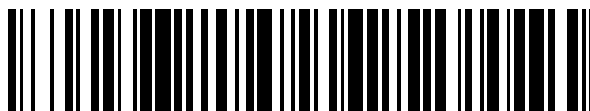


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 554**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2015 PCT/US2015/021638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15143255**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2015 E 15714137 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3119785**

54 Título: **Compuestos de azabenzofurano que contienen ciano para el tratamiento de la hepatitis C**

30 Prioridad:

**21.03.2014 US 201461968763 P**

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

**05.11.2018**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**WANG, TAO;  
EASTMAN, KYLE J.;  
ZHANG, ZHONGXING;  
PARCELLA, KYLE E.;  
YIN, ZHIWEI y  
KADOW, JOHN F.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 688 554 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de azabenzofurano que contienen ciano para el tratamiento de la hepatitis C

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a nuevos compuestos, incluyendo sus sales, que tienen actividad frente al virus de la hepatitis C (VHC) que son útiles en el tratamiento de aquellos infectados por VHC. La invención también se refiere a las composiciones y a los métodos de preparación y de uso de estos compuestos.

10

**Antecedentes de la invención**

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano importante, que infecta, según las estimaciones, a 170 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente cinco veces el número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una parte sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrolla enfermedades hepáticas progresivas graves, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med 2001, 345, 41-52).

15

El VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la extensa similitud en la región 5' no traducida, se ha clasificado al VHC como un género separado en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones con envoltura que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante la traducción de un único marco de lectura abierto ininterrumpido.

20

Se encuentra una considerable heterogeneidad en el nucleótido y la secuencia de aminoácidos codificada a través del genoma del VHC. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los principales genotipos del VHC difieren en su distribución a lo largo del mundo, y la significancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo elusiva a pesar de numerosos estudios del posible efecto de los genotipos sobre la patogénesis y el tratamiento.

25

30

El genoma del ARN monocatenario del VHC tiene aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso de VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se efectúa mediante dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y se escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida entre la región N-terminal de NS3 (también citada como proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores aguas abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A como en trans, para el resto de sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece servir a múltiples funciones, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y ayudando posiblemente en la localización de la membrana de NS3 y otros componentes de las replicasas víricas. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los fenómenos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también citada como VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B del VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides" (Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y DeFrancesco y Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242).

35

40

45

En la actualidad, la terapia más eficaz contra el VHC emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, que da lugar a una eficacia sostenida en un 40 % de los pacientes (Poynard, T. et al. Lancet 1998, 352, 1426-1432). Los resultados clínicos recientes demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa sin modificar como monoterapia (Zeuzem, S. et al. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una parte sustancial de los pacientes no tienen una reducción sostenida en la carga vírica. Por lo tanto, existe una necesidad clara e importante de desarrollar agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

50

55

El VHC-796, un inhibidor de NS5B del VHC, ha demostrado una capacidad para reducir niveles de ARN del VHC en pacientes. Los niveles de ARN vírico se redujeron de manera transicional y después se recuperaron durante la administración cuando el tratamiento fue con el compuesto como un agente único pero los niveles cayeron más fuertemente cuando se combinó con el tratamiento habitual, que es una forma de interferón y ribavirina. El desarrollo de este compuesto se suspendió debido a la hepatotoxicidad observada durante la administración prolongada de los regímenes de combinación. La patente de Estados Unidos 7.265.152 y la correspondiente solicitud de patente de PCT WO2004/041201 describen compuestos de la clase VHC-796. Se han desvelado otros compuestos; véase, por ejemplo, el documento WO2009/101022, así como el documento WO 2012/058125. El documento WO 2011/112186 describe derivados de pirazolo [1,5-a] piridina y su uso en el tratamiento del VHC.

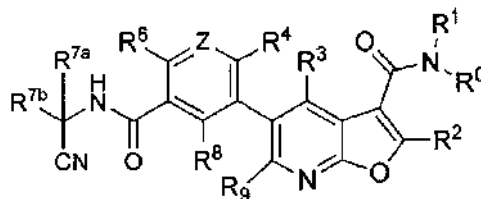
60

65

Lo que, por lo tanto, se necesita en la técnica son compuestos adicionales que sean novedosos y eficaces frente a la hepatitis C. De manera adicional, estos compuestos deberían de proporcionar ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, en relación con uno o más de su mecanismo de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad. También se necesitan nuevas formulaciones y métodos de tratamiento que utilizan estos compuestos.

**Sumario de la invención**

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



**I**

En la que

- 15 Z es C-R<sup>5</sup> o N;
- R<sup>0</sup> es hidrógeno;
- 20 R<sup>1</sup> es metilo;
- R<sup>2</sup> es fenilo que está independientemente sustituido con 0-2 halo o metoxi, o esta sustituido en posición para con W-Ar;
- 25 W es -O- o -NH-;
- Ar es fenilo o para-halofenilo;
- 30 R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor o cloro;
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y perdeuteroalcoxi;
- 35 R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y Ar<sup>1</sup>, o juntos
- R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> forman un anillo carbocíclico de 3-7 miembros;
- 40 R<sup>8</sup> es hidrógeno,
- Ar<sup>1</sup> es fenilo, un anillo heteroaromático de 5 miembros o un anillo heteroaromático de 6 miembros;
- R<sup>9</sup> se selecciona entre el grupo de hidrógeno, halo, R<sup>201</sup>, OR<sup>202</sup> y NR<sup>203</sup>R<sup>204</sup>;
- 45 R<sup>201</sup> es alquilo, alquenoilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor;
- R<sup>202</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor;
- R<sup>203</sup> es hidrógeno; y
- 50 R<sup>204</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable,

excipiente y/o diluyente.

Además, la invención proporciona uno o más compuestos de Fórmula I para su uso en métodos de tratamiento de infección por hepatitis C.

- 5 También se proporcionan como parte de la invención uno o más métodos para preparar los compuestos de Fórmula I.

La presente invención se refiere a estos, así como otros fines importantes, descritos más adelante en el presente documento.

10

### **Descripción detallada de las realizaciones**

Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

15

A menos que se exponga específicamente de otro modo en cualquier otra parte en la solicitud, los siguientes términos pueden usarse en el presente documento y tendrán los siguientes significados: "Hidrógeno" o "H" se refiere a hidrógeno, incluyendo sus isótopos, tales como deuterio, que puede representarse en el presente documento mediante la letra "D". "Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Halo" incluye todos los isómeros halogenados desde monohalo sustituidos hasta perhalo sustituidos en sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, "Haloalquilo" y "haloalcoxi", "halofenilo", "halofenoxi". "Ariilo" significa grupos de hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono, o un sistema de anillo condensado bicíclico en el que uno o ambos anillos son un grupo fenilo. Los sistemas de anillo condensados bicíclicos consisten en un grupo fenilo condensado a un anillo carbocíclico, aromático o no aromático, de cuatro a seis miembros. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los términos parentético y multiparentético están destinados a aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término, tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R. Los sustituyentes que se ilustran mediante una representación química para enlazarse a posiciones variables en un sistema de anillo múltiple (por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico) están destinados a enlazarse al anillo donde se representan para anexarse.

35

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales actúan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden emplearse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sal aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, camsilato, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sal catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

40

45

Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas de estereoisómeros, tales como racematos. Algunos estereoisómeros pueden prepararse usando métodos conocidos en la técnica. Pueden separarse mezclas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios relacionados en isómeros individuales de acuerdo con métodos conocidos comúnmente en la técnica. El uso de cuñas o almohadillas en las representaciones de estructuras moleculares en los siguientes esquemas y tablas está destinado únicamente a indicar una estereoquímica relativa, y no debe interpretarse como que implica asignaciones estereoquímicas.

