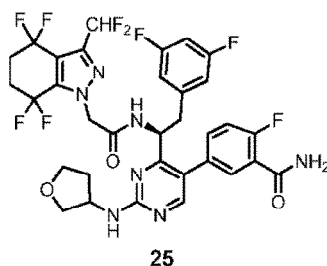


Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((2-(2-oxopirrolidina-1-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**24**):

**[0245]** El compuesto del título (**24**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **23F** del Ejemplo 23 comenzando con 1-(2-aminoetilo)pirrolidina-2-ona y **23B**. MS (m/z) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,50-7,27 (m, 2H), 7,24-7,11 (m, 1H), 6,97- 6,61 (m, 2H), 6,45 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,27 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,57 (m, 6 H), 3,18 -2,87 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,12 - 1,89 (m, 2H). 783,12 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 25.

**[0246]**



Síntesis de 5-(4-((S)-1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((tetrahidrofuran-3-ilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**25**):

**[0247]** El compuesto del título (**25**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **23F** del Ejemplo 23 comenzando con tetrahidrofurano-3-amina y **23B**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (d, J = 7,6

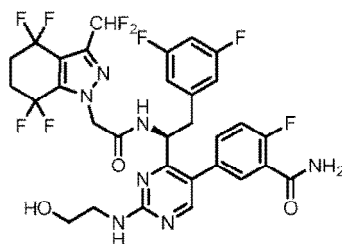
Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 1H), 6,95 - 6,63 (m, 2H), 6,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,51 (m, 4 H), 2,37 (m, 1H), 1,99 (m, 1 H). MS (m/z) 742,15 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 26.

[0248]

10

15



20

26

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((2-hidroxi-etilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (26):

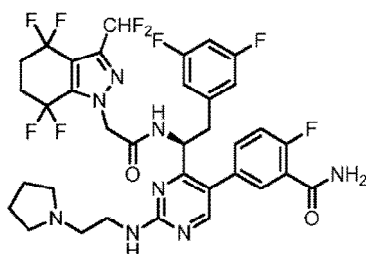
25 [0249] El compuesto del título (26) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 14B del Ejemplo 14 comenzando con 2-aminoetanol y 12C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,49-7,32 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 7,02 - 6,58 (m, 2H), 6,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,86- 3,58 (m, 4 H), 3,18 -2,85 (m, 2H), 2,66-2,23 (m, 4H). MS (m/z) 716,23 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 27.

[0250]

35

40



45

27

Síntesis de ((S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (27):

50 [0251] El compuesto del título (27) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 23F del ejemplo 23 comenzando con 2-(pirrolidina-1-ilo)etanamina y 23B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,23 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,95 - 6,48 (m, 2H), 6,35 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,95 (q, J = 16,7 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,70-2,28 (m, 4H), 2,13-1,89 (m, 4H). MS (m/z) 769,29 [M+H]<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 28.

[0252]

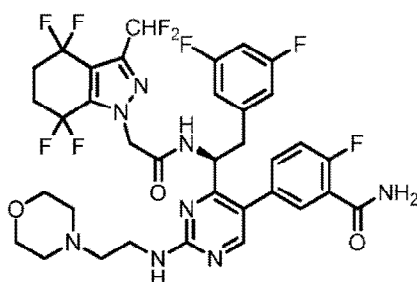
60

65

5

10

15



28

20

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((2-morfolinoetilo)amino)pirimidina-5-ilo)-2-fluorobenzamida (**28**):

25

**[0253]** El compuesto del título (**28**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 23F del Ejemplo 23, que se inicia con 2-morfolinoetanamina y **23B**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,59 (m, 2H), 6,43 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,23 (m, 1H), 5,02 (q, J = 16,6 Hz, 2H), 3,97 (m, 6 H), 3,70 - 3,39 (m, 6 H), 3,10 -2,93 (m, 2H), 2,66-2,38 (m, 4 H). MS (m/z) 785,29 [M+H]<sup>+</sup>.

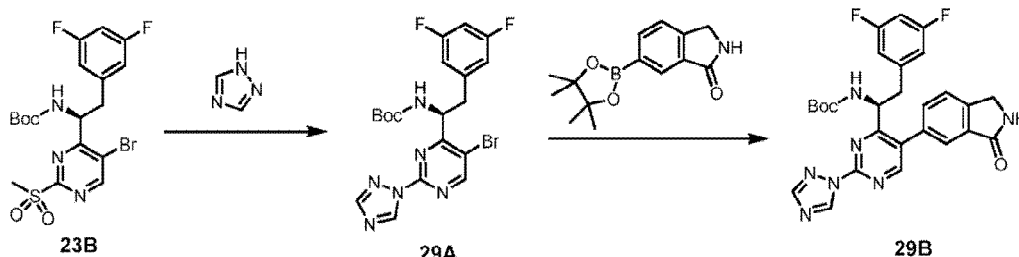
#### Ejemplo 29.

30

#### [0254]

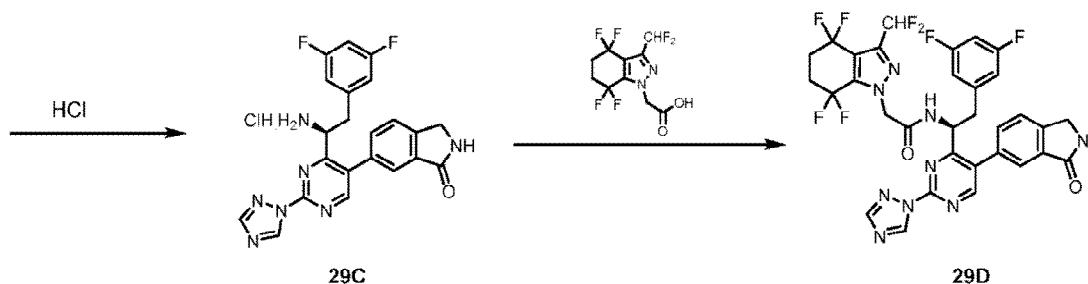
35

40



45

50



55

Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**29A**):

60

**[0255]** En un microondas el tubo se cargó con el compuesto **23B** (100 mg, 0,2 mmol), 1H-1,2,4-triazol (42 mg, 0,6 mmol), trietilamina (84 ml, 0,6 mmol) y DMF (0,6 mL). La mezcla se calentó a 120°C durante 15 min en un sintetizador de microondas. Después de enfriarse, se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de LiCl al 5%. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 481,21 [M+H]<sup>+</sup>.

65

Síntesis de (S)-terc-butilo (2-(3,5-difluorofenilo)-1-(5-(3-oxoisindolina-5-ilo)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)pirimidina-4-

ilo)etilo)carbamato (**29B**):

**[0256]** En un microondas el tubo se cargó con **29B** (50 mg, 0,1 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) isoindolina-1-ona (39 mg, 0,15 mmol), LiCl (13 mg, 0,3 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,3 mmol) y 3 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A la mezcla se añadieron 0,7 ml de 1,4-dioxano, 0,2 ml de metanol y 0,2 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se calentó a 160°C durante 20 min en un sintetizador de microondas. Después de enfriarse, se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 533,78 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de hidrocloreto de (S)-6-(4-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)pirimidina-5-ilo)isoindolina-1-ona (**29C**):

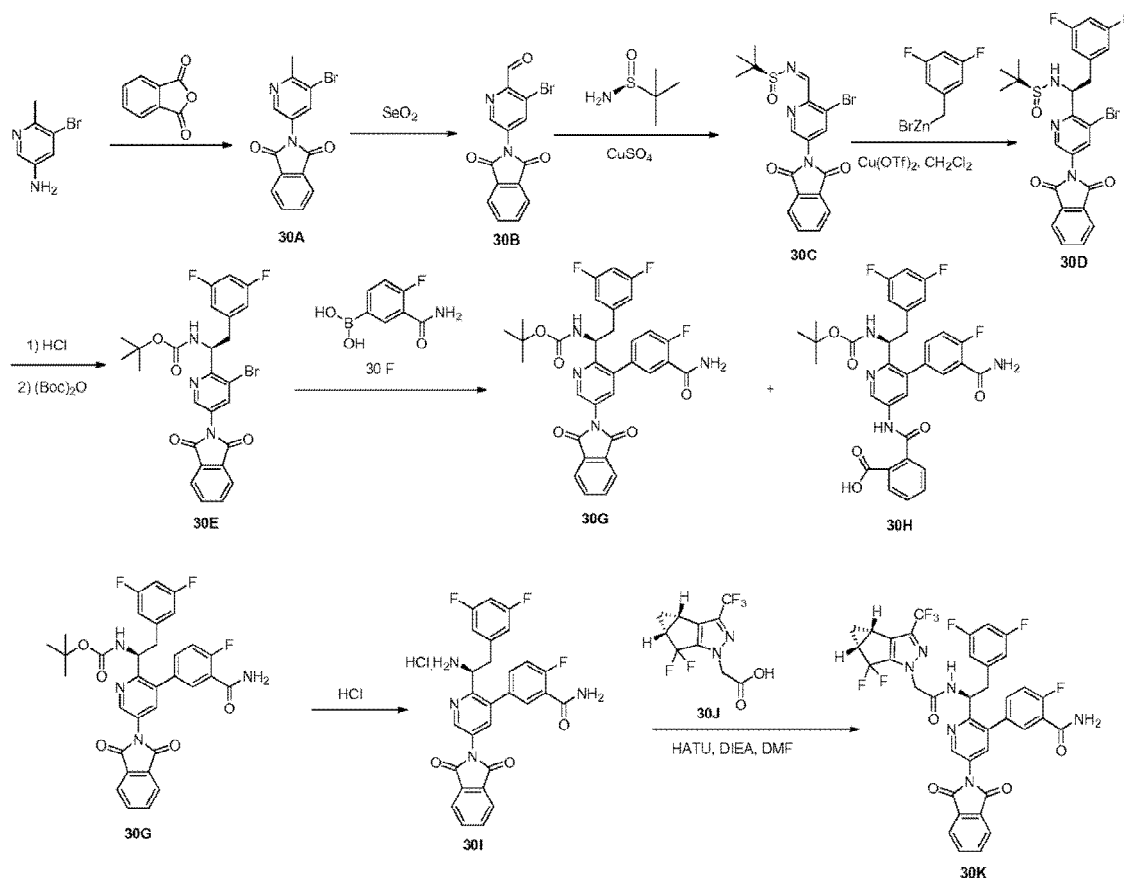
El compuesto del título (**29C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **23E** del Ejemplo 23 utilizando **29B**. MS (m/z) 434,11 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-ilo)-N-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(5-(3-oxoisoindolina-5-ilo)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)pirimidina-4-ilo)etilo)acetamida (**29D**)

**[0258]** El compuesto del título (**29D**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11G** del Ejemplo 11 utilizando **29C**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,59 (s, 1H), 9,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,66 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,93-6,54 (m, 2H), 6,38 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,55 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,20-2,91 (m, 2H), 2,47 (m, 4H). MS (m/z) 718,08 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 30.

**[0259]**



Síntesis de 2-(5-bromo-6-metilpiridina-3-ilo) isoindolina-1,3-diona (**30A**):

**[0260]** Una mezcla de anhídrido ftálico (3,7 g, 25 mmol), 5-bromo-6-metilpiridina-3-amina (3,9 g, 20,85 mmol) y acetato de sodio (1,5 g, 25 mmol) en ácido acético glacial (44 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua y se secó para

proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 318,91 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo) picolinaldehído (**30B**):

5 **[0261]** A 2-(5-bromo-6-metilpiridina-3-ilo)isindolina-1,3-diona (**30A**, 1,5 g, 4,73 mmol) y dióxido de selenio (682 mg, 6,15 mmol) se agregaron 14 mL de DME. La mezcla de reacción se calentó en un baño de calentamiento a 130°C durante 20 horas. La reacción se repitió en una escala idéntica 4x. Las mezclas de reacción combinadas se enfriaron y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar 6 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 8,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07-7,84 (m, 4H).

10 Síntesis de (S,Z)-N-((3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**30C**):

15 **[0262]** Se añadió sulfato de cobre (II) (anhidro, 5,8 g, 36,2 mmol) a una solución de 3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)picolinaldehído (**30B**, 6 g, 18 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,2 g, 18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc y cloruro de metileno para producir el compuesto del título. MS (m/z) 433,87 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**30D**):

25 **[0263]** A una solución de (S,Z)-N-((3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (30°C, 3,7 g, 8,5 mmol) y Cu(OTf)<sub>2</sub> (154 mg, 0,4 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) a 0°C se añadió bromuro de (3,5-difluorobencilo) zinc (0,5 M en THF, 25,5 ml, 12,8 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió cloruro de amonio (acuoso, 100 mL) a la reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2x100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró (relación de aproximadamente 1:3 de dos diastereómeros). El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un diastereómero individual. MS (m/z) 563,83 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-terc-butilo 1-(3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilcarbamato (**30E**):

35 **[0264]** (S)-N-((S)-1-(3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**30D**, 2,6 G, 4,6 mmol) se disolvió en 40 mL de metanol y se enfrió a 0°C. A esto se le añadió 4 N HCl/1,4-dioxano (4,6 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró para proporcionar el producto (S)-2-(6-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-bromopiridina-3-ilo)isindolina-1,3-diona hidrocioruro. A la mezcla de la sal de HCl anterior (~ 4,6 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1 g, 4,6 mmol) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió trietilamina (1,28 ml, 9,2 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. A continuación, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título. MS (m/z) 559,71 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Síntesis de (S)-terc-butilo 1-(3-(3-carbamoilo-4-fluorofenilo)-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilcarbamato (**30G**):

50 **[0265]** Se cargó un tubo de microondas con (S)-terc-butilo 1-(3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilcarbamato (**30E**, 50 mg, 0,09 mmol), ácido (3-carbamoilo-4-fluorofenilo)borónico (25 mg, 0,13 mmol) y PdCl<sub>2</sub>[P(Cy)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (3,3 mg, 0,004 mmol). A la mezcla se añadieron 1,8 mL de 1,4-dioxano y 0,3 mL de solución acuosa de bicarbonato sódico (1 M). El sistema se purgó con argón y luego se selló el tubo de microondas y la mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas a 150°C durante 15 minutos. El procedimiento anterior se repitió 2 veces más; se usó un total de 150 mg de Compuesto **30E**. Después de enfriarse, las reacciones combinadas se repartieron entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar **30H**, MS (m/z) 634,81 [M+H]<sup>+</sup> y el compuesto del título **30G**. MS (m/z) 616,82 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Síntesis de hidrocioruro de (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**30I**):

65 **[0266]** Se disolvió (S)-terc-butilo 1-(3-(3-carbamoilo-4-fluorofenilo)-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilcarbamato (**30G**, 29 mg, 0,047 mmol) en 0,5 mL de metanol y se enfrió a 0°C. A esto se le añadió 4 N HCl/1,4-dioxano (0,05 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró para proporcionar el producto del título. MS (m/z) 516,96 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**30K**):

5 **[0267]** Ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético (13 mg, 0,045 mmol), hidrocloreuro de (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**30I**, 25 mg, 0,045 mmol) y HATU (21 mg, 0,054 mmol) se disolvieron en 10 mL de DMF, se enfriaron a 0°C, luego se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (0,032 ml, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 5 minutos, y luego se repartió entre EtOAc y solución acuosa de LiCl al 5%. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada) y salmuera. Después de secarse sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (con 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,87 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,54-7,30 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,39 (m, 2H), 5,51-5,26 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,18-2,98 (m, 2H), 2,63-2,41 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,11 (m, 1H). MS (*m/z*) 781,03 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 31.

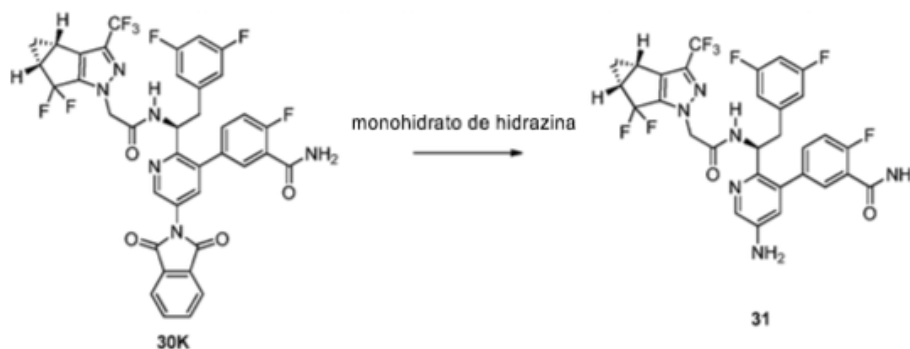
**[0268]**

20

25

30

35



Síntesis de 5-(5-amino-2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**31**)

40 **[0269]** Se disolvió el compuesto **30K** (13 mg, 0,017 mmol) en 1 mL de etanol; se añadieron 0,01 mL de monohidrato de hidrazina y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (con 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,07 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28-7,07 (m, 2H), 6,71 (t, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,09 (m, 1H). MS (*m/z*) 650,94 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 32.