50

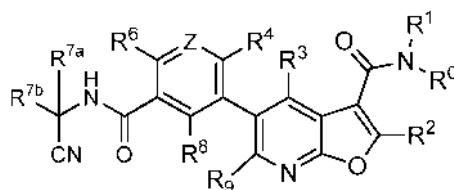
55

La invención está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

60

65

Como se ha expuesto anteriormente, la invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



**I**

- 5 en la que
- Z es C-R<sup>5</sup> o N;
- 10 R<sup>0</sup> es hidrógeno;
- R<sup>1</sup> es metilo;
- 15 R<sup>2</sup> es fenilo que está independientemente sustituido con 0-2 halo o metoxi, o esta sustituido en posición para con W-Ar;
- W es -O- o -NH-;
- 20 Ar es fenilo o para-halofenilo;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor o cloro;
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y perdeuteroalcoxi;
- 25 R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y Ar<sup>1</sup>, o juntos
- R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> forman un anillo carbocíclico de 3-7 miembros;
- 30 R<sup>8</sup> es hidrógeno;
- Ar<sup>1</sup> es fenilo, un anillo heteroaromático de 5 miembros o un anillo heteroaromático de 6 miembros:
- 35 R<sup>9</sup> se selecciona entre el grupo de hidrógeno, halo, R<sup>201</sup>, OR<sup>202</sup>, y NR<sup>203</sup>R<sup>204</sup>;
- R<sup>201</sup> es alquilo, alquenoilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor.
- R<sup>202</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor;
- 40 R<sup>203</sup> es hidrógeno; y
- R<sup>204</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor.
- 45 Se prefiere en el compuesto de Fórmula I anterior que R<sup>2</sup> sea para-fluorofenilo.
- También se prefiere que R<sup>3</sup> sea hidrógeno.
- 50 Además, se prefiere que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> se seleccionen cada uno independientemente entre el grupo de hidrógeno, flúor, -OCH<sub>3</sub>, y -OCD<sub>3</sub>.
- Se prefiere adicionalmente que R<sup>7a</sup> se seleccione entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo y ciclopropilo.
- 55 También se prefiere que R<sup>7b</sup> se seleccione entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo, ciclopropilo y Ar<sup>1</sup>.

En determinadas realizaciones, también se prefiere que  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  formen juntos un anillo ciclopropilo o ciclobutilo. Se prefiere adicionalmente que  $Ar^1$  sea fenilo o pirimidilo.

También se prefiere que  $R^9$  sea  $R^{201}$  o  $NR^{203}R^{204}$ .

5 Además, se prefiere que  $R^{201}$  sea  $-CH_2CH_2CF_3$  o vinilo.

También se prefiere que  $R^{204}$  sea  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_2CF_3$  o  $-CH_2CH_2OH$ .

10 En una realización adicional de la invención, se prefiere que  $R^2$  sea para-fluorofenilo,  $R^3$  es hidrógeno,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  se seleccionen cada uno independientemente entre el grupo de hidrógeno, flúor,  $-OCH_3$ , y  $-OCD_3$ ,

$R^{7a}$  se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo y ciclopropilo,  $R^{7b}$  se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo, ciclopropilo y  $Ar^1$ , o  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  forman juntos un anillo ciclopropilo o ciclobutilo;

15  $Ar^1$  es fenilo o pirimidilo,  $R^9$  es  $R^{201}$  o  $NR^{203}R^{204}$ ,  $R^{201}$  es  $-CH_2CH_2CF_3$  o vinilo; y  $R^{204}$  es  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_2CF_3$  o  $-CH_2CH_2OH$ .

20 En una realización más de la invención, se prefiere que  $R^4$  sea hidrógeno,  $R^5$  es hidrógeno o flúor,  $R^{7b}$  se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo y ciclopropilo, o  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  forman juntos un anillo ciclopropilo o ciclobutilo; y  $R^{201}$  es  $-CH_2CH_2CF_3$ .

25 En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula I anterior, se prefiere que Z sea N.

También se prefieren compuestos en los que Z es N,  $R^4$  es hidrógeno y  $R^6$  es  $-OCD_3$ .

En ciertas realizaciones del compuesto de Fórmula I anterior, se prefiere que Z sea  $CR^5$ .

30 Otros compuestos preferidos incluyen aquellos en los que Z es  $CR^5$ ,  $R^4$  es hidrógeno,  $R^5$  es hidrógeno o flúor,  $R^6$  es hidrógeno, flúor u  $-OCH_3$ .

$R^{7a}$  se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluorometilo o ciclopropilo.

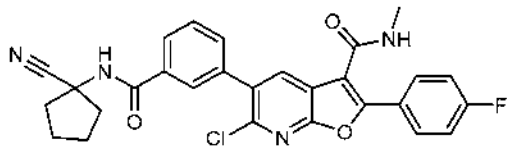
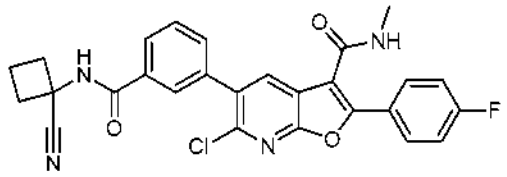
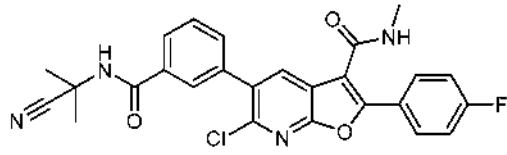
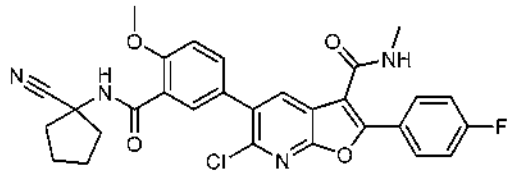
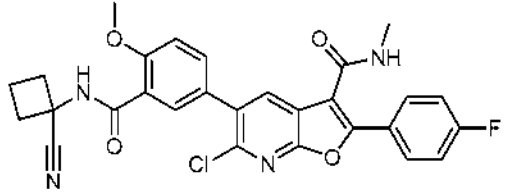
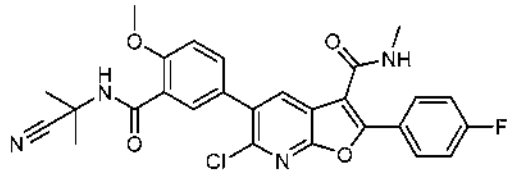
35  $R^{7b}$  se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluorometilo o ciclopropilo o  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  forman juntos un anillo ciclopropilo o ciclobutilo; y  $R^{201}$  es  $-CH_2CH_2CF_3$ .

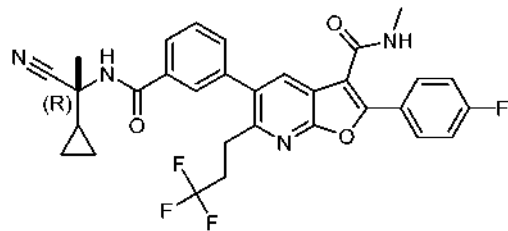
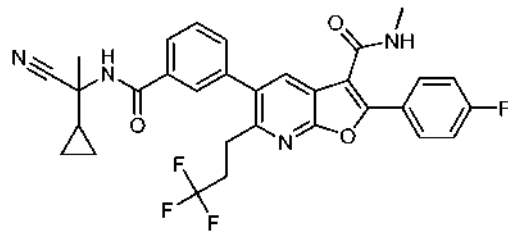
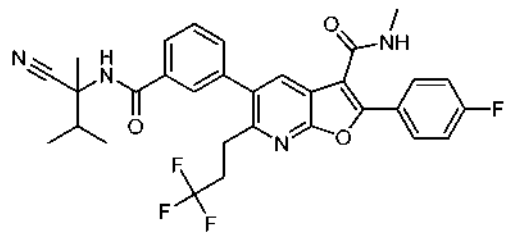
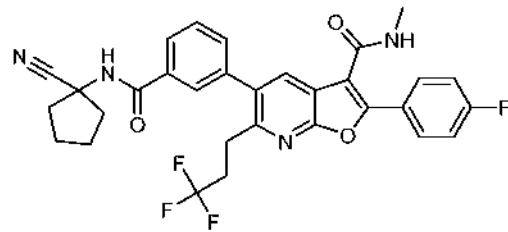
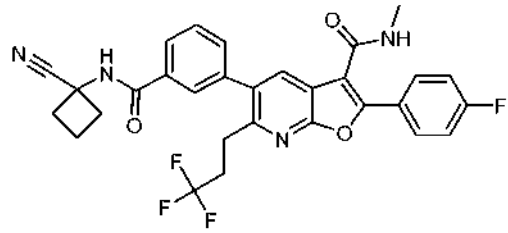
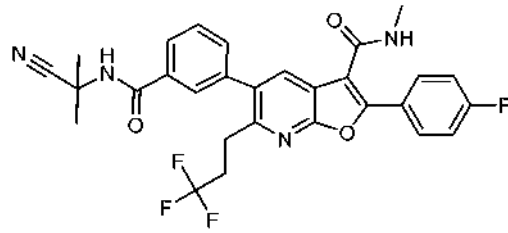
También se prefieren compuestos de Fórmula I, en la que  $R^5$  es hidrógeno,  $R^6$  es flúor,  $R^{7a}$  es metilo,  $R^{7b}$  es ciclopropilo y  $R^9$  es  $R^{201}$ .

40 Otros compuestos preferidos incluyen aquellos en los que el compuesto existe en forma de un enantiómero individual, que es: (R)-5-(3-((1-ciano-1-ciclopropiletil)carbamoil)-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida, o el otro enantiómero individual, que es: (S)-5-(3-((1-ciano-1-ciclopropiletil)carbamoil)-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.

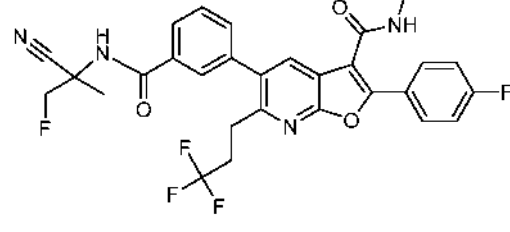
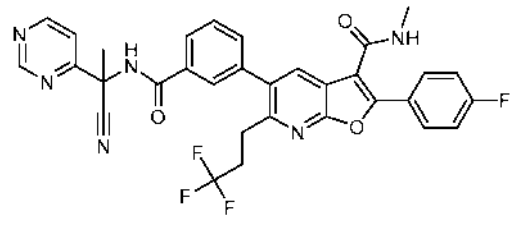
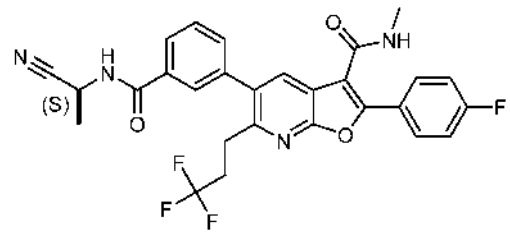
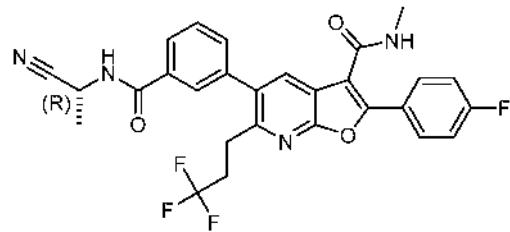
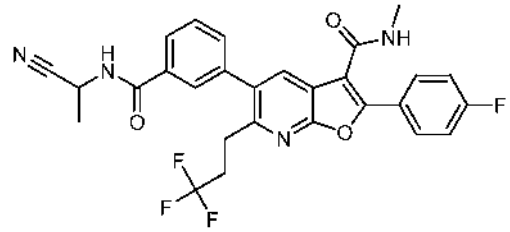
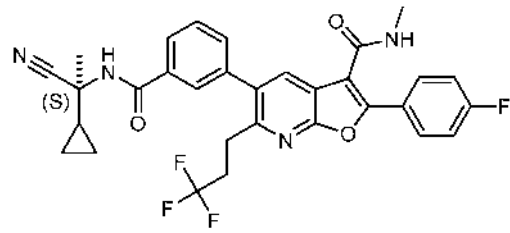
45 Incluso es más preferido el compuesto de los dos enantiómeros puros anteriores, en el que el compuesto existe como el enantiómero individual que exhibe una rotación menor se mide la rotación óptica mediante métodos convencionales en un polarímetro.

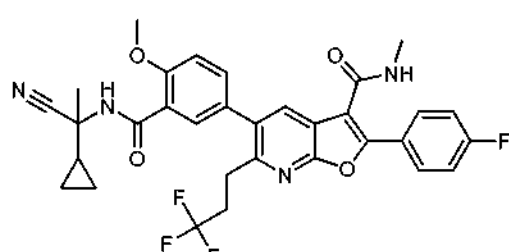
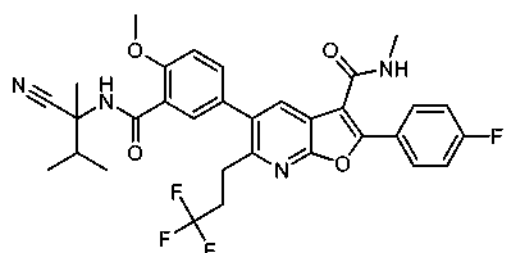
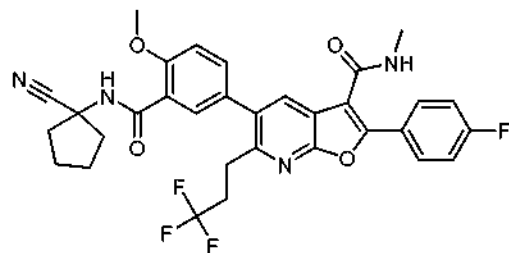
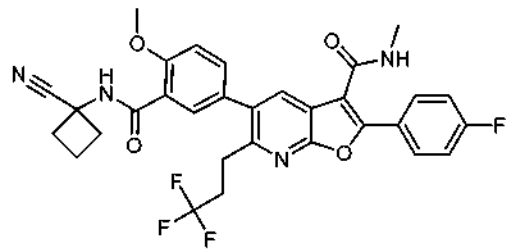
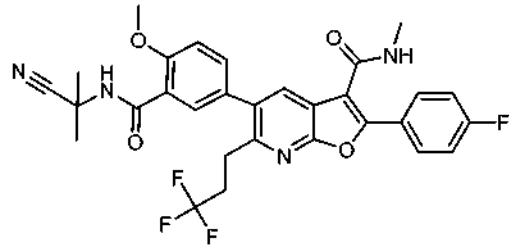
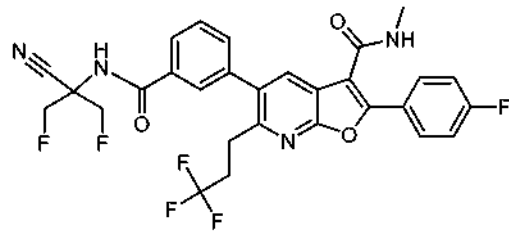
50 Algunos compuestos preferidos de la invención, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se seleccionan entre el grupo de:

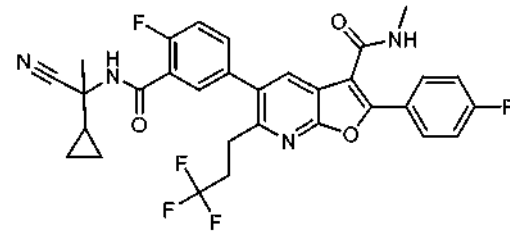
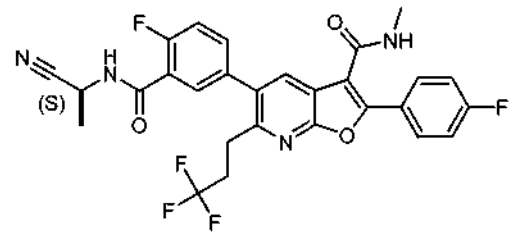
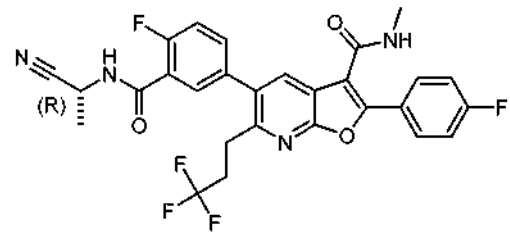
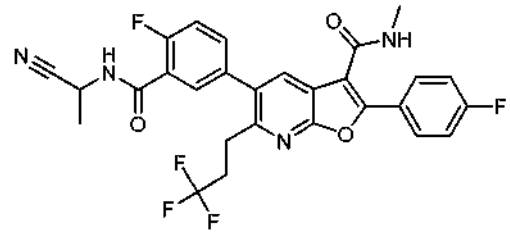
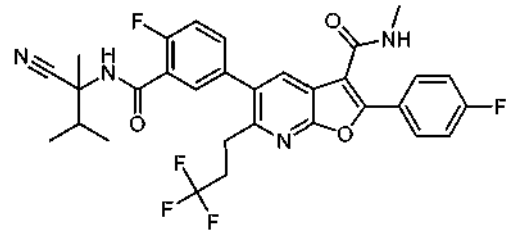
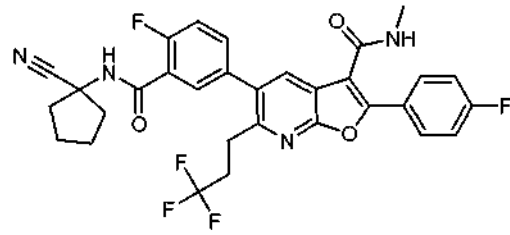


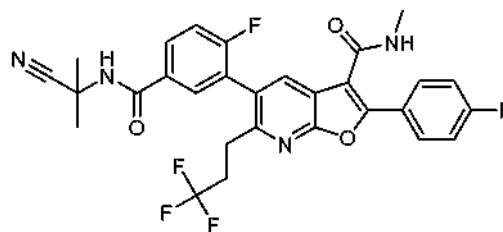
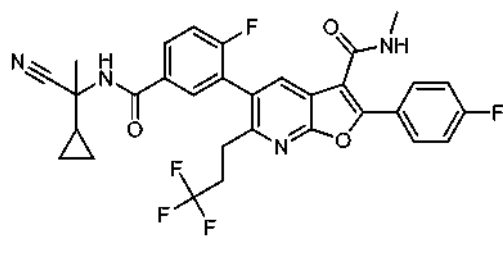
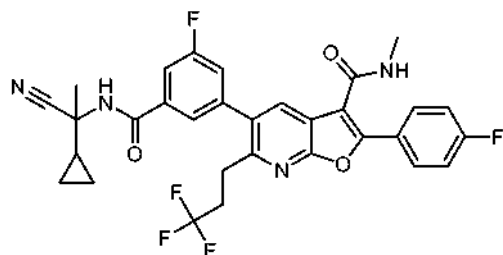
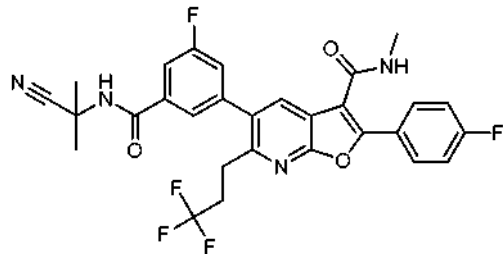
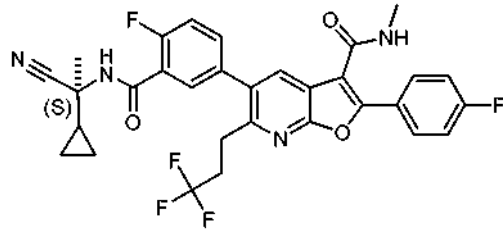
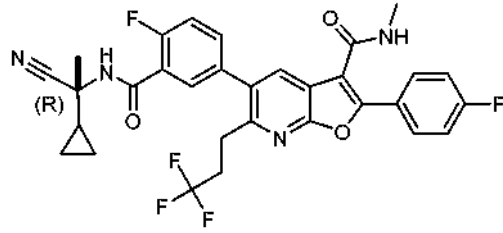


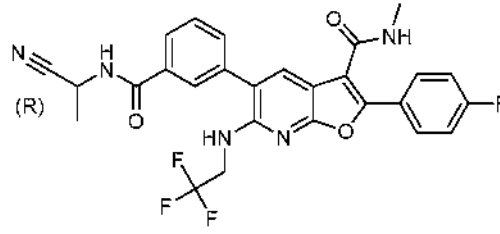
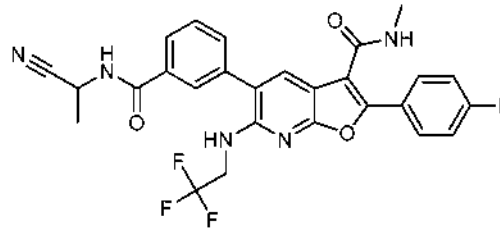
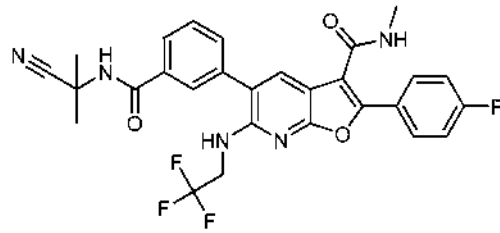
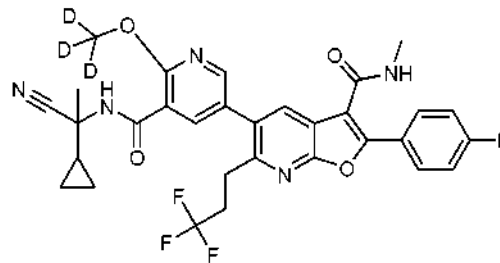
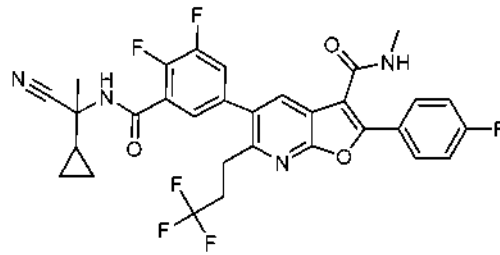
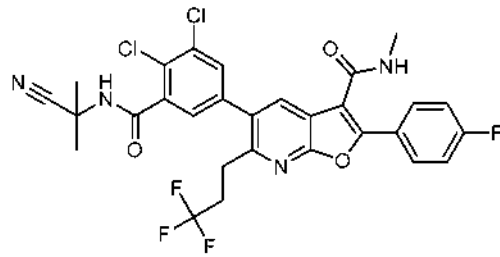