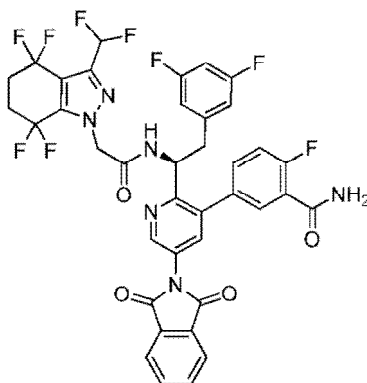
**[0270]**

50

55

60

65



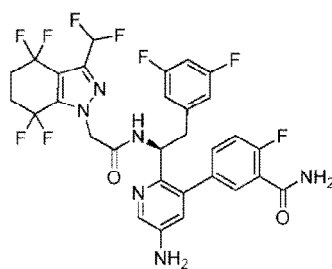


Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**32**):

**[0271]** El compuesto **32** se preparó de acuerdo con el método presentado en la etapa final para la síntesis del Ejemplo 30 sustituyendo ácido 2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acético para ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,87 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32-7,17 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,41 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,49 (m, 4 H) MS (*m/z*) 800,99 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 33.

**[0272]**



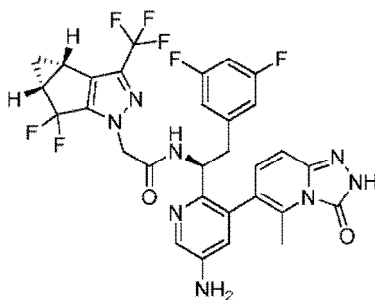
**33**

Síntesis de (S)-5-(5-amino-2-(1-(2-(3-(difluorometilo)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-3-ilo)-2-fluorobenzamida (**33**):

**[0273]** El compuesto **33** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 31, sustituyendo el compuesto **32** por el compuesto **30K**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,00 - 6,60 (m, 2H), 6,37 (m, 2H), 5,19-5,01 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,66-2,34 (m, 4H).MS (*m/z*) 671,01 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 34.

**[0274]**



**34**

Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-3-(5-metilo-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**34**):

**[0275]** El compuesto **34** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 30, sustituyendo 5-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3(2H)-ona para el ácido 3-carbamóilo-4-fluorofenilborónico, siguiendo luego el método presentado la síntesis del Ejemplo 31. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,14 (dd, 1H), 7,12 - 6,93 (m, 2H), 6,90-5,77 (m, 4H), 5,11-4,92 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,30 - 3,02 (m, 2H), 2,69 - 2,08 (m, 5H), 1,43 (m, 1H), 1,10 (m, 1H). MS (*m/z*) 660,97 [M+H]<sup>+</sup>

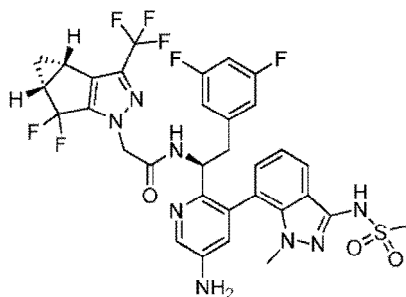
## Ejemplo 35.

## [0276]

5

10

15



35

20

Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-idazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**35**):

25

[0277] El compuesto **35** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 30, sustituyendo N-(1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo))-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida para el ácido 3-carbamoilo-4-fluorofenilborónico, siguiendo luego el método presentado la síntesis del Ejemplo 31.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,22 (d, 1H), 7,96-7,74 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 - 6,70 (m, 1H), 6,70 - 6,51 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,87-4,59 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,24 - 3,07 (m, 4H), 3,09 - 2,88 (m, 1H), 2,67-2,33 (m, 2H), 1,52-1,31 (m, 1H), 1,06 (m, 1H). MS ( $m/z$ ) 736,98  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

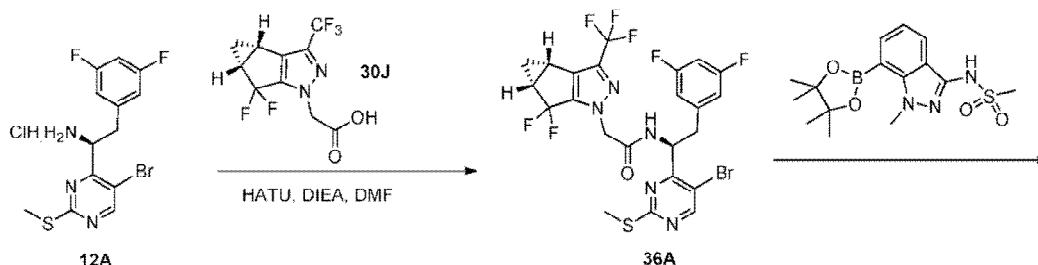
30

## Ejemplo 36.

## [0278]

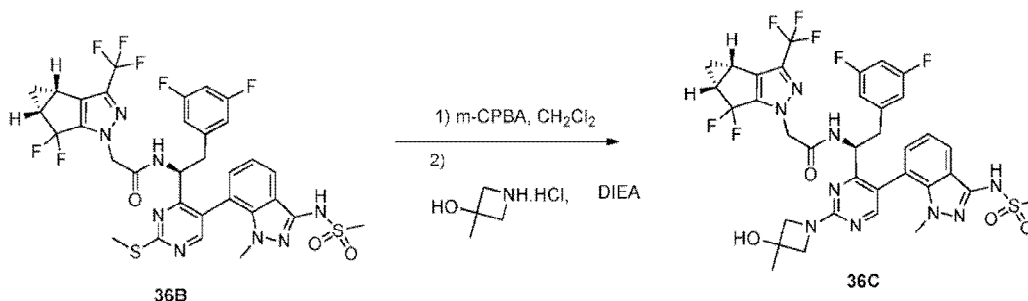
35

40



45

50



55

60

Síntesis de N-((S)-1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**36A**):

65

[0279] El compuesto **36A** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 30K, sustituyendo hidrocloreto de (S)-1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etanamina para el compuesto **30I**. MS ( $m/z$ ) 625,88  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-

c]pirazol-1-ilo)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenilo)-1-(5-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-2-(metiltio)piridina-4-ilo)etilo)acetamida (36B):

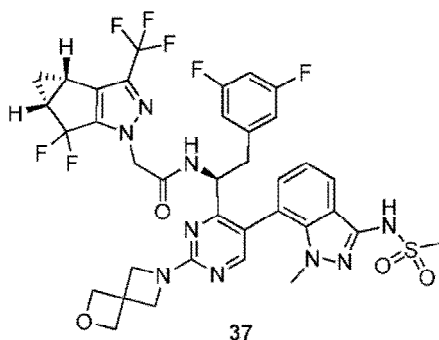
**[0280]** El compuesto **36B** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 30G, sustituyendo N-(1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo))-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida para el compuesto **30F**. MS (*m/z*) 768,86 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-ilo)-5-(1-metilo-3)-(metilsulfonamida)-1H-indazol-7-ilo)pirimidina-4-ilo)etilo)acetamida (**36C**):

**[0281]** Se disolvió el compuesto **36B** (30 mg, 0,039 mmol) en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le añadió m-CPBA (17,5 mg, 77%, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml, 0,017 mmol) y clorhidrato de 3-metilazetidina-3-ol (34 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (con 0,1% de TFA) para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,36-6,52 (m, 3H), 6,47-6,22 (m, 2H), 4,85 (m, 3H), 4,40 - 3,94 (m, 4 H), 3,75 -2,67 (m, 8 H), 2,51 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,51-1,23 (m, 1H), 1,18 - 0,88 (m, 1 H). MS (*m/z*): 808,01 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 37.

#### [0282]

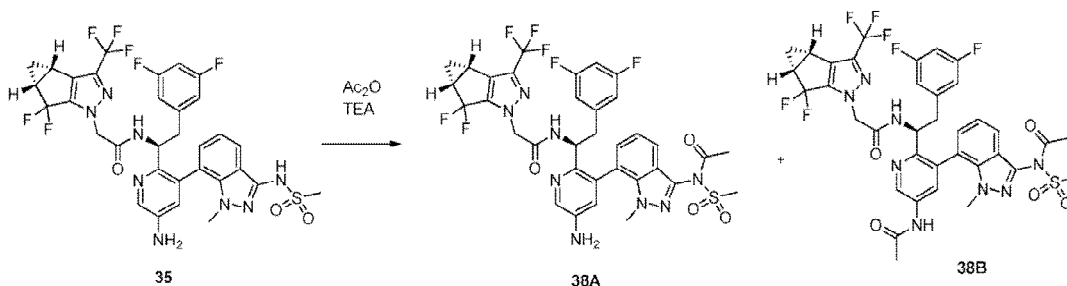


Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenilo)-1-(5-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-2-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptan-6-ilo)pirimidina-4-ilo)etilo)acetamida (**37**):

**[0283]** El compuesto **37** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 36, sustituyendo hemoxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano por hidrocloreto de 3-metilazetidina-3-ol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,55 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,45-7,00 (m, 1H), 6,86- 6,44 (m, 2H), 6,34 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,91 (d, 4H), 4,85 (m, 2H), 4,41 (m, 4H), 3,59 -2,72 (m, 8H), 2,49 (m, 2H), 1,61 - 0,97 (m, 2H). MS (*m/z*) 819,99 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 38.

#### [0284]



Síntesis de N-(7-(5-amino-2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-3-ilo)-1-metilo-1H-indazol-3-ilo)-N-(metilsulfonilo)acetamida (**38A**):

5  
 [0285] A una solución del compuesto **35** (20 mg, 0,027 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se añadió anhídrido acético (0,03 mL, 0,27 mmol), trietilamina (0,04 mL, 0,027 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La solución se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título **38A**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,42 - 6,21 (m, 2H), 4,85 - 4,52 (m, 3H), 3,50 (m, 6H), 3,12 (m, 1H), 3,00 - 2,80 (m, 1H), 2,59 - 2,31 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,04 (m, 1H). MS (*m/z*): 778,95 [M+H]<sup>+</sup> y 11 mg de Compuesto **38B**. MS (*m/z*) 820,83 [M+H]<sup>+</sup>.

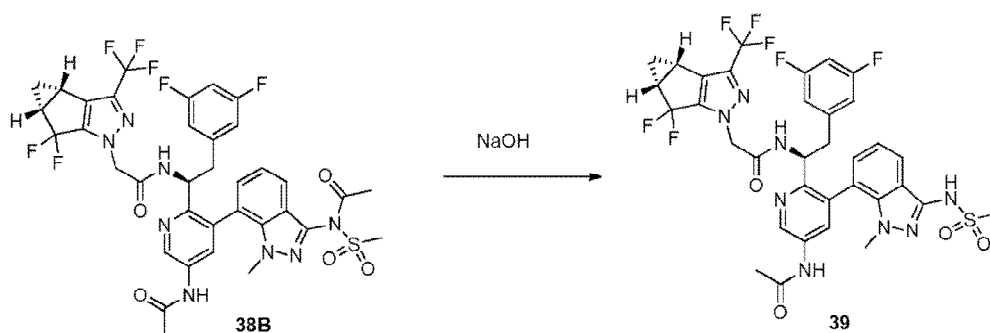
15 Ejemplo 39.

[0286]

20

25

30



Síntesis de N-((S)-1-(5-acetamido-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**39**):

35

40

[0287] A una solución del compuesto **38B** en etanol (2mL) se añadieron 0,5 mL de 15% de NaOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 9,07 - 8,85 (m, 1H), 8,04-7,89 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,55 - 6,41 (m, 1H), 6,45 - 6,00 (m, 2H), 4,85 (m, 3H), 3,45 - 2,69 (m, 8H), 2,64 - 2,31 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,40 (q, 1H), 1,07 (m, 1 H). MS (*m/z*) 779,97 [M+H]<sup>+</sup>.

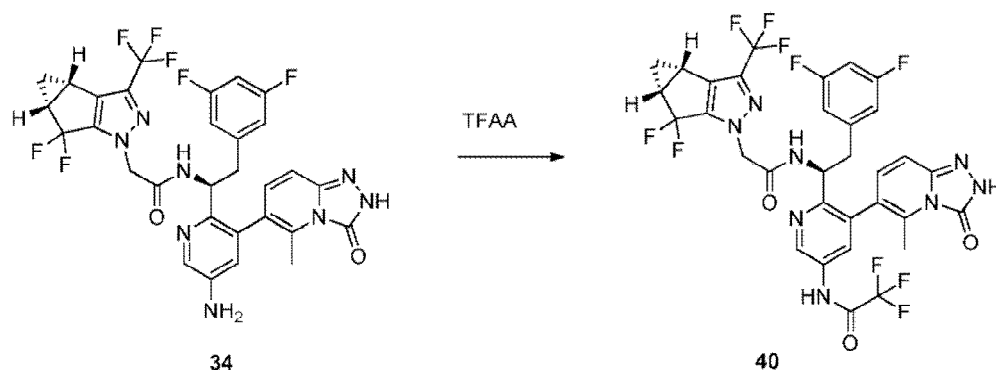
45 Ejemplo 40.

[0288]

50

55

60



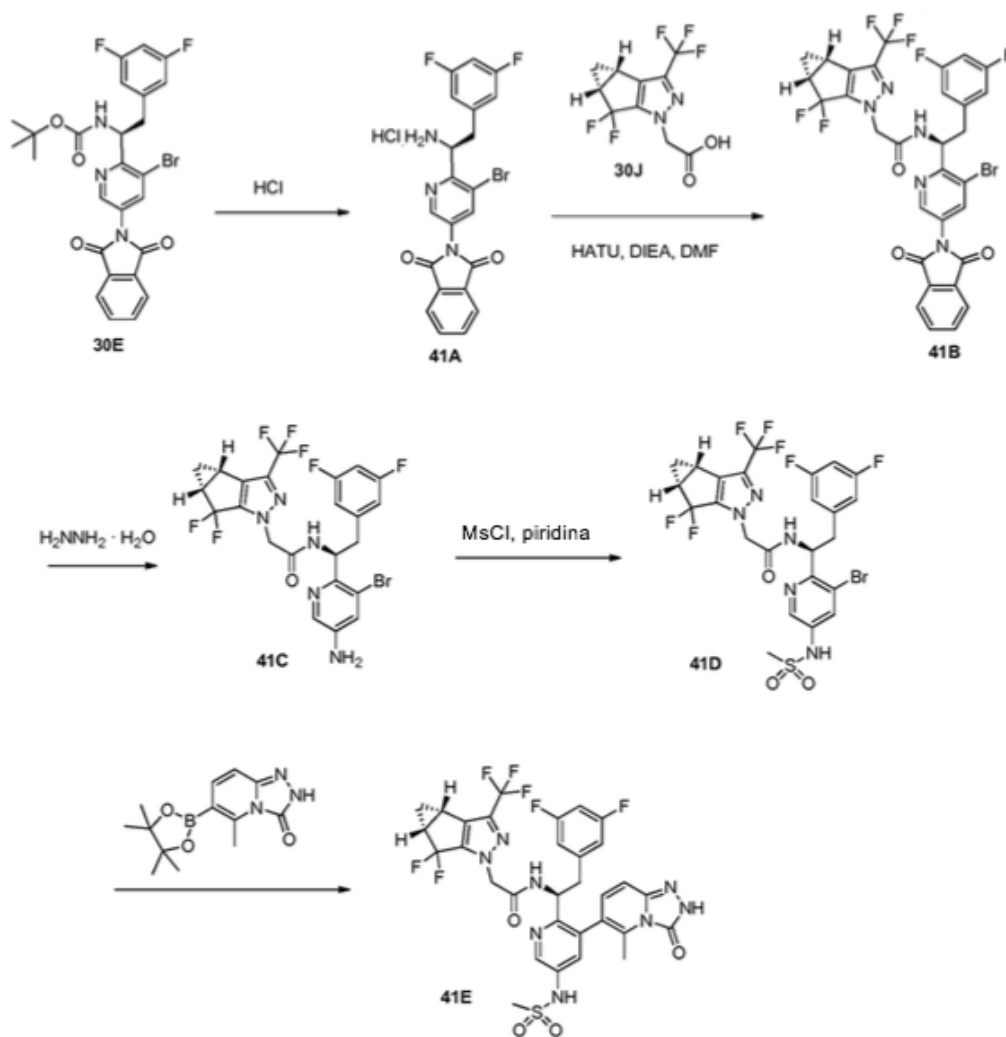
Síntesis de N-(6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-(5-metilo-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-ilo)piridina-3-ilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**40**):