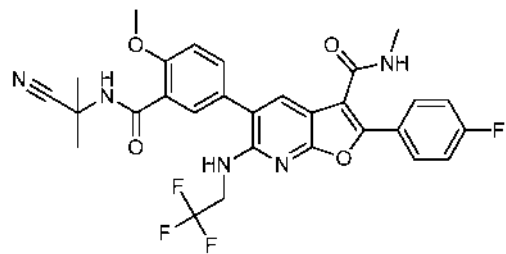
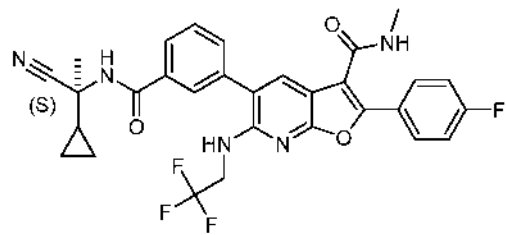
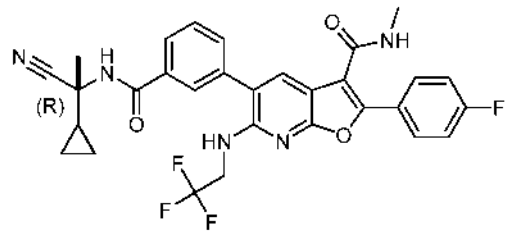
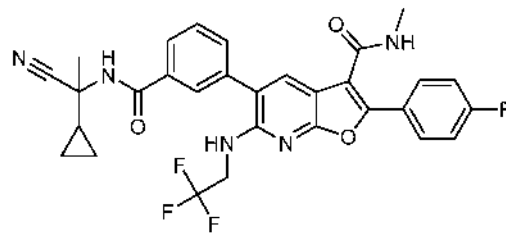
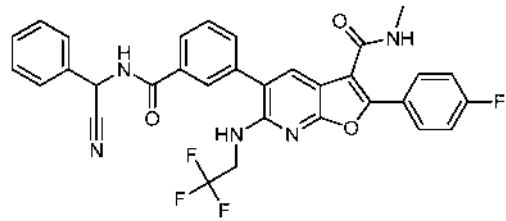
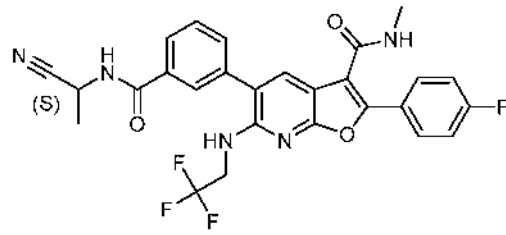


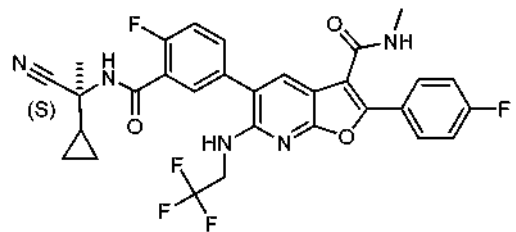
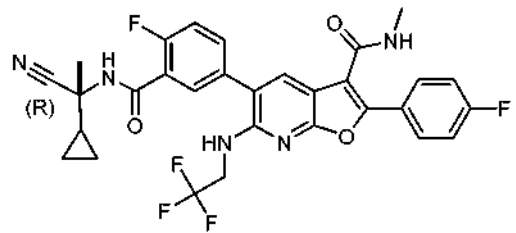
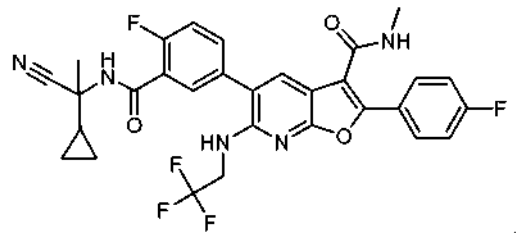
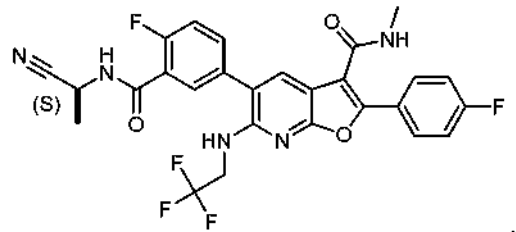
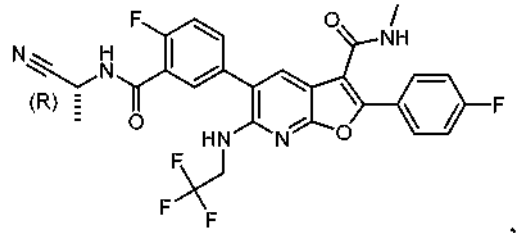
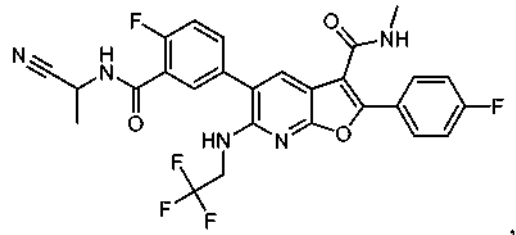


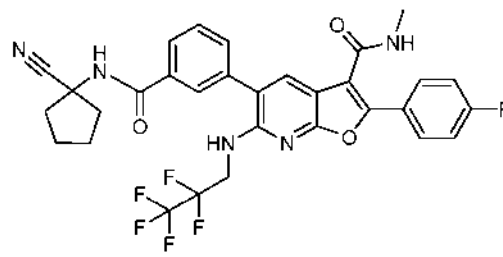
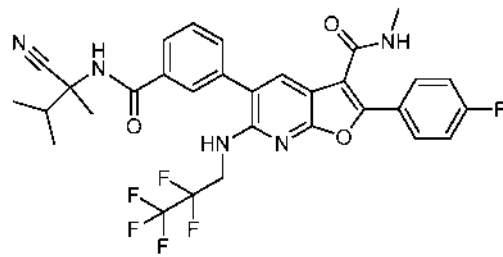
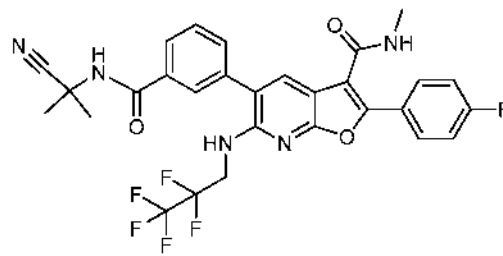
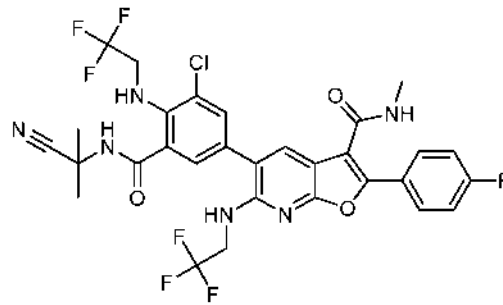
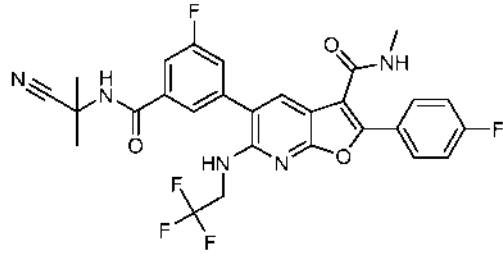
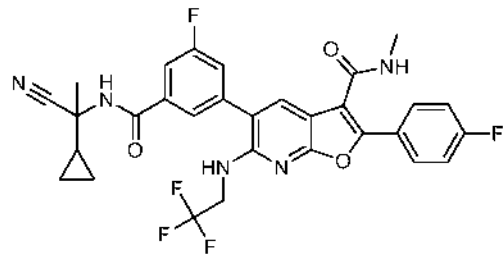