65

**[0289]** El compuesto **34** se disolvió en cloruro de metileno y se enfrió a 0°C. A esto se añadió piridina seguido de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y después se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (con 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 9,04 (dd, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 7,20 - 5,77 (m, 5H), 5,21 (ddd, J = 26,2, 8,8, 6,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,24 - 2,91 (m, 2H), 2,70 - 1,88 (m, 5H), 1,56- 1,27 (m, 1H), 1,11 (m, 1 H). MS (*m/z*) 756,92 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 41.**

**[0290]**



Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-(6-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-bromopiridina-3-ilo)isoindolina-1,3-diona (**41A**):

**[0291]** Se disolvió el compuesto **30E** (260 mg, 0,047 mmol) en 10 mL de metanol y se enfrió a 0°C. A esto se le añadió 4 N HCl/1,4-dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*) 458.00 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de N-((S)-1-(3-bromo-5-(1,3-dioxoisoindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**41B**):

**[0292]** El compuesto **41B** se preparó de acuerdo con el método presentado en la etapa final para la síntesis del Ejemplo 30, sustituyendo el compuesto **30A** por el compuesto **30I**. MS (*m/z*) 722.23 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-3-bromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (41C):

5 [0293] A una mezcla del compuesto 41B (100 mg, 0,14 mmol) en 15 mL de etanol, se añadieron 0,05 mL de hidrazina monohidratada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (con 0,1% de TFA) para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*) 592,20 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de N-((S)-1-(3-bromo-5-(metilsulfonamido)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (41D):

15 [0294] Se disolvió el compuesto 41C (35,6 mg, 0,06 mmol) en 1 mL de cloruro de metileno y se enfrió a 0°C. A esto se añadieron 0,2 mL de piridina seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,007 ml, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. LCMS mostró una reacción completa. Luego se particionó entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*) 670,27 [M+H]<sup>+</sup>. Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenilo)-1-(3-(5-metilo-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-ilo)-5-(metilsulfonamido)piridina-2-ilo)etilo)acetamida (41E):

20 [0295] Se cargó un tubo de microondas con N-((S)-1-(3-bromo-5-(metilsulfonamido)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (41D, 20 mg, 0,03 mmol), 5-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3(2H)-ona (12,3 mg, 0,045 mmol) y PdCl<sub>2</sub>[P(Cy)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,003 mmol). A la mezcla se añadieron 0,6 mL de 1,4-dioxano y 0,09 mL de solución acuosa de bicarbonato sódico (1 M). El sistema se purgó con argón y luego se selló el tubo de microondas y la mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas a 170°C durante 15 minutos. Después de enfriarse, la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,91- 8,48 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 13,1, 2,6 Hz, 1H), 7,07-5,77 (m, 5 H), 5,38-5,02 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,29-2,92 (m, 5H), 2,66-1,95 (m, 5H), 1,41 (dd, J = 8,1, 6,0 Hz, 1H), 1,10 (m, 1H). MS (*m/z*) 738,92 [M+H]<sup>+</sup>.

25  
30

#### Ejemplo 42.

35 [0296]

40

45

50

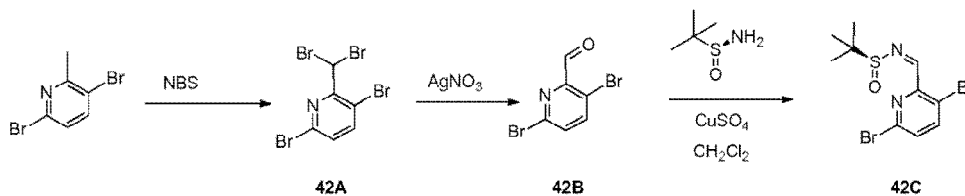
55

60

65

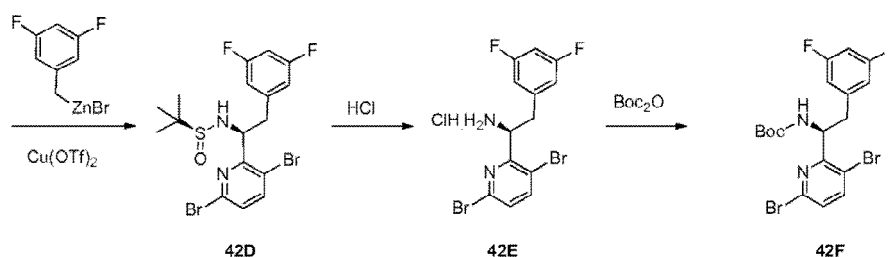
5

10



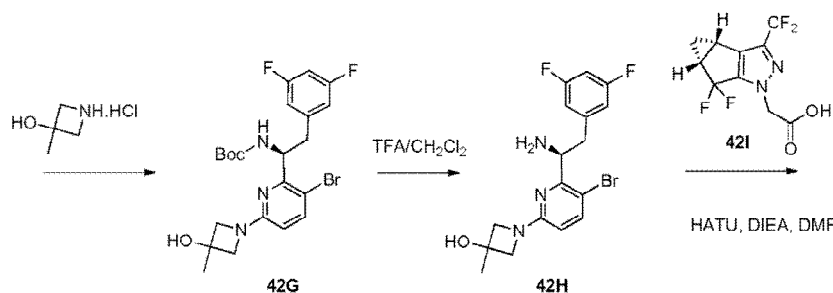
15

20



25

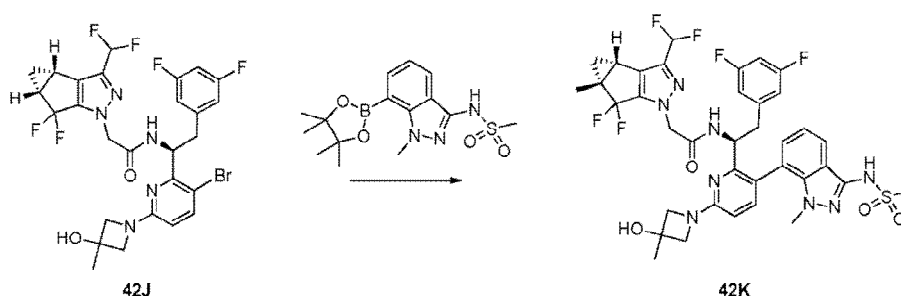
30



35

40

45



#### Síntesis de 3,6-dibromo-2-(dibromometilo)piridina (**42A**):

50

**[0297]** A una solución de 3,6-dibromo-2-metilpiridina (5,2 g, 21 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (50 mL) se añadió N-bromosuccinimida (7,57 g, 42 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,70 g, 4,3 mmol). La mezcla se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto (**42A**) se obtuvo después de cromatografía flash eluyendo con 0-10 por ciento de EtOAc en hexano (7,36 g). MS ( $m/z$ ): 409,66  $[\text{M}+\text{H}]^+$

55

#### Síntesis de 3,6-dibromopicolinaldehído (**42B**):

60

**[0298]** Se añadió gota a gota una solución de nitrato de plata (7,6 g, 45 mmol) en agua (24 mL) a una solución de **42A** (7,36 g, 18 mmol) en EtOH a reflujo (90 mL). La mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 5 horas. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 veces), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto (**42B**, 4,6 g) se usó directamente para el siguiente paso. MS ( $m/z$ ): 265,96.  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de (S,Z)-N-((3,6-dibromopiridina-2-ilo)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**42C**):

**[0299]** El compuesto del título (**42C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 30C del Ejemplo 30 utilizando **42B**. MS (*m/z*) 368,86 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**42D**):

**[0300]** El compuesto del título (**42D**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 30D del Ejemplo 30 utilizando **42C**. EM (*m/z*) 496,99 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de (S)-terc-butilo 1-(3,6-dibromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilcarbamato (**42F**):

**[0301]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de 2 etapas presentado para la síntesis del compuesto 30E del Ejemplo 30 utilizando **42D**.

Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(3-bromo-6-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**42G**):

**[0302]** (S)-terc-butilo (1-(3,6-dibromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (150 mg, 0,3 mmol), hidrocloreto de 3-metilazetidina-3-ol (75 mg, 0,6 mmol) se combinó con carbonato de cesio (397 mg, 1,2 mmol), diacetato de paladio (10 mg, 0,015 mmol) y 2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (19 mg, 0,03 mmol) en 2 mL de tolueno. El sistema se desgasificó y se purgó con argón y se calentó a un baño de calentamiento a 150°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 499,72 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-1-(6-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-bromopiridina-2-ilo)-3-metilazetidina-3-ol (**42H**):

**[0303]** Se disolvió el compuesto **42G** (64 mg, 0,13 mmol) en 2 mL de TFA al 20%/cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y se concentró para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*) 398,03 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((S)-1-(3-bromo-6-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**42J**):

**[0304]** Ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético (33 mg, 0,13 mmol), (S)-1-(6-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-5-bromopiridina-2-ilo)-3-metilo-azetidina-3-ol (50 mg, 0,13 mmol) y HATU (57 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en 1 mL de DMF y se enfriaron a 0°C. Se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 5 minutos, y luego se repartió entre EtOAc y solución acuosa de LiCl al 5%. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado) y salmuera. Después de secarse sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*): 644,33 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenilo)-1-(6-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-ilo)-3-(1-metilo-3)-(metilsulfonamida)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)etilacetamida (**42K**):

**[0305]** En un tubo de microondas se cargaron con N-((S)-1-(3-bromo-6-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (45 mg, 0,07 mmol), N-(1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan)-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida (36 mg, 0,1 mmol) y PdCl<sub>2</sub>[P(Cy)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (5 mg, 0,007 mmol). A la mezcla se añadieron 1,4 mL de 1,4-dioxano y 0,2 mL de solución acuosa de bicarbonato sódico (1 M). El sistema se purgó con argón y luego se selló el tubo de microondas y la mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas a 150°C durante 20 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo y agua (con TFA al 0,1%) para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,29 - 6,45 (m, 5 H), 6,48 - 6,24 (m, 2H), 4,85 (m, 3H), 4,19 - 3,91 (m, 4H), 3,58 - 2,75 (m, 8H), 2,49 (m, 2H), 1,61 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,41 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,20 - 0,83 (m, 1H). MS (*m/z*) 789,11 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 43.

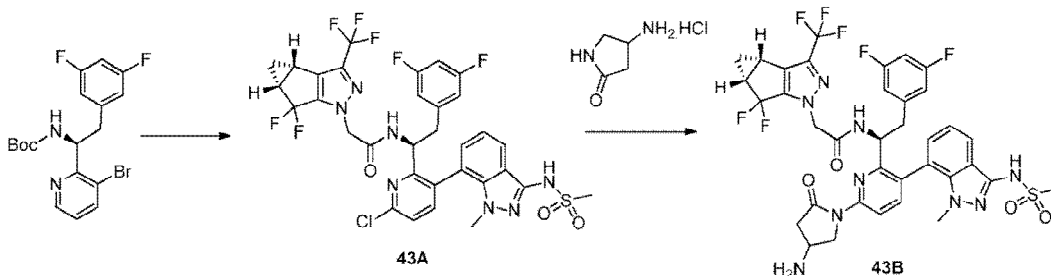
**[0306]**



5

10

15



Síntesis de N-((S)-1-(6-cloro-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**43A**):

20

**[0307]** Se preparó el compuesto **43A** a partir de (S)-terc-butilo (1-(3-bromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato de acuerdo con el método presentado en la síntesis del compuesto 60B del Ejemplo 60 utilizando N-(1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida.

Síntesis de N-((1S)-1-(6-(4-amino-2-oxopirrolidina-1-ilo)-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**43B**):

**[0308]** El compuesto **43B** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del compuesto **42G** del Ejemplo 42, sustituyendo N-((S)-1-(6-cloro-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**43A**) para (S)-terc-butilo (1-(3,6-dibromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**42F**).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,69 - 8,34 (m, 2H), 7,91-7,67 (m, 2H), 7,38 - 6,89 (m, 1H), 6,93-6,52 (m, 1H), 6,48 - 6,14 (m, 2H), 5,39 - 4,92 (m, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 2H), 4,69 - 4,33 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,48 - 2,72 (m, 10 H), 2,62 - 2,28 (m, 2H), 1,61 - 1,27 (m, 1H), 1,08 (m, 1H). MS ( $m/z$ ) 820,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35

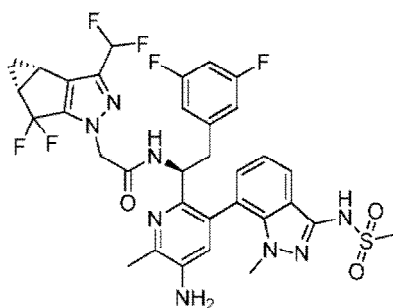
#### Ejemplo 44.

**[0309]**

40

45

50



44

55

Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-6-metilo-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**44**):

**[0310]** El compuesto **44** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 47, sustituyendo N-(1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida para N-(4-cloro-1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,86-7,78 (m, 1H), 7,17- 6,99 (m, 2H), 6,88 - 6,53 (m, 3H), 6,41- 6,34 (m, 2H), 4,81-4,68 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,23 - 2,89 (m, 6 H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (ddd, 2H), 1,39 (q, 1H), 1,01 (d, 1 H).MS ( $m/z$ ) 733  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

65

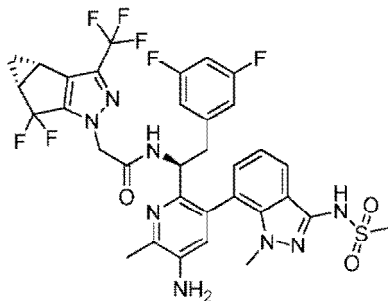
## Ejemplo 45.

[0311]

5

10

15



45

20 Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-6-metilo-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**45**):

25 **[0312]** El compuesto **45** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Ejemplo 47, sustituyendo N-(1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo))-1H-indazol-3-y)metanosulfonamida para N-(4-cloro-1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida y ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético para ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético para proporcionar 8 mg del compuesto del título:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,83 (dd, 1H), 7,19-7,02 (m, 2H), 6,85 - 6,70 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,38 (d, 2H), 4,83 - 4,71 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,99 (dd, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,56-2,45 (m, 2H), 1,42 (d, 1H), 1,05 (d, 1H). MS ( $m/z$ ) 751 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 46.