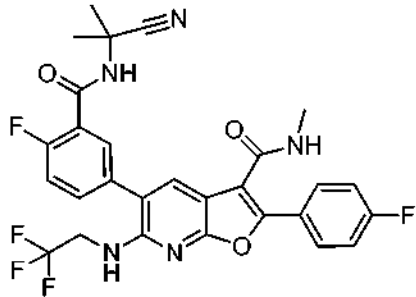
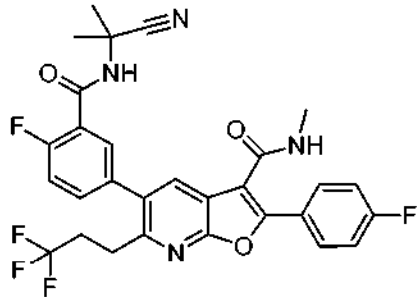
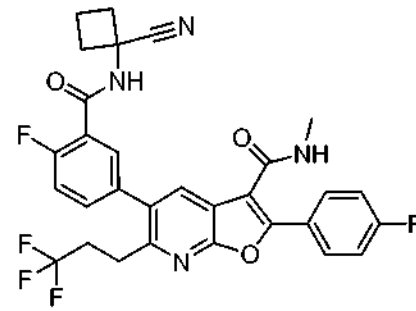
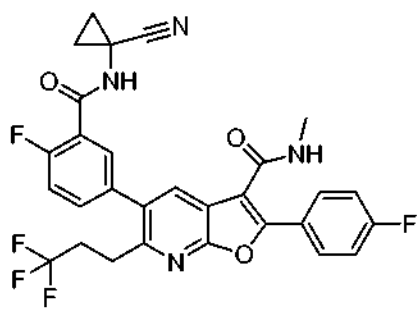
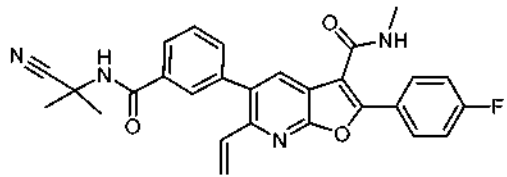
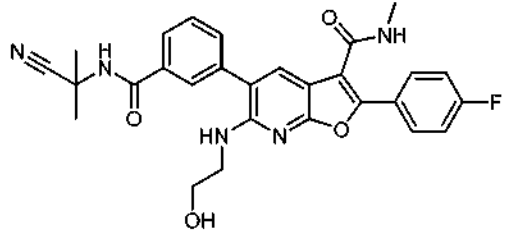
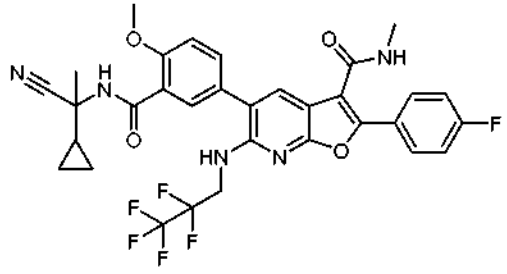
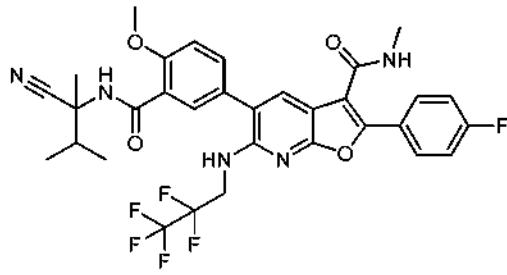