35 **[0313]**

40

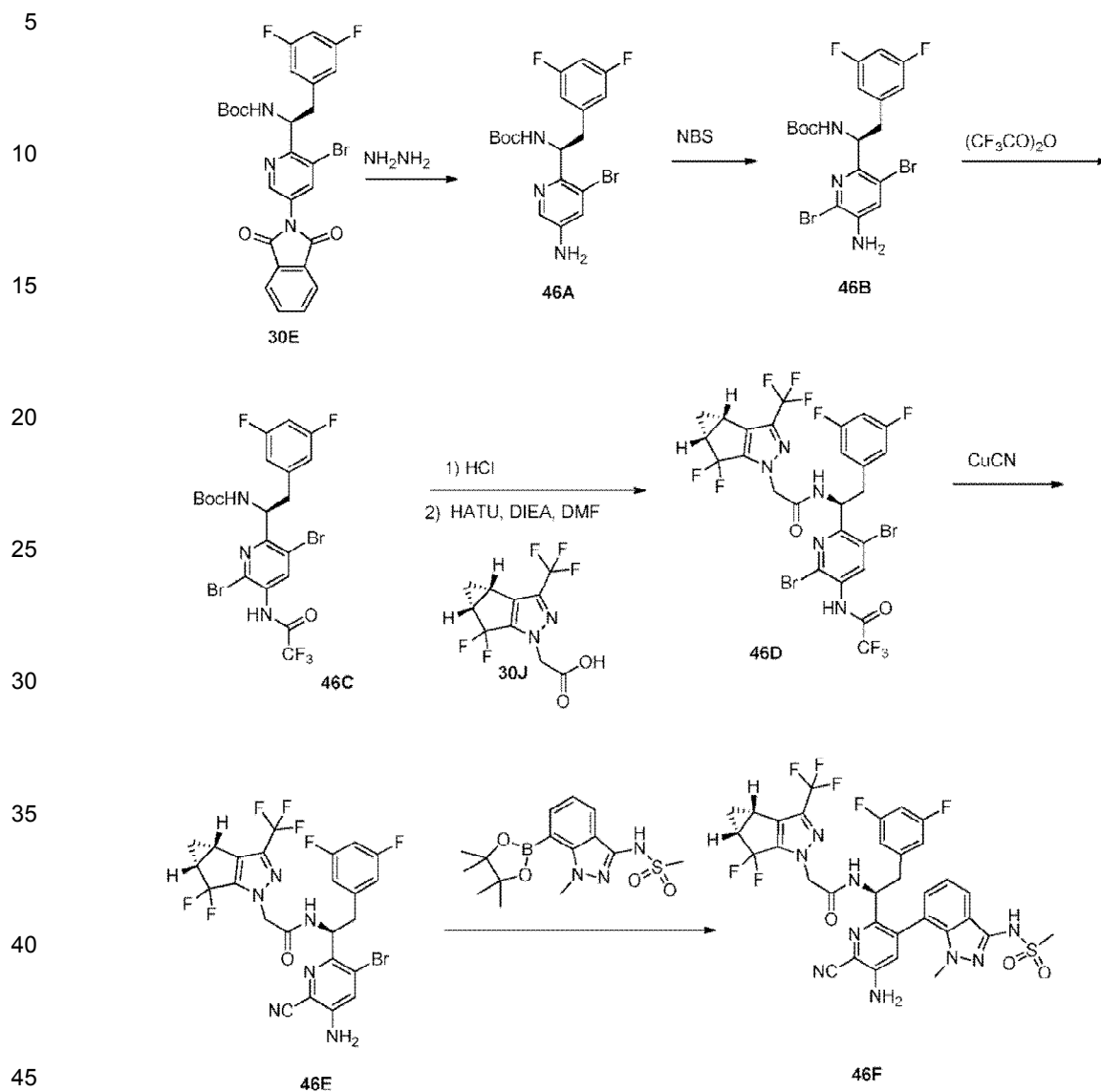
45

50

55

60

65



Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-amino-3-bromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**46A**):

50 **[0314]** A una mezcla de (S)-terc-butilo (1-(3-bromo-5-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**30E**, 1,5 g, 2,7 mmol) en 27 mL de etanol, se añadieron 0,9 mL de monohidrato de hidrazina y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió etanol y se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y luego con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto del título. MS (*m/z*) 427,83 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-amino-3,6-dibromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**46B**):

60 **[0315]** Una solución de (S)-terc-butilo (1-(5-amino-3-bromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**46A**, 960 mg, 2,24 mmol) en 20 mL de acetonitrilo se enfrió a 0°C y se trató con N-bromosuccinimida (399 mg, 2,24 mmol) como una solución en 20 mL de acetonitrilo. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se repartió con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*): 507,52 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(3,6-dibromo-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**46C**):

**[0316]** Una solución de (S)-terc-butilo (1-(5-amino-3,6-dibromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (500 mg, 0,99 mmol) en 5 mL de 1,4-dioxano a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (0,2 ml, 1,5 mmol) seguido de carbonato de potasio (204 mg, 1,5 mmol). Después de 5 minutos, se añadió a la reacción una mezcla de 10 mL de 1,4-dioxano y 20 mL de agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con agua. El producto sólido se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*) 603,31, [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(2,5-dibromo-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-3-ilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**46D**):

**[0317]** Una mezcla de (S)-terc-butilo (1-(3,6-dibromo-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**46C**, 563 mg, 0,94 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno se enfrió a 0°C y se le añadieron 10 mL de TFA al 20%/cloruro de metileno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a sequedad para proporcionar (S)-N-(6-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2,5-dibromopiridina-3-ilo)-2,2,2-trifluoroacetamida como una sal de TFA. Ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético (265 mg, 0,94 mmol), la amina (sal de TFA de la última etapa) y HATU (429 mg, 1,1 mmol) se disolvieron en 10 mL de DMF, se enfriaron a 0°C, luego *N,N*-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,7 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 5 minutos, y luego se repartió entre EtOAc y solución acuosa de LiCl al 5%. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada) y salmuera. Después de secarse sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir el producto del título. MS (*m/z*): 767,84 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-3-bromo-6-cianopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**46E**):

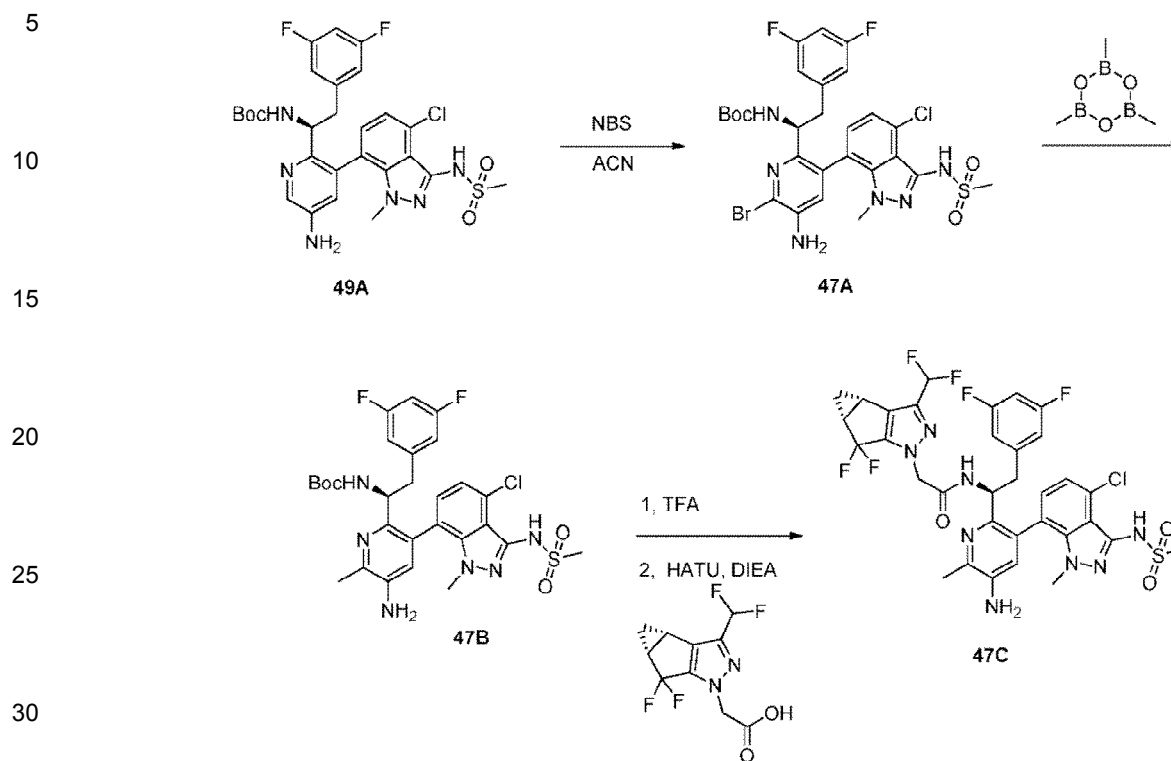
**[0318]** En un tubo de microondas se cargó con N-(2,5-dibromo-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamido)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-3-ilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**46D**, 150 mg, 0,2 mmol) y se le añadió cianuro cuproso (35 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C de baño de calentamiento durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua (+ 1 mL de solución de hidróxido de amonio). La capa orgánica se separó, luego se lavó con agua (+ 0,5 mL de solución de hidróxido de amonio) y salmuera. Después de secarse sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y filtrarse, se concentró a sequedad para proporcionar productos en bruto que se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proporcionando el producto del título. MS (*m/z*): 618,92 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-6-ciano-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**46F**):

**[0319]** El compuesto **46F** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 42D, sustituyendo N-((S)-1-(5-amino-3-bromo-6-cianopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**46E**) para N-((S)-1-(3-bromo-6-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**42C**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23-6,96 (m, 2H), 6,86- 6,69 (m, 1H), 6,38 (m, 3H), 4,84 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,28 - 2,78 (m, 5H), 2,62 -2,30 (m, 2H), 2,08 - 1,64 (m, 1H), 1,52 - 1,06 (m, 1H). MS (*m/z*): 796,09 [M+H]<sup>+</sup>;

#### Ejemplo 47.

**[0320]**



35 Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-amino-6-bromo-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**47A**):

40 **[0321]** Una solución de **49A** (225 mg, 0,37 mmol) en 5 mL de acetonitrilo se enfrió a 0°C y se trató con NBS (0,37 mmol) como una solución en 5 mL de acetonitrilo. Verifique LC/MS hasta que se complete la reacción. La mezcla de reacción se repartió con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 685 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**47B**):

50 **[0322]** A un matraz de **47A** (255 mg, 0,37 mmol) en dioxano, se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (179 mg, 1,30 mmol), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (27 mg, 0,037 mmol) y boroxina de trimetilo (0,052 ml, 0,37 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. La reacción se enfrió y la solución se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 621 [M+H]<sup>+</sup>.

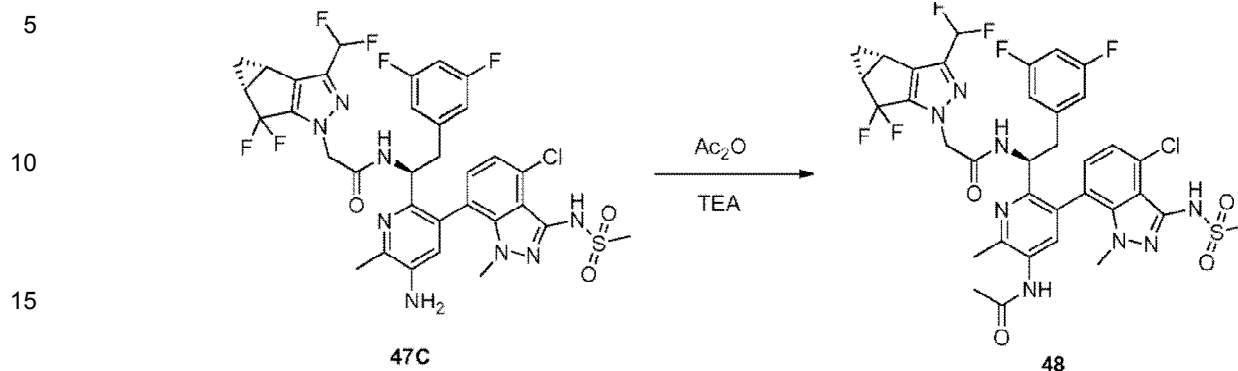
55 Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**47C**):

60 **[0323]** El compuesto **47C** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **49C** en el Ejemplo 49 sustituyendo **47B** por **49A** para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,23-7,00 (m, 1H), 7,00 - 6,70 (m, 3H), 6,47-6,17 (m, 3H), 4,79 -4,66 (m, 3H), 3,36(s, 2H), 3,24 (d, 3H), 3,12-2,84 (m, 3H), 2,52 (d, 3H), 2,46 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,07 (m, 1H). MS (*m/z*) 767 [M+H]<sup>+</sup>.

65 Ejemplo 48.

**[0324]**

69



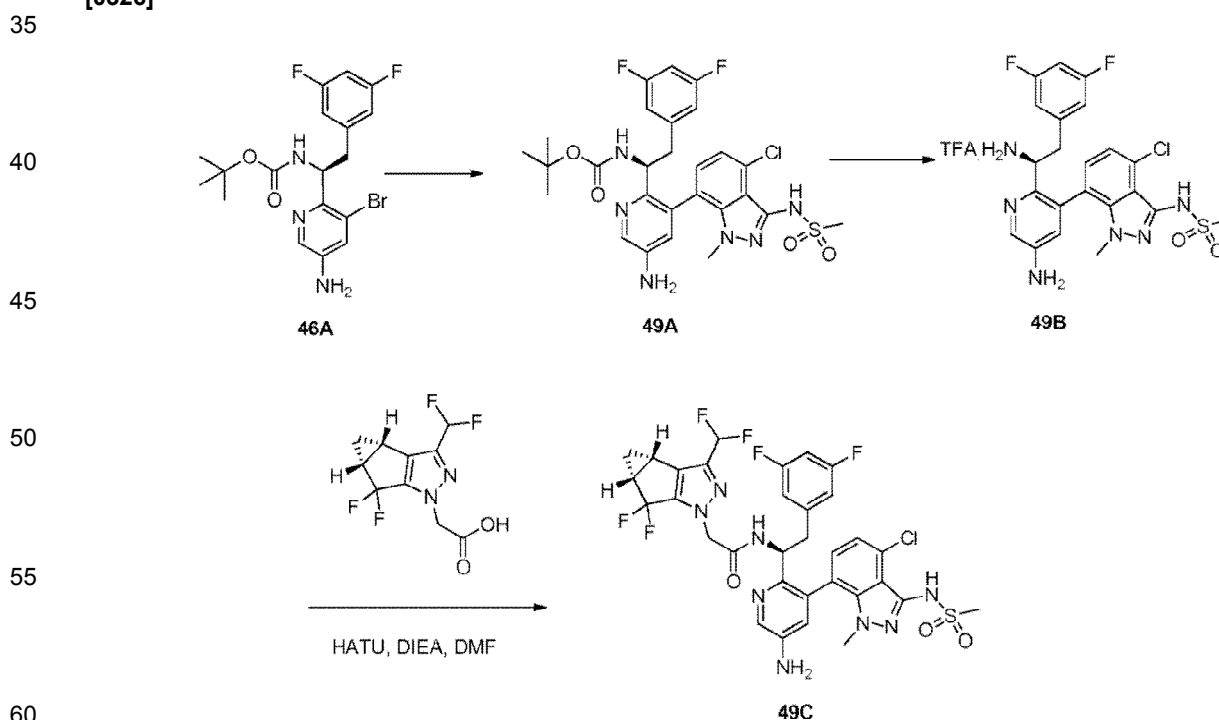
20 Síntesis de N-((S)-1-(5-acetamido-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**48**):

25 **[0325]** A una solución de **47C** (12 mg, 0,016 mmol), trietilamina (0,044 mL, 0,313 mmol) y anhídrido acético (0,03 mL, 0,313 mmol) en DCM (1 mL) se agitó durante la noche. Se añadieron NaOH (0,3 mL de solución acuosa al 10%) y metanol (0,5 mL) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó en HPLC preparativa de fase inversa usando 20-80% de B durante 20 minutos (A = TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O; B = TFA al 0,1%/Acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz), Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,77 (d, 1H), 7,17-7,02 (m, 1H), 6,90 - 6,36 (m, 5 H), 5,27-4,92 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,24 (d, 3H), 3,17-2,93 (m, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,45 (ddd, 2H), 2,18 (d, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,02 (m, 1H). MS (m/z) 809 [M+H]<sup>+</sup>.

30

#### Ejemplo 49.

#### [0326]



50

55

60

Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**49A**):

65 **[0327]** En un tubo de microondas se cargaron con (S)-terc-butilo (1-(5-amino-3-bromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-

difluorofenilo)etilo)carbamato (**46A**, 350 mg, 0,8 mmol), N-(4-cloro-1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida (410 mg, 1,06 mmol) y PdCl<sub>2</sub>[P(Cy)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (18 mg, 0,025 mmol). A la mezcla se añadieron 16 mL de 1,4-dioxano y 4,9 mL de solución acuosa de bicarbonato sódico (1 M). El sistema se purgó con argón y luego se selló el tubo de microondas y la mezcla de reacción se calentó en un baño de calentamiento a 150°C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*): 606,88 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de sal de TFA de (S)-N-(7-(5-amino-2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)piridina-3-ilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida (**49B**):

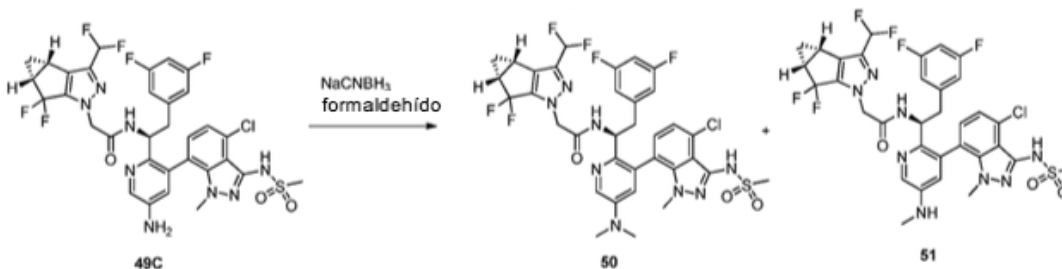
[0328] Se disolvió el compuesto **49A** (60 mg) en 2 mL de DCM y se le añadieron 0,3 mL de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*): 507,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**49C**):

[0329] Se disolvió el compuesto **49B** (60 mg, 0,1 mmol) en 1 mL de DMF y se enfrió a 0°C. A esto se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,5 mmol) seguido de una solución de ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético (26 mg, 0,1 mmol) y HATU (56,5 mg, 0,15 mmol) en 1 mL de DMF. A esto se añadieron 0,5 mL de etanol y 0,1 mL de solución acuosa de NaOH al 15% y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 5% y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (con 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,23 (dd, 1H), 7,09 (d, 1 H), 6,97 (d, 1H), 6,83-6,53 (m, 2H), 6,37 (m, 2H), 6,17 (d, 1H), 4,80 - 4,66 (m, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,97 (d, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,55 -2,42 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 1,12 - 1,00 (m, 1H). MS (*m/z*) 753,14 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplos 50 y 51.

[0330]



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-5-(dimetilamino)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**50**) y N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-5-(dimetilamino)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**51**):

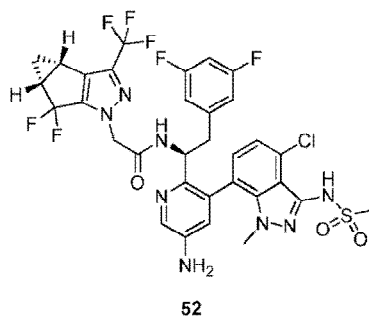
[0331] Se añadió lentamente cianoborohidruro sódico (0,16 ml, 1 M en THF) a temperatura ambiente a una solución de N-((S)-1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**49C**, 39 mg, 0,052 mmol) y formaldehído (0,04 ml, 37 por ciento en H<sub>2</sub>O) en acetonitrilo (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (con 0,1% de TFA) para proporcionar los compuestos del título.

Compuesto **50**: 3,3 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 - 6,52 (m, 2H), 6,41 (m, 3H), 4,82 - 4,64 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,19 -2,83 (m, 8 H), 2,46 (m, 2 H), 1,38 (m, 1H), 1,02 (m, 1 H). MS (*m/z*): 781,34 [M+H]<sup>+</sup>.

Compuesto **51**: 1,4 mg.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,17 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 6,85 - 6,48 (m, 2H), 6,44 - 6,34 (m, 2H), 6,29 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,78 - 4,53 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,16 - 2,88 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,61 - 2,33 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,17 - 0,72 (m, 1H). MS ( $m/z$ ): 767,06  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 52.

**[0332]**

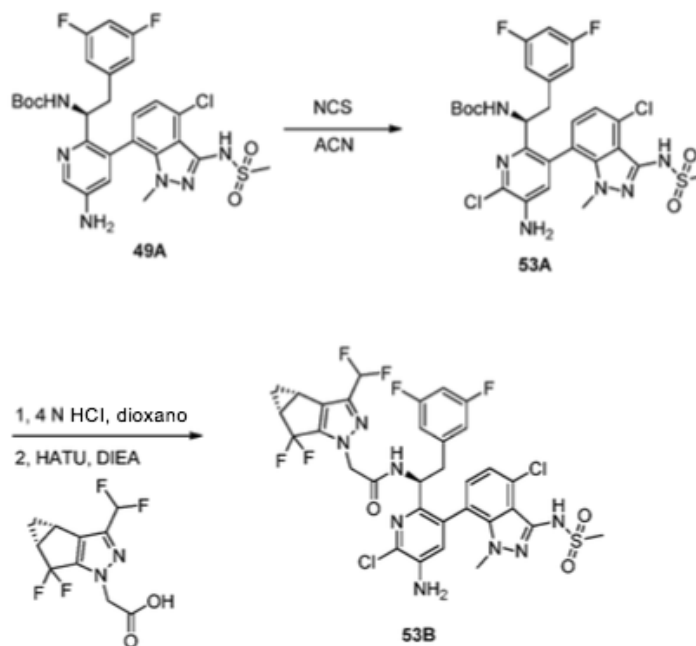


Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**52**):

**[0333]** El Compuesto **52** se preparó de acuerdo con el método prescrito en la síntesis del Ejemplo 49D, sustituyendo 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético para ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,21 (m, 1H), 7,35-7,14 (m, 1H), 7,15 - 6,95 (m, 1H), 6,88 - 6,57 (m, 1H), 6,54 - 5,94 (m, 3H), 5,06 (dd,  $J = 9,7, 5,6$  Hz, 1H), 4,83 - 4,65 (m, 2H), 3,51-2,73 (m, 8H), 2,63 - 2,30 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,26- 0,75 (m, 1H). MS ( $m/z$ ): 771,11  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 53.

**[0334]**



Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(5-amino-6-cloro-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**53A**):



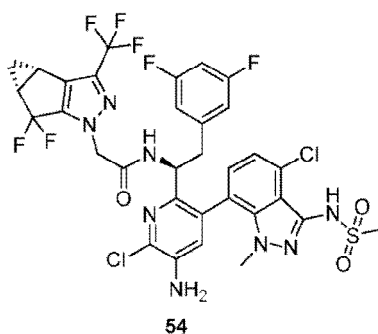
**[0335]** Una solución de **49A** (300 mg, 0,49 mmol) en 5 mL de acetonitrilo se enfrió a 0°C y se trató con NCS (0,49 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 641 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-6-cloro-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**53B**):

**[0336]** El Compuesto **53B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **49C** en el Ejemplo 49 sustituyendo **53A** por **49A** para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,17 - 6,94 (m, 2 H), 6,87 - 6,54 (m, 2H), 6,53 - 6,19 (m, 3H), 4,96 (s, 1H), 4,72 (dd, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,24 (d, 3H), 3,16 - 2,88 (m, 3H), 1,38 (dt, 1H), 1,13 - 0,99 (m, 1H). MS (*m/z*) 787 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 54.

**[0337]**

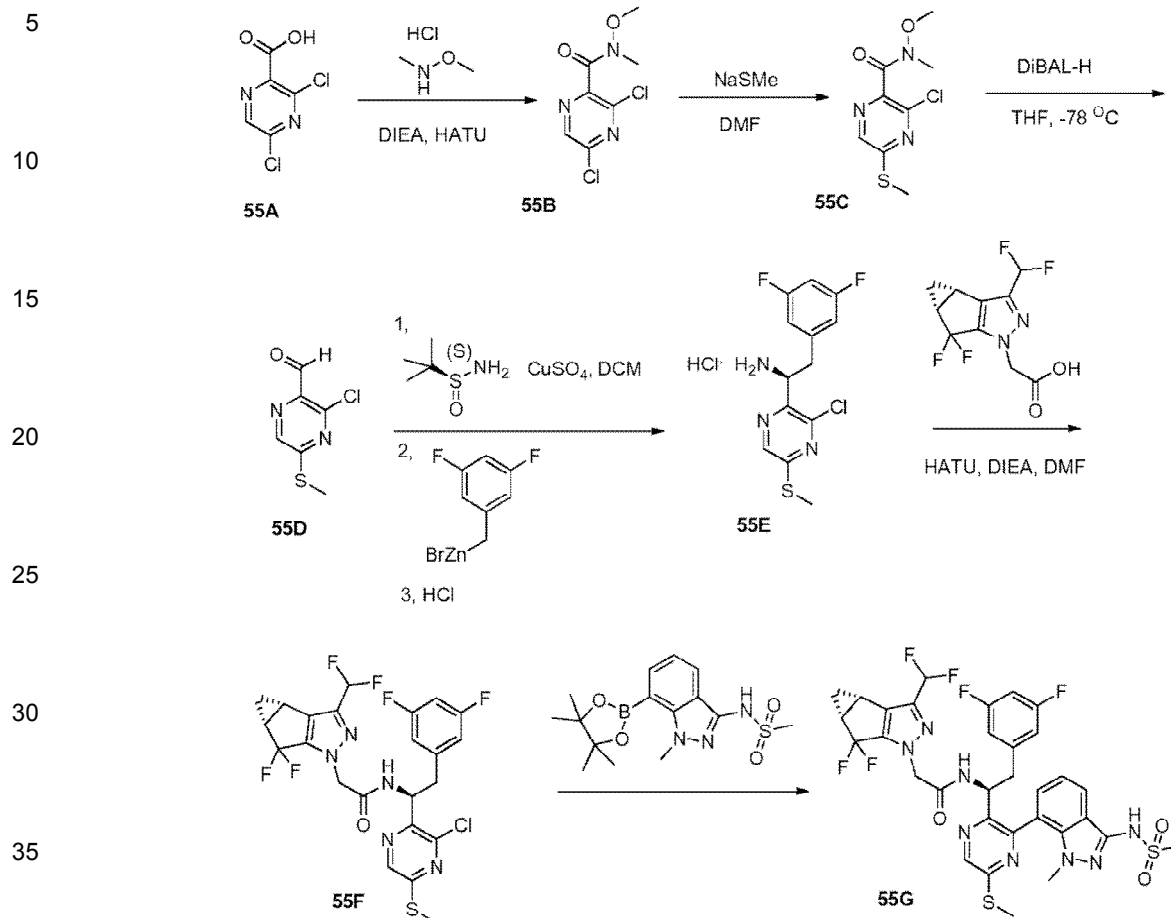


Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-6-cloro-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**54**):

**[0338]** El Compuesto **54** se preparó a partir del compuesto **53A** de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Ejemplo 49 sustituyendo ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético para ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclo-propa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético para proporcionar 13 mg del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,12 - 6,94 (m, 2H), 6,81 - 6,60 (m, 1H), 6,55 - 6,35 (m, 2H), 6,25 (d, 1H), 5,01-4,90 (m, 1H), 4,76 (t, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,24 (d, 3H), 3,15 - 2,88 (m, 3H), 2,48 (q, 2H), 1,47 - 1,38 (m, 1H), 1,16 - 1,04 (m, 1 H). MS (*m/z*) 805 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 55.

**[0339]**



Síntesis de 3,5-dicloro-N-metoxi-N-metilpirazina-2-carboxamida (**55B**):

[0340] A una solución de **55A** (10 g, 51,82 mmol) y HATU (21,67 g, 57 mmol) en DMF (50 mL), se añadió DIEA (19,86 mL, 114 mmol). Después de 30 minutos, se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (6,09 g, 62,18 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc tres veces (100 mL). El producto bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar el producto deseado. MS ( $m/z$ ) 236 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 3-cloro-N-metoxi-N-metilo-5-(metiltio)pirazina-2-carboxamida (**55C**):

[0341] A una solución de **55B** (2g, 8,47 mmol) en DMF (10 mL), 1 eq. de metanotiolato de sodio se añadió a la solución. Después de 5 horas, 0,5 eq. de metanotiolato de sodio se añadió a la suspensión. La reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso) y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía flash para proporcionar el compuesto del título. MS ( $m/z$ ) 248 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 3-cloro-5-(metiltio)pirazina-2-carbaldehído (**55D**):

[0342] A una solución de **55C** (750 mg, 3,03 mmol) en THF a -78°C, se añadió DIBAL-H (3,33 ml, 3,33 mmol) en tolueno lentamente a la solución. Luego, se agitó durante 2 horas a -78°C. Se añadió HCl (4 ml, 1 N) a la solución y se calentó a 0°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0°C y luego se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto bruto que se usó sin purificación adicional. MS ( $m/z$ ) 189 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-(metiltio)pirazina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**55E**):

[0343] El Compuesto **55E** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Ejemplo 30, sustituyendo 3-cloro-5-(metiltio)pirazina-2-carbaldehído por 30B para proporcionar el compuesto del título. MS ( $m/z$ )

420 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((S)-1-(3-cloro-5-(metiltio)pirazina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (55F):

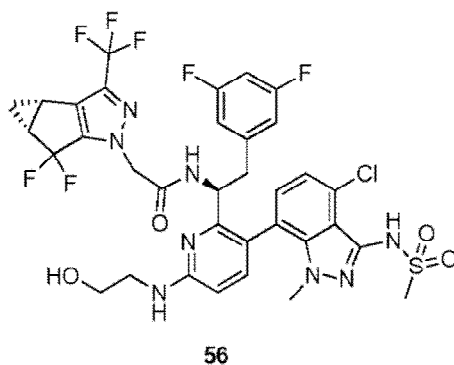
**[0344]** El Compuesto **55F** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 30, sustituyendo **55E** por **30I** para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 562 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenilo)-1-(3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-5-(metiltio)pirazina-2-ilo)etilo)acetamida (**55G**):

**[0345]** El Compuesto **55G** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo 30, sustituyendo **55F** por **30E** y N-(1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan)-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida para **30F** para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,68 (d, 1H), 7,98-7,76 (m, 1H), 7,56-7,38 (m, 1H), 7,33-7,08 (m, 1H), 6,89 - 6,50 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 5,65 - 5,41 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 3,62 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,23 - 2,93 (m, 5H), 2,60 - 2,32 (m, 4H), 2,00 - 1,75 (m, 2H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 1,01 (m, 1 H). MS (*m/z*) 751 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 56.

**[0346]**



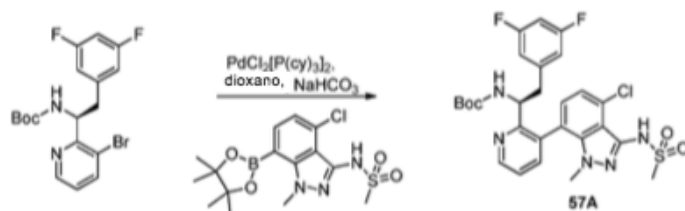
**[0347]** El compuesto del título (**56**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 57G del Ejemplo 57 utilizando ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético (30J) y 2-aminoetanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,53 (m, 1H), 7,16 - 6,22 (m, 6 H), 5,13 (m, 1H), 4,95 - 4,88 (m, 4 H), 3,86- 3,81 (m, 2 H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,48-3,47 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,69 (m, 2H)), 2,55 - 2,42 (m, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 1H), 1,10 (m, 1H). MS (*m/z*) 815,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 57.

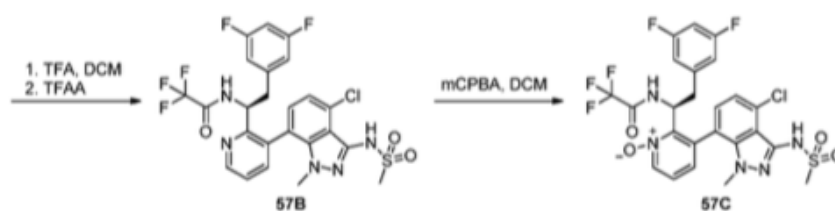
**[0348]**

5

10

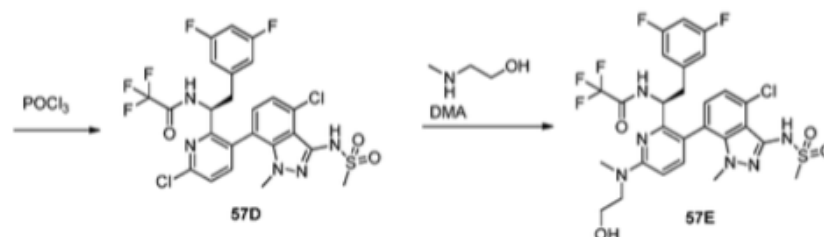


15



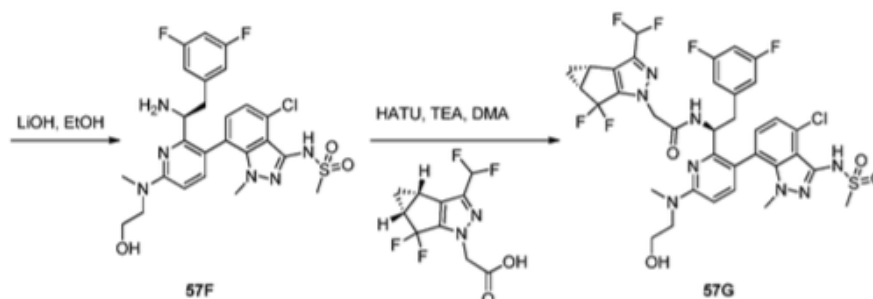
20

25



30

35



40

45

Síntesis de (S)-terc-butilo (1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**57A**):

50

**[0349]** (S)-terc-butilo (1-(3-bromopiridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (1,0 g, 2,42 mmol), N-(4-cloro-1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida (1,12 g, 2,90 mmol) y  $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Cy})_3]_2$  (89,0 mg, 0,121 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (108 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso 1,0 M (36 mL). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando argón durante 5 minutos, luego se selló y se calentó a  $150^\circ\text{C}$  durante 15 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con tres porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron con cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título. MS ( $m/z$ ) 591,72 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

55

60

Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**57B**):

60

**[0350]** (S)-terc-butilo (1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato (**57A**, 3,39 g, 5,73 mmol) en DCM (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras la eliminación completa del grupo protector Boc, se añadió anhídrido trifluoroacético (2,02 ml, 14,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró a vacío, se recogió en EtOAc y se neutralizó cuidadosamente con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso 1 M hasta que la capa acuosa

65

estuvo a pH 10. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título. MS (*m/z*) 588,14 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Síntesis de (S)-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-2-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2,2,2-trifluoroacetamido)etilo)piridina 1-óxido (**57C**):