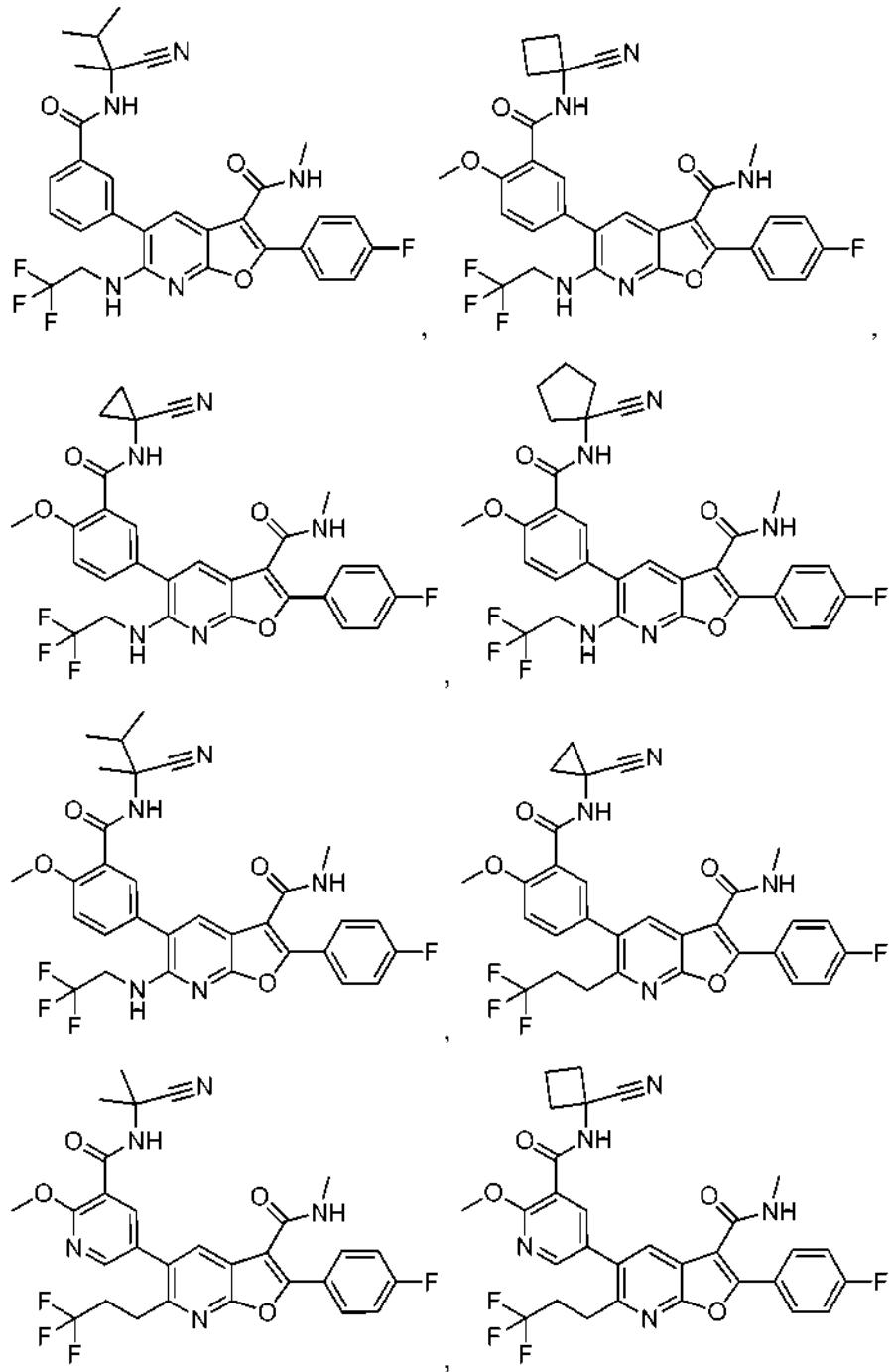


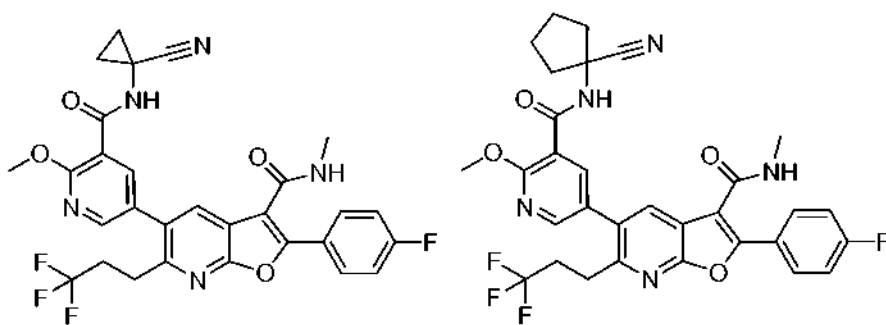




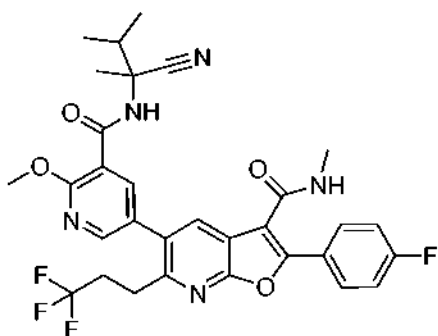




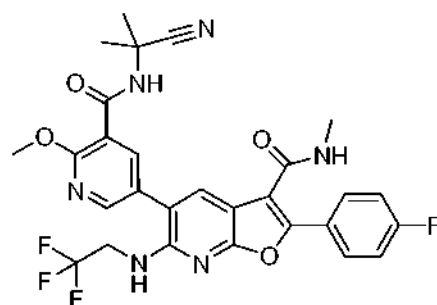




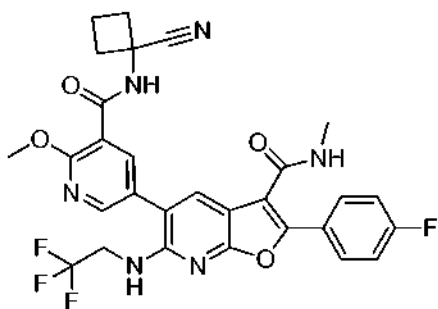
,



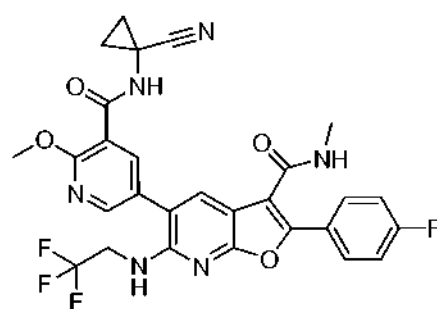
,



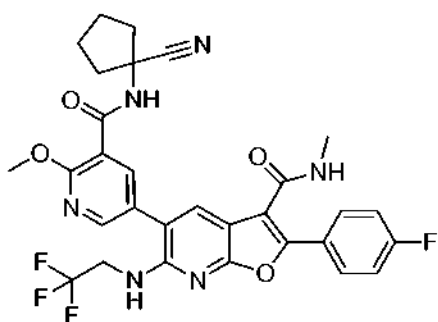
,



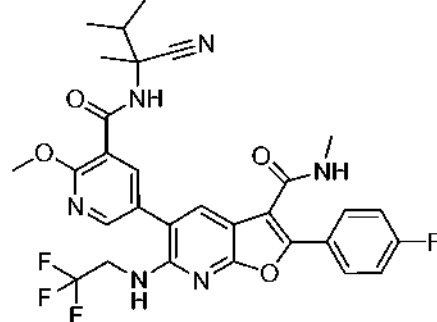
,



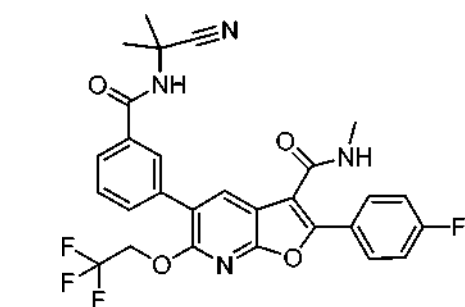
,



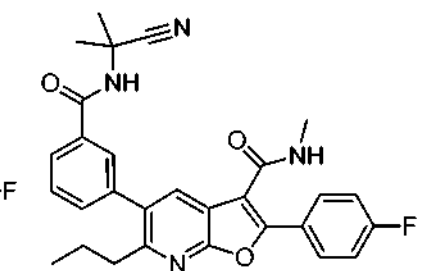
,



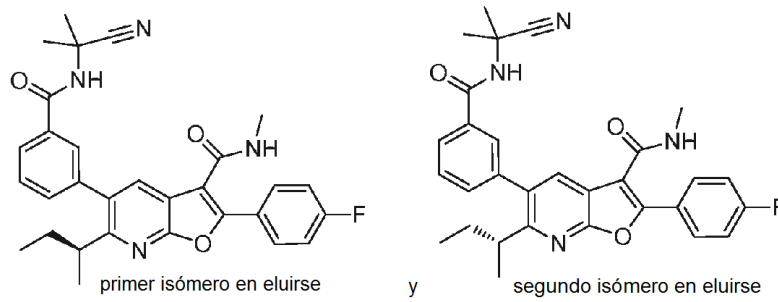
,



,

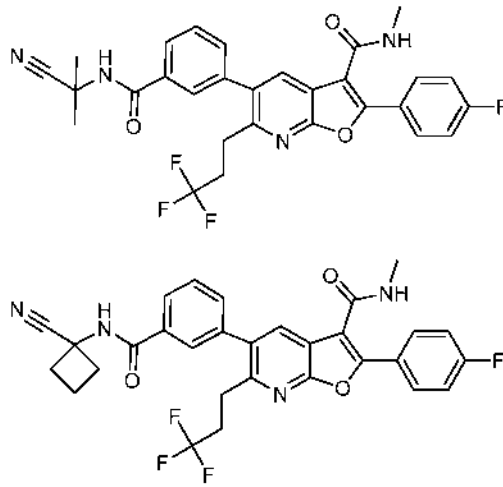


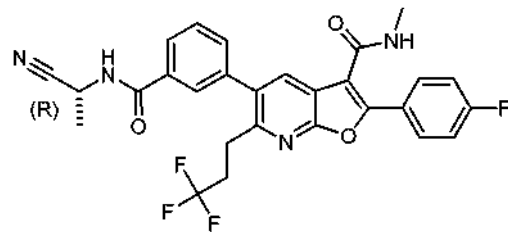
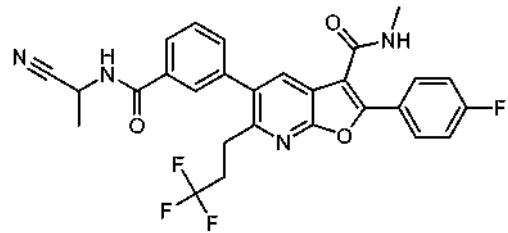
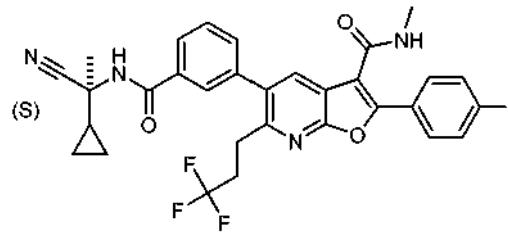
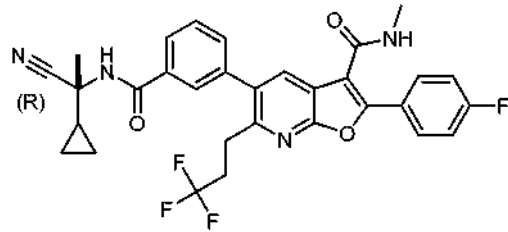
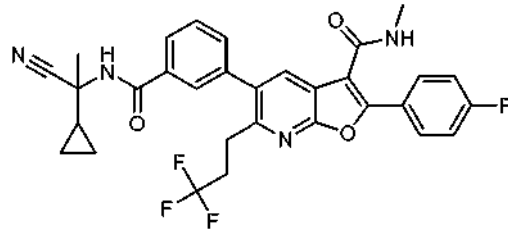