10 **[0351]** A una solución de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**57B**, 8,0 g, 13,61 mmol) en DCM (70 mL) se añadió mCPBA (3,659 g, 16,33 mmol) en 4 porciones sobre un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar, la reacción se inactivó con NaHSO<sub>3</sub> acuoso 1 M y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50-100% en hexanos para dar el compuesto del título. MS (*m/z*) 604,10 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de (S)-N-(1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**57D**):

25 **[0352]** Se trató (S)-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-2-(2-(3,5-difluorofenilo)-1-(2,2,2-trifluoroacetamido)etilo)piridina 1-óxido (**57C**, 1,0 g, 1,66 mmol) con POCl<sub>3</sub> (2,32 ml, 24,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 115°C durante 2 horas. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío, se tomó en DCM y se agitó vigorosamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado durante 1 hora. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título. MS (*m/z*) 622,13 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-6-((2-hidroxietilo)(metilo)amino)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**57E**):

35 **[0353]** A una solución de (S)-N-(1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**57D**, 50 mg, 0,08 mmol) en DMA (1 mL) se añadió 2-(metilamino)etanol (64,5 mL, 0,803 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 2 horas. La mezcla bruta se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 661,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-6-((2-hidroxietilo)(metilo)amino)piridina-3-ilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida (**57F**):

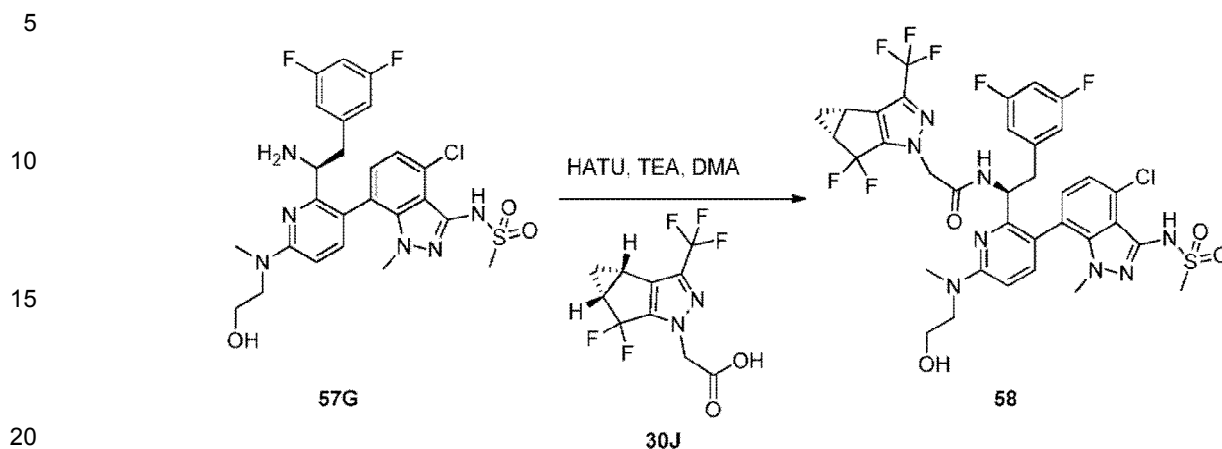
40 **[0354]** A una solución de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-6-((2-hidroxietilo)(metilo)amino)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**57E**) en EtOH (1 mL) se añadió hidróxido de litio 2M acuoso (0,4 mL). La reacción se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 5 minutos. Tras enfriarse, se añadió HCl<sub>2</sub>N acuoso hasta que la solución se volvió ligeramente ácida (pH 4-5). La mezcla de reacción se concentró luego y se recogió en volúmenes iguales de EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con un segundo volumen de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron al vacío y se usaron sin purificación adicional. MS (*m/z*) 565,09 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-6-((2-hidroxietilo)(metilo)amino)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**57G**):

55 **[0355]** A una solución de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-6-((2-hidroxietilo)(metilo)amino)piridina-3-ilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida en bruto (**57F**, 10 mg, 0,018 mmol suponiendo 100% de pureza) en DMA (0,5 mL) se añadió trietilamina (7,4 ml, 0,053 mmol), seguido de ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético (3,7 mg, 0,014 mmol) y HATU (3,4 mg, 0,009 mmol). Después de agitarse durante 5 minutos, se añadió HATU adicional (3,4 mg, 0,009 mmol). Después de agitarse durante 5 minutos adicionales, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron para proporcionar la sal de TFA del producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,49 - 6,22 (m, 8 H), 5,23 - 5,08 (m, 1H), 4,82 - 4,70 (m, 2H), 4,06 - 3,67 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,28 - 3,08 (m, 9H), 2,97 (s, 1H), 2,56 - 2,41 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,13 - 0,98 (m, 1 H). MS (*m/z*) 811,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 58.

65 **[0356]**

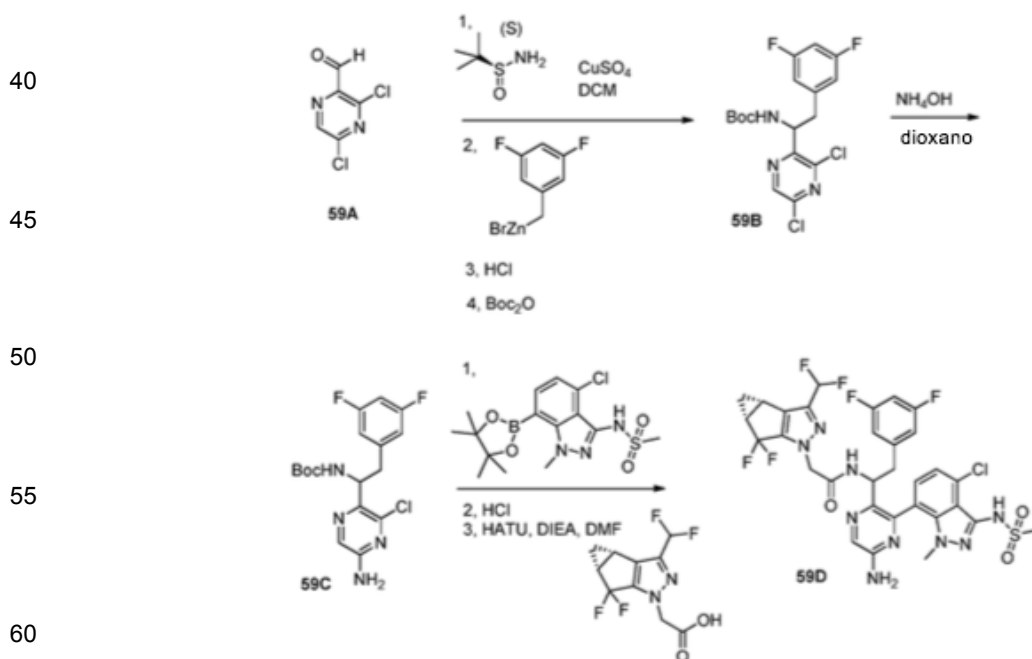


Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-6-((2-hidroxietilo)(metilo)amino)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**58**):

[0357] El compuesto del título (**58**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **57G** del Ejemplo 57 utilizando ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético (**30J**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,43-6,05 (m, 7 H), 5,18 -5,09 (m, 1H), 4,85 -4,75 (m, 2 H), 4,04 - 3,69 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,27- 3,20 (m, 6 H), 3,20 - 3,11 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,61-2,43 (m, 2H), 1,5 1- 1,35 (m, 1H), 1,11 (m, 1H). MS (*m/z*) 829,20 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 59.

[0358]



Síntesis de (1-(3,5-dicloropirazina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato de terc-butilo (**59B**):

[0359] El Compuesto **59B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30E** en

el Ejemplo 30 sustituyendo 3,5-dicloropirazina-2-carbaldehído por **30B** para proporcionar **59B**. MS ( $m/z$ ) 404 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (1-(5-amino-3-cloropirazina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)carbamato de terc-butilo (**59C**):

5 **[0360]** En un recipiente de reacción a alta presión, se trató una suspensión de **59B** (300 mg, 0,742 mmol) en dioxano (2 mL) con hidróxido de amonio (28%) (3 mL) y se calentó a 90°C durante la noche. Los disolventes se eliminaron y el producto en bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (d, 1H), 7,33-6,97 (m, 2H), 6,84-6,31 (m, 4H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,42 (d, 2H), 3,27-2,96 (m, 6 H), 2,47 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). MS ( $m/z$ )<sub>385</sub> [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de N-(1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)pirazina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**59D**):

15 **[0361]** El Compuesto **59D** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Ejemplo 30 sustituyendo 59C por **30E** y N-(4-cloro-1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida para **30F** para proporcionar el compuesto del título. MS ( $m/z$ ) 754 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 60.

20

**[0362]**

25

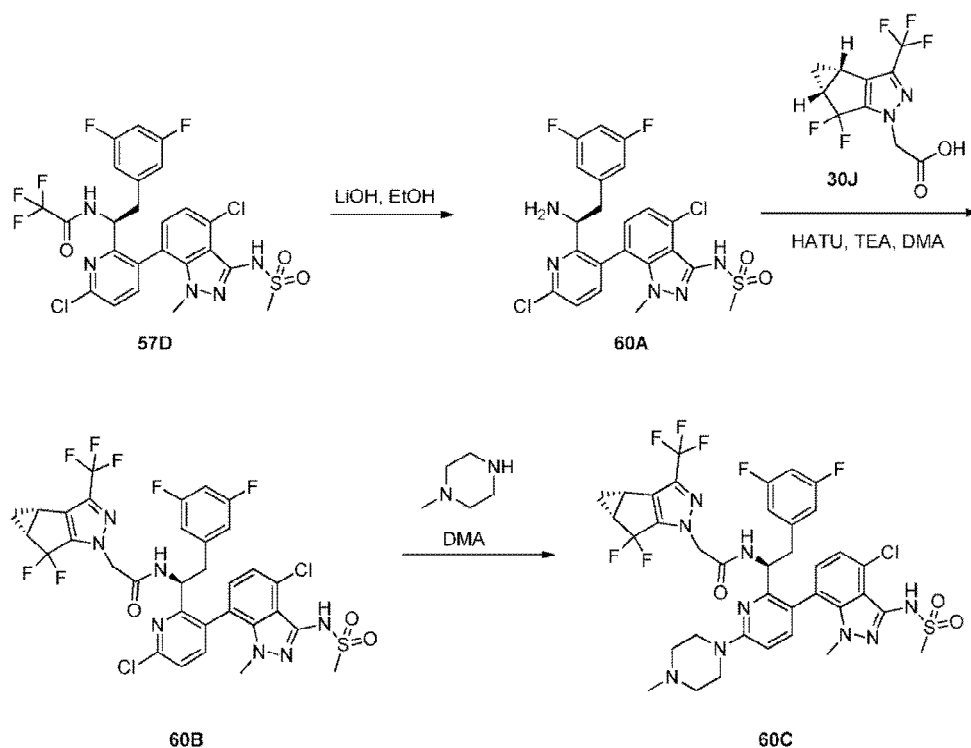
30

35

40

45

50



Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-6-cloropiridina-3-ilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida (**60A**):

55 **[0363]** A una solución de (S)-N-(1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**57D**, 870 mg, 1,40 mmol) en EtOH (16 mL) se añadió LiOH acuoso 2M (7,0 ml, 13,98 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 10 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 2N hasta a pH 5. La mezcla de reacción se concentró a continuación en vacío y se tomó en EtOAc. A la solución se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado hasta que la capa acuosa estuvo a pH 10. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron al vacío y se usaron sin purificación adicional. MS ( $m/z$ ) 526,06 [M+H]<sup>+</sup>.

65 Síntesis de N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-

c]pirazol-1-ilo)acetamida (**60B**):

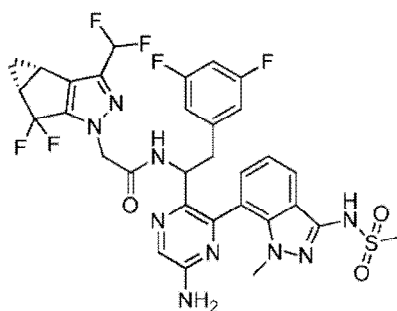
**[0364]** A una solución de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-6-cloropiridina-3-ilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida en bruto (**60A**, 400 mg, 0,76 mmol) en DMA (6 mL) se añadió trietilamina (0,32 mL, 2,28 mmol), 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acético (**30J**, 0,61 mmol), luego HATU (173,4 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se añadió HATU adicional (86,7 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (**60B**). MS (*m/z*) 790,05 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)-6-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-2-y)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**60C**):

**[0365]** A una solución de N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**60B**, 20 mg, 0,025 mmol) en DMA (0,5 mL) se añadió 1-metilpiperazina (28 ml, 0,253 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal de TFA del producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,47 (dd, J = 45,5, 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 14,6, 8,6 Hz, 1H), 7,16 - 6,22 (m, 7H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,83 - 4,67 (m, 5 H), 3,79 - 3,62 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27- 3,20 (m, 4 H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 3,02 (m, 4 H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,62-2,41 (m, 2H), 1,51 - 1,37 (m, 1H), 1,10 (d, J = 31,7 Hz, 1 H). MS (*m/z*) 854,21 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 61.

**[0366]**



**61**

Síntesis de N-(1-(5-amino-3-(1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)pirazina-2-ilo)-2-(3,5-difluorofenilo)etilo)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometilo)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo)acetamida (**61**):

**[0367]** El compuesto **61** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del Ejemplo **59**, sustituyendo N-(1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo))-1H-indazol-3-y)metanosulfonamida para N-(4-cloro-1-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)metanosulfonamida para proporcionar 17 mg del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) 8,19 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43-6,97 (m, 2H), 6,91 - 6,24 (m, 5 H), 5,29 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,42 (d, 2H), 3,26-2,94 (m, 6 H), 2,59 - 2,37 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). MS (*m/z*) 720 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 62.

**[0368]** Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ("Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en humanos.

(i) Comprimido 1	mg/tableta
Compuesto X =	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0



## ES 2 670 769 T3

Croscarmelosa sódica	12,0
Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	300,0

5

<u>(ii) Comprimido 2</u>		<u>mg/tableta</u>
Compuesto X =		20,0
Celulosa microcristalina		410,0
Almidón		50,0
glicolato de almidón sódico		15,0
Estearato de magnesio		<u>5,0</u>
		500,0

10

15

<u>(iii) Cápsula</u>		<u>mg/tableta</u>
Compuesto X =		10,0
Dioxido de silicio coloidal		1,5
Lactosa		465,5
Almidón pregelatinizado		120,0
Estearato de magnesio		<u>3,0</u>
		600,0

20

25

<u>(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)</u>		<u>mg/tableta</u>
Compuesto X = (forma de ácido libre)		1,0
Fosfato de sodio dibásico		12,0
Fosfato de sodio monobásico		0,7
Cloruro de sodio		4,5
1,0 N Solución de hidróxido sódico (ajuste del pH en agua para inyección)		q.s.
Agua para inyección		q.s. ad 1 mL

30

35

<u>(v) Inyección 2 (10 mg/mL)</u>		<u>mg/ml</u>
Compuesto X = (forma de ácido libre)		10,0
Fosfato de sodio monobásico		0,3
Fosfato de sodio dibásico		1,1
Polietilenglicol 400		200,0
1,0 N Solución de hidróxido sódico (ajuste del pH en agua para inyección)		q.s.
Agua para inyección		q.s. ad 1 mL

40

45

<u>(vi) Aerosol</u>		<u>mg/can</u>
Compuesto X =		20,0
Ácido oleico		10,0
Tricloromonofluorometano		5.000,0
Diclorodifluorometano		10.000,0
Diclorotetrafluoroetano		5.000,0

50

55

**[0369]** Las formulaciones anteriores pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

60

**[0370]** El uso de los términos "un" y "una", "el" y "ella" y referencias similares en el contexto de esta divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe interpretar que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en la presente memoria se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, tal como preferido, preferiblemente) proporcionado en la presente memoria, pretende meramente ilustrar adicionalmente el contenido de la divulgación y no representa una limitación en el alcance de las reivindicaciones. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse por indicar

65

que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la presente divulgación.

5 **[0371]** Las realizaciones alternativas de la divulgación reivindicada se describen en la presente memoria, que incluyen el mejor modo conocido por los inventores para practicar la invención reivindicada. De éstos, las variaciones de las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que artesanos expertos empleen tales variaciones como sea apropiado (por ejemplo, alterando o combinando características o realizaciones), y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera que la específicamente descrita aquí.