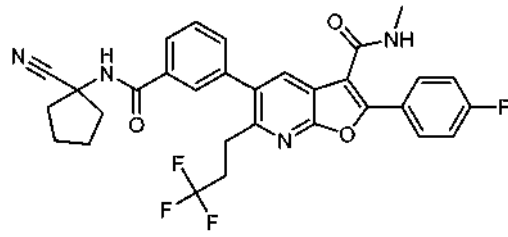
,

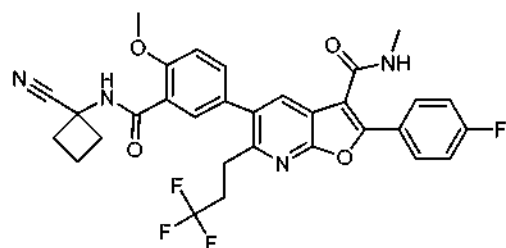
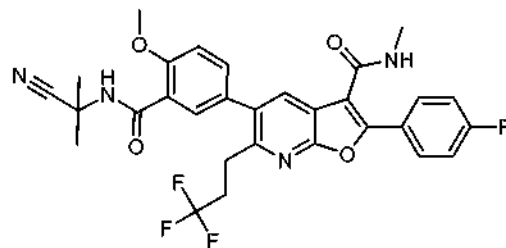
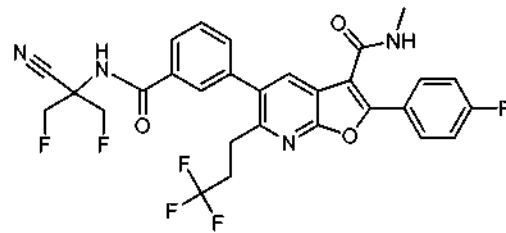
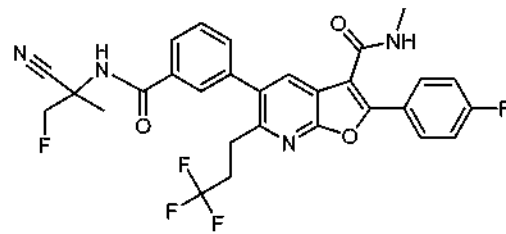
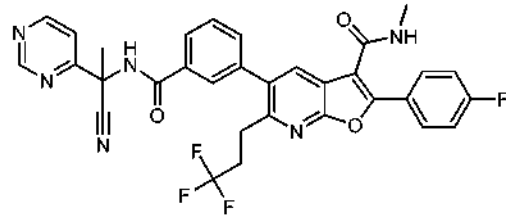
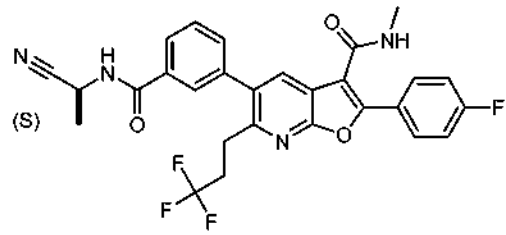


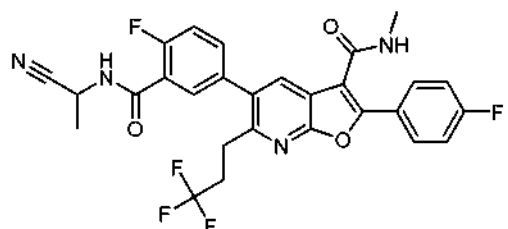
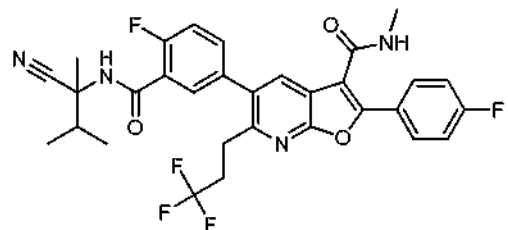
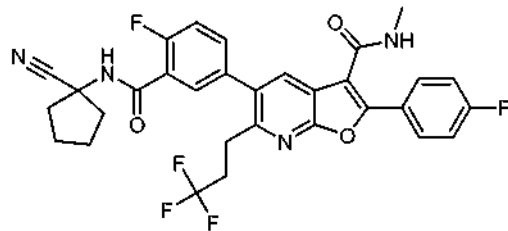
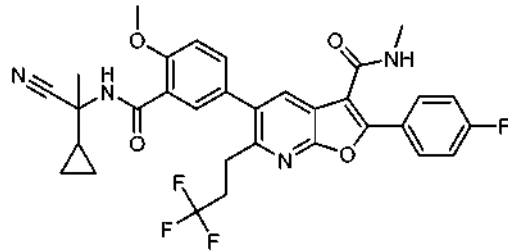
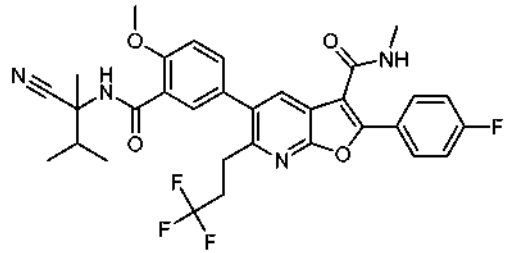
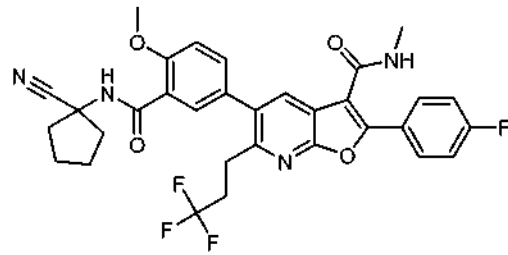
También se prefieren compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se seleccionan entre el grupo de:

5

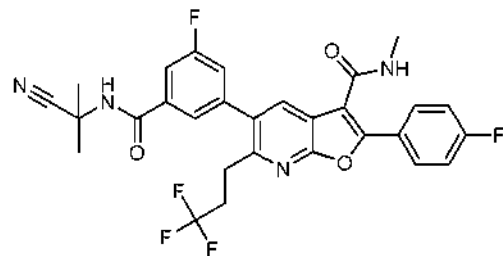
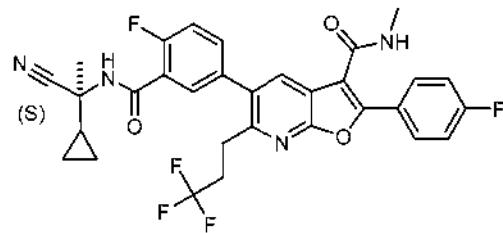