10 **[0372]** Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

15 **[0373]** El uso de valores numéricos individuales se establece como aproximaciones como si los valores fueran precedidos por la palabra "alrededor de" o "aproximadamente". De manera similar, los valores numéricos en los diversos rangos especificados en esta aplicación, a menos que se indique expresamente lo contrario, se establecen como aproximaciones como si los valores mínimo y máximo dentro de los rangos indicados fueran precedidos por la palabra "alrededor de" o "aproximadamente". De esta manera, pueden usarse variaciones por encima y por debajo de los intervalos establecidos para lograr sustancialmente los mismos resultados que los valores dentro de los intervalos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" cuando se refiere a un valor numérico tendrán sus significados simples y ordinarios para una persona de experiencia ordinaria en la técnica con la que la materia divulgada está más estrechamente relacionada o el arte relevante para el rango o elemento en cuestión. La cantidad de ampliación del límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que pueden considerarse incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto que tendrá una determinada cantidad de variación en el rendimiento de la materia reclamada, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la materia. Tal como se usa en el presente documento, el uso de cantidades diferentes de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar la forma en que el uso de las palabras "alrededor de" o "aproximadamente" servirá para ampliar un valor o rango numérico particular. Por lo tanto, como una cuestión general, "aproximadamente" o "aproximadamente" amplía el valor numérico. Además, la divulgación de rangos se entiende como un rango continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo más la ampliación del rango permitido por el uso del término "alrededor de" o "aproximadamente". Por lo tanto, la enumeración de rangos de valores aquí simplemente sirve como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si se recitara individualmente aquí.

35 **[0374]** Debe entenderse que cualesquiera intervalos, relaciones y rangos de relaciones que puedan formarse por, o derivarse de, cualquiera de los datos divulgados en este documento representan realizaciones adicionales de la presente divulgación y se incluyen como parte de la divulgación como si se expusieran explícitamente. Esto incluye rangos que pueden formarse que incluyen o no un límite superior o inferior finito. De acuerdo con esto, una persona con una experiencia normal en la técnica más estrechamente relacionada con un rango, relación o intervalo de relaciones particular apreciará que tales valores se pueden derivar inequívocamente de los datos presentados aquí.

45

50

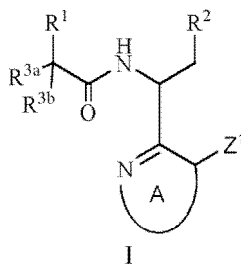
55

60

65

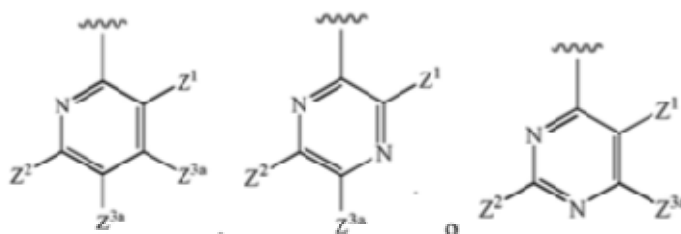
## Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



en donde:

A es



en donde cada  $Z^{3a}$  se selecciona independientemente de H y  $Z^3$ ;

$R^1$  es heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en donde el heteroarilo bicíclico o el heteroarilo tricíclico tiene 4-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema del anillo, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^4$ ;

$R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^5$ ;

cada  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_3$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_3$ ), o  $R^{3a}$  se selecciona de H, alquilo ( $C_1-C_3$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_3$ ) y  $R^{3b}$  es seleccionado de -OH y -CN;

$Z^1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo monocíclico y heterociclo bicíclico, en el que el heterociclo monocíclico y el heterociclo bicíclico tienen 4-8 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo, y en el que cualquier fenilo, heteroarilo monocíclico y heterociclo bicíclico de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ ;

cada  $Z^{1a}$  se selecciona independientemente de ( $C_3-C_7$ ) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, - $OR_{n1}$ , - $OC(O)R_{p1}$ , - $OC(O)NR_{q1}R_{r1}$ , - $SR_{n1}$ , - $S(O)R_{p1}$ , - $S(O)_2OH$ , - $S(O)_2R_{p1}$ , - $S(O)_2NR_{q1}R_{r1}$ , - $NR_{q1}R_{r1}$ , - $NR_{n1}COR_{p1}$ , - $NR_{n1}CO_2R_{p1}$ , - $NR_{n1}CONR_{q1}R_{r1}$ , - $NR_{n1}S(O)_2R_{p1}$ , - $NR_{n1}S(O)_2OR_{p1}$ , - $NR_{n1}S(O)_2NR_{q1}R_{r1}$ ,  $NO_2$ , - $C(O)R_{n1}$ , - $C(O)OR_{n1}$ , - $C(O)NR_{q1}R_{r1}$  y - $S(O)_2NR_{n1}COR_{p1}$ , en donde cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$ ;

cada  $Z^{1b}$  se selecciona independientemente de alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ) y alquino ( $C_2-C_8$ ), en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ) y alquino ( $C_2-C_8$ ) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$ ; cada  $Z^{1c}$  se selecciona independientemente de ( $C_3-C_7$ ) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, - $OR_{n2}$ , - $OC(O)R_{p2}$ , - $OC(O)NR_{q2}RR^2$ , - $SR_{n2}$ , - $S(O)R_{p2}$ , - $S(O)_2OH$ , - $S(O)_2R_{p2}$ , - $S(O)_2NR_{q2}RR^2$ , - $NR_{q2}RR^2$ , - $NR_{n2}COR_{p2}$ , - $NR_{n2}CO_2R_{p2}$ , - $NR_{n2}CONR_{q2}RR^2$ , - $NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ , - $NR_{n2}S(O)_2OR_{p2}$ , - $NR_{n2}S(O)_2NR_{q2}RR^2$ ,  $NO_2$ , - $C(O)R_{n2}$ , - $C(O)OR_{n2}$ , - $C(O)NR_{q2}RR^2$  y ( $C_1-C_8$ ) heteroalquilo;

cada  $Z^{1d}$  se selecciona independientemente de alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ), alquino ( $C_2-C_8$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_8$ ); cada  $R_{n1}$  se selecciona independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ), alquino ( $C_2-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{n1}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ) y alquino ( $C_2-C_8$ ) de  $R_{n1}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$ ;

cada  $R_{p1}$  se selecciona independientemente de alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ), alquino ( $C_2-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ) arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{p1}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ) y alquino ( $C_2-C_8$ ) de  $R_{p1}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$ ;

$R_{q1}$  y  $R_{r1}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ), alquino ( $C_2-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquiera ( $C_3-C_7$ ) carbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{q1}$  o  $R_{r1}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$ , y en el que cualquier

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) alquino de R<sub>q1</sub> o R<sub>r1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;

5 cada R<sub>n2</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y (heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

6 cada R<sub>p2</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y (heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) haloalquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) heteroalquilo;

10 Z<sup>2</sup> se selecciona de -OR<sub>s3</sub>-OC(O)R<sub>p3</sub>, -OC(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -SR<sub>n3</sub>, -S(O)R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>COR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p3</sub> y -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>;

15 cada Z<sup>2a</sup> se selecciona independientemente de carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CON R<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>2a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>;

20 cada Z<sup>2b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

21 cada Z<sup>2c</sup> se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub> COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CONR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>;

25 cada R<sub>n3</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>;

30 cada R<sub>p3</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, donde cualquiera carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>p3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>;

35 R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>q3</sub> o R<sub>r3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>, o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heteroarilo monocíclico, en el que el heteroarilo monocíclico, el heteroarilo bicíclico y el heterociclo bicíclico tienen 1-8 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos en el sistema de anillo y en donde el heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>;

40 cada R<sub>s3</sub> se selecciona independientemente entre alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>s3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2b</sup> o Z<sup>2c</sup>, y en el que cualquier alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de R<sub>s3</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>, o R<sub>s3</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con uno o más grupos Z<sup>2a</sup>;

45 cada R<sub>n4</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

46 cada R<sub>p4</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), (haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

47 R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

48 cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -CN, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

50 cada Z<sup>4</sup> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n5</sub>, -OC(O)R<sub>p5</sub>, -OC(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -SR<sub>n5</sub>, -S(O)R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>COR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CONR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n5</sub>, -C(O)R<sub>n5</sub>, -C(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub> y -B(OR<sub>q5</sub>) (OR<sub>r5</sub>) donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup> o Z<sup>4b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4a</sup>;

55 cada Z<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n6</sub>, -OC(O)R<sub>p6</sub>, -OC(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -SR<sub>n6</sub>, -S(O)R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>COR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CON R<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n6</sub>, -C(O)OR<sub>n6</sub> y -C(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>4a</sup> es opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup>;

60 cada Z<sup>4b</sup> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de Z<sup>4b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup>; cada Z<sup>4c</sup> se selecciona independientemente de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) carbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n7</sub>, -OC(O)R<sub>p7</sub>, -OC(O)NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, -SR<sub>n7</sub>, -S(O)R<sub>p7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, -NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, -NR<sub>n7</sub>COR<sub>p7</sub>, -NR<sub>n7</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p7</sub>, -NR<sub>n7</sub>CON R<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, -NR<sub>n7</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p7</sub>, -NR<sub>n7</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p7</sub>, -NR<sub>n7</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n7</sub>, -C(O)OR<sub>n7</sub>, -C(O)NR<sub>q7</sub>R<sub>r7</sub> y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

65

cada  $Z^{4d}$  se selecciona independientemente de alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_4$ ); cada  $R_{n5}$  se selecciona independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{n5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4a}$  o  $Z^{4b}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ) y alquinilo ( $C_2-C_4$ ) de  $R_{n5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4a}$ ;

cada  $R_{p5}$  se selecciona independientemente de alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo o heterociclo de  $R_{p5}$  es opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4a}$  o  $Z^{4b}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ) o alquinilo ( $C_2-C_4$ ) de  $R_{p5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4a}$ ;

$R_{q5}$  y  $R_{r5}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, donde cualquiera ( $C_3-C_7$ ) carbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{q5}$  o  $R_{r5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4a}$  o  $Z^{4b}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ) y ( $C_2-C_4$ ) alquinilo de  $R_{q5}$  o  $R_{r5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4a}$ ;

cada  $R_{n6}$  se selecciona independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{n6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ) y alquinilo ( $C_2-C_4$ ) de  $R_{n6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;

cada  $R_{p6}$  se selecciona independientemente de alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{p6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ) y alquinilo ( $C_2-C_4$ ) de  $R_{p6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;

$R_{q6}$  y  $R_{r6}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquiera ( $C_3-C_7$ ) carbociclo, arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{q6}$  o  $R_{r6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ) y ( $C_2-C_4$ ) alquinilo de  $R_{q6}$  o  $R_{r6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;

cada  $R_{n7}$  se selecciona independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo ( $C_1-C_4$ ) y (heteroalquilo  $C_1-C_4$ );

cada  $R_{p7}$  se selecciona independientemente de alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloalquilo ( $C_1-C_4$ ) y (heteroalquilo  $C_1-C_4$ );

$R_{q7}$  y  $R_{r7}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenido ( $C_2-C_4$ ), alquinilo ( $C_2-C_4$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo, arilo, ( $C_1-C_4$ ) haloalquilo y ( $C_1-C_4$ ) heteroalquilo;

cada  $Z^5$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $C_1-C_6$ ), halógeno, -CN y -OR<sub>n8</sub>, donde cualquier alquilo ( $C_1-C_6$ ) de  $Z^5$  está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

cada  $R_{n8}$  se selecciona independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_3$ ), haloalquilo ( $C_1-C_3$ ) y carbociclo ( $C_3-C_7$ ); o una sal de los mismos

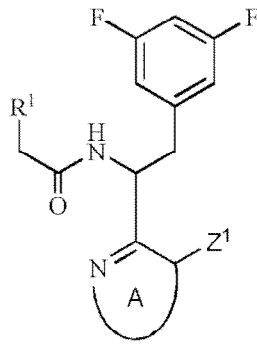
donde arilo en  $Z^{1a}$ ,  $Z^{1c}$ ,  $R_{n1}$ ,  $R_{p1}$ ,  $R_{q1}$ ,  $R_{r1}$ ,  $R_{n2}$ ,  $R_{p2}$ ,  $R_{q2}$ ,  $R_{r2}$ ,  $Z^{2a}$ ,  $R_{n3}$ ,  $R_{p3}$ ,  $R_{q3}$ ,  $R_{r3}$ ,  $R_{s3}$ ,  $Z^4$ ,  $Z^{4a}$ ,  $Z^{4b}$ ,  $Z^{4c}$ ,  $R_{n5}$ ,  $R_{p5}$ ,  $R_{q5}$ ,  $R_{r5}$ ,  $R_{n6}$ ,  $R_{p6}$ ,  $R_{q6}$ ,  $R_{r6}$ ,  $R_{n7}$ ,  $R_{p7}$ ,  $R_{q7}$  y  $R_{r7}$  se seleccionan de fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antracénilo;

heteroarilo en  $Z^{1a}$ ,  $Z^{1c}$ ,  $R_{n1}$ ,  $R_{p1}$ ,  $R_{q1}$ ,  $R_{r1}$ ,  $R_{n2}$ ,  $R_{p2}$ ,  $R_{q2}$ ,  $R_{r2}$ ,  $Z^{2a}$ ,  $R_{n3}$ ,  $R_{p3}$ ,  $R_{q3}$ ,  $R_{r3}$ ,  $R_{s3}$ ,  $Z^4$ ,  $Z^{4a}$ ,  $Z^{4b}$ ,  $Z^{4c}$ ,  $R_{n5}$ ,  $R_{p5}$ ,  $R_{q5}$ ,  $R_{r5}$ ,  $R_{n6}$ ,  $R_{p6}$ ,  $R_{q6}$ ,  $R_{r6}$ ,  $R_{n7}$ ,  $R_{p7}$ ,  $R_{q7}$  y  $R_{r7}$  se seleccionan entre piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo benzofuranilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo-4(3H)-ona, triazolilo 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol y 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol; y

heterociclo en  $Z^{1a}$ ,  $Z^{1c}$ ,  $R_{n1}$ ,  $R_{p1}$ ,  $R_{q1}$ ,  $R_{r1}$ ,  $R_{n2}$ ,  $R_{p2}$ ,  $R_{q2}$ ,  $R_{r2}$ ,  $Z^{2a}$ ,  $R_{n3}$ ,  $R_{p3}$ ,  $R_{q3}$ ,  $R_{r3}$ ,  $R_{s3}$ ,  $Z^4$ ,  $Z^{4a}$ ,  $Z^{4b}$ ,  $Z^{4c}$ ,  $R_{n5}$ ,  $R_{p5}$ ,  $R_{q5}$ ,  $R_{r5}$ ,  $R_{n6}$ ,  $R_{p6}$ ,  $R_{q6}$ ,  $R_{r6}$ ,  $R_{n7}$ ,  $R_{p7}$ ,  $R_{q7}$  y  $R_{r7}$  se seleccionan de aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3; 4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolinilo]-3'-ona, isoindolinilo-1-ona, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, imidazolidina-2-ona y pirrolidina-2-ona.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno H.
3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde cada  $Z^5$  es halo.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde cada  $Z^5$  es fluoro.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde  $R^2$  es 3,5-difluorofenilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula Id:

5



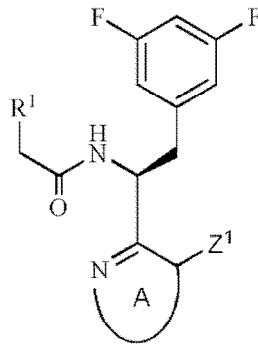
10

15

Id

o una sal del mismo, o un compuesto de fórmula Ie:

20



25

30

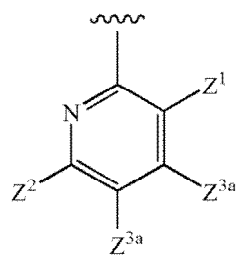
Ie

35

o una sal del mismo

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde A es:

40



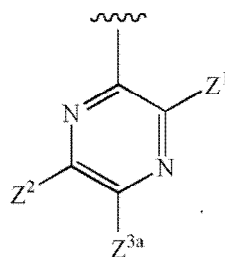
45

50

en el que cada Z<sup>3a</sup> se selecciona independientemente de H y Z<sup>3</sup>;

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde A es:

55



60

65

en donde  $Z^{3a}$  se selecciona de H y  $Z^3$ .

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7-8 en donde cada  $Z^{3a}$  es H.

5 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde  $Z^1$  es:

(i) seleccionado entre fenilo, isoindolinilo-1-ona y piridinilo, en donde cualquier fenilo, isoindolinilo-1-ona y piridinilo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ ; o

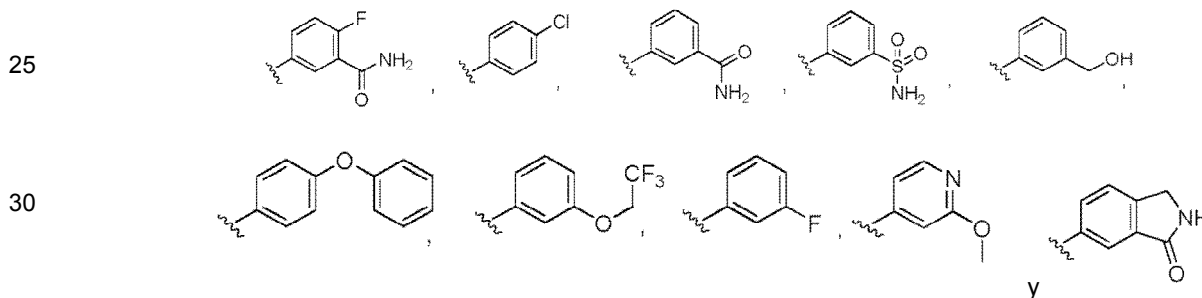
(ii) fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ .

10 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde cada  $Z^{1a}$  se selecciona independientemente entre halógeno,  $-OR_{n1}$ ,  $-S(O)_2NR_{q1}R_{r1}$  y  $-C(O)NR_{q1}R_{r1}$ , y cada  $Z^{1b}$  es alquilo ( $C_1-C_8$ ), en donde cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$ .

15 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde  $Z^{1c}$  es  $-OR_{n2}$ .

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en donde  $R_{q1}$  y  $R_{r1}$  son cada uno H,  $R_{n1}$  es fenilo o alquilo ( $C_1-C_8$ ) en donde cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) de  $R_{n1}$  está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y  $R_{n2}$  es H.

20 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde  $Z^1$  se selecciona de:



35 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde  $Z^2$  se selecciona de  $-OC(O)R_{p3}$  y  $-NR_{q3}R_{r3}$ .

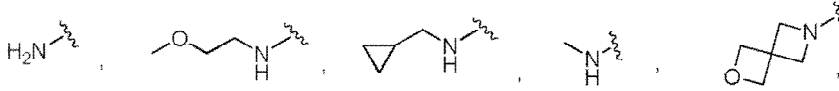
40 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 en donde  $R_{p3}$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ), en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_4$ ) es opcionalmente con uno o más grupos  $Z^{2a}$ , por ejemplo, donde  $R_{p3}$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ).

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde  $Z^2$  es  $-NR_{q3}R_{r3}$ .

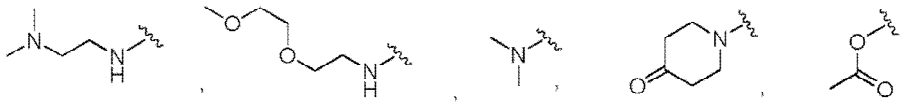
45 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en donde cada  $R_{n4}$  se selecciona independientemente de H, alquilo ( $C_1-C_4$ ) y heteroalquilo ( $C_1-C_4$ ), y en donde  $R_{q4}$  y  $R_{r4}$  son cada uno alquilo ( $C_1-C_4$ ).

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde  $Z^2$  se selecciona de:

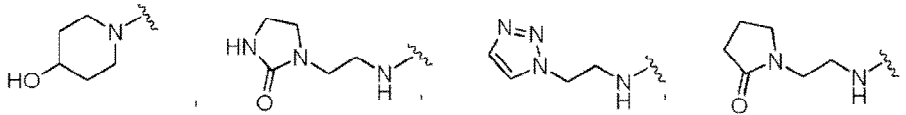
5



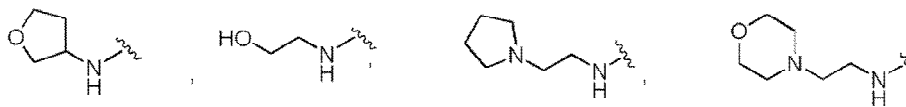
10



15

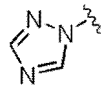


20



y

25



30 **20.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde A se selecciona de:

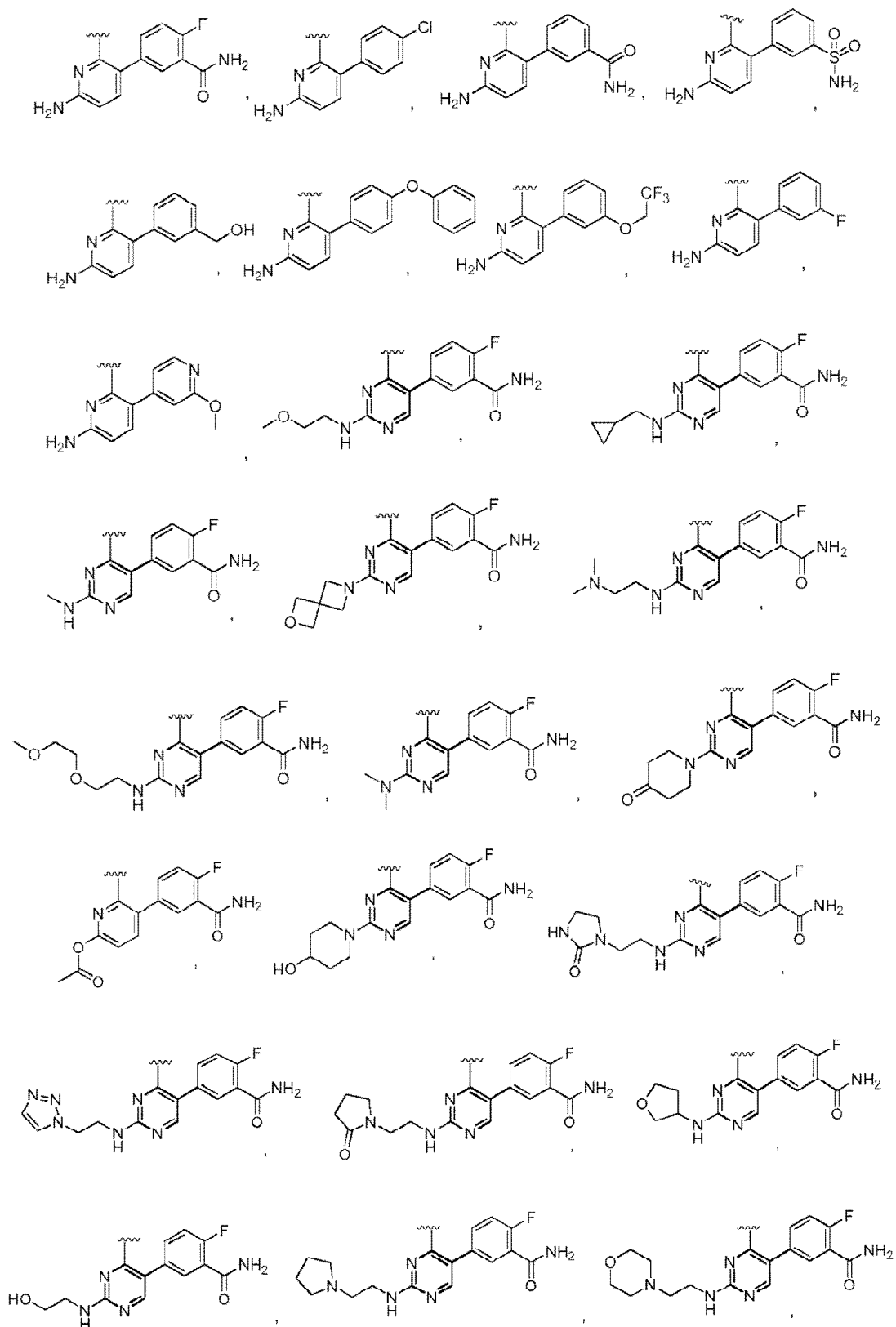
35

40

45

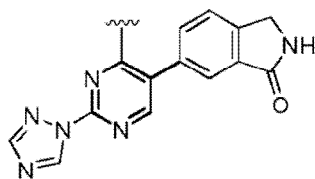
50





y

5



10

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde:

15

(i) R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene 4-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup>;

(ii) R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene 6-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup>;

20

(iii) R<sup>1</sup> se selecciona de indolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, en el que cualquier indolilo y 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup>; o

(iv) R<sup>1</sup> se selecciona de indol-3-ilo y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, en donde cualquier indol-3-ilo y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup>.

25

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 en el que cada Z<sup>4</sup> es:

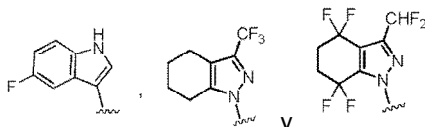
(i) independientemente seleccionado de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y halógeno, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

(ii) se selecciona independientemente entre fluoro, trifluorometilo y difluorometilo.

30

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que R<sup>1</sup> se selecciona de:

35



24. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

40

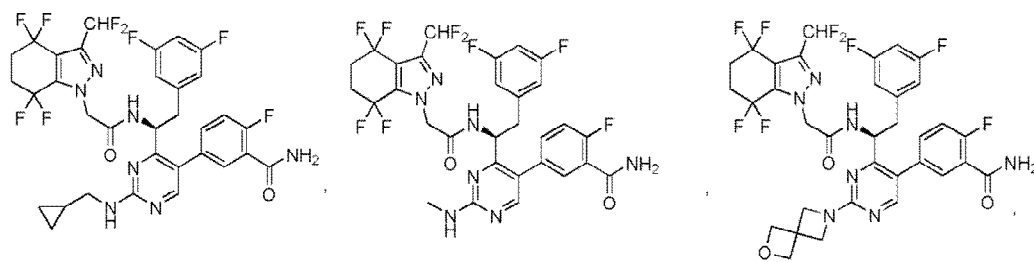
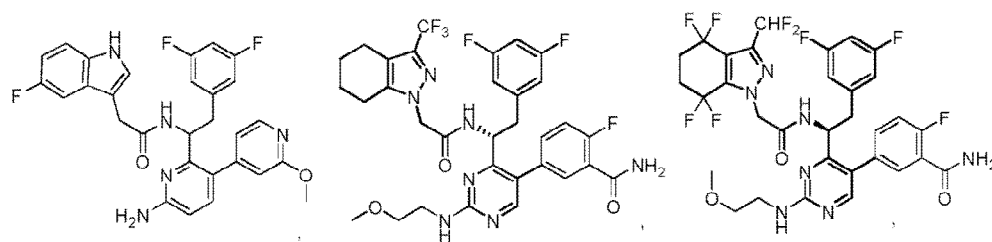
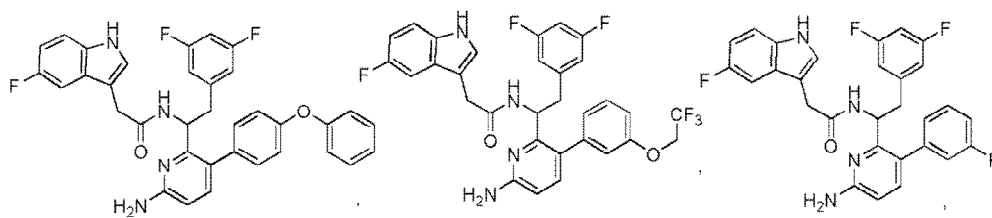
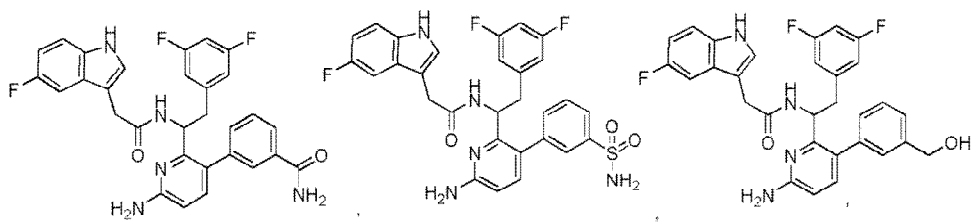
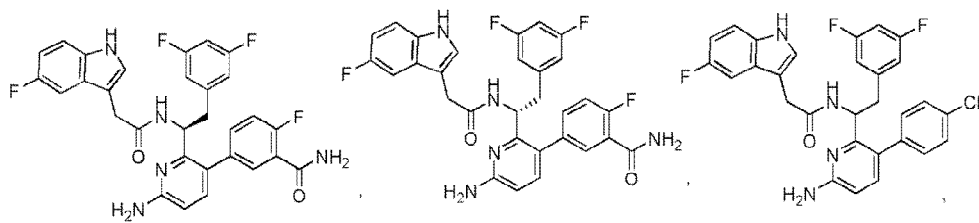
45

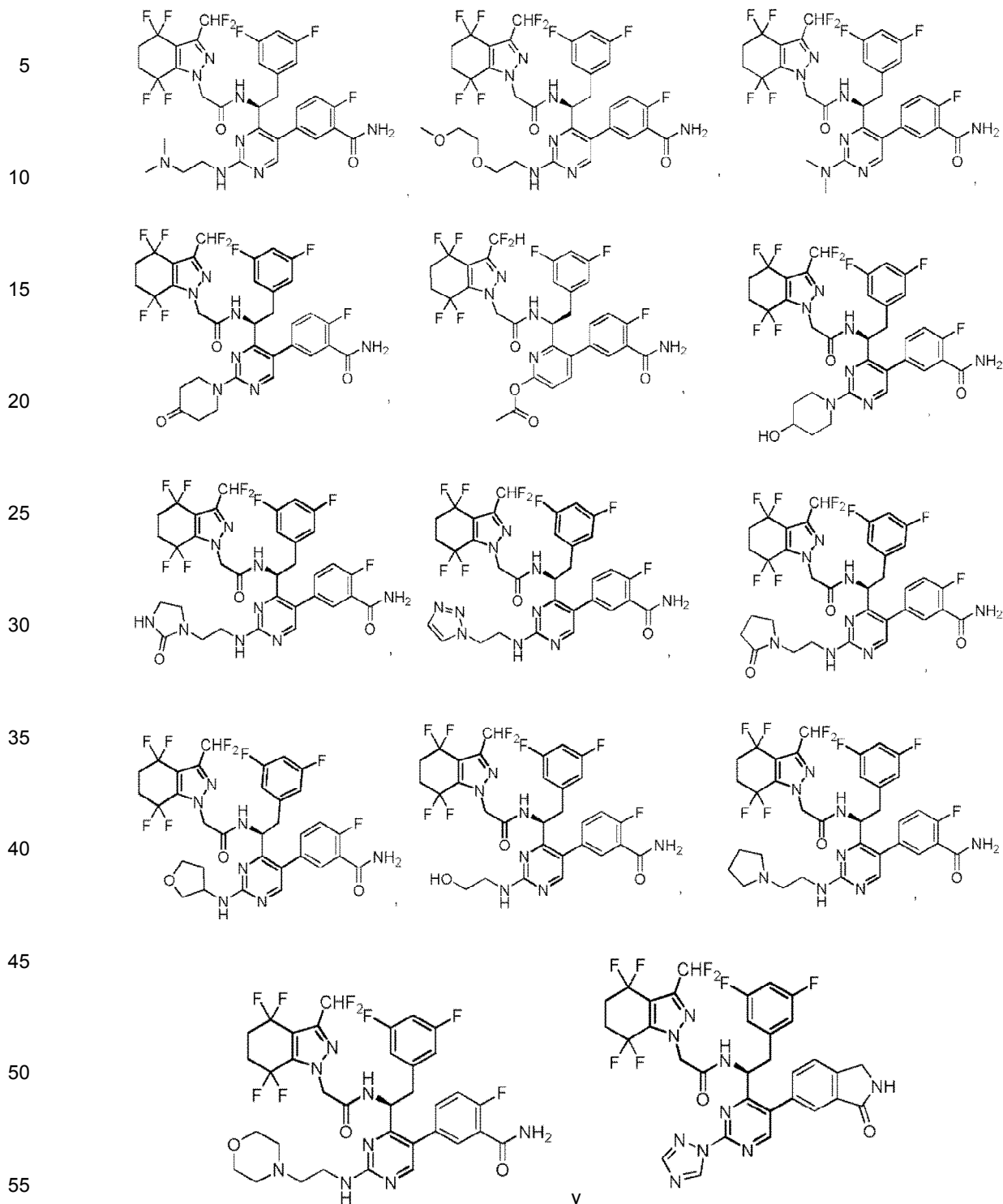
50

55

60

65





y sus sales

- 60
- 25.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65
- 26.** Un compuesto de fórmula I como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales

seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de inversión transcriptasa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otras combinaciones para el tratamiento un método para tratar una infección por VIH en un mamífero.

5

**27.** Un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica, por ejemplo en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por virus *Retroviridae*, tal como una infección por VIH.

10

**28.** El uso de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por virus *Retroviridae*, tal como una infección por VIH en un mamífero.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65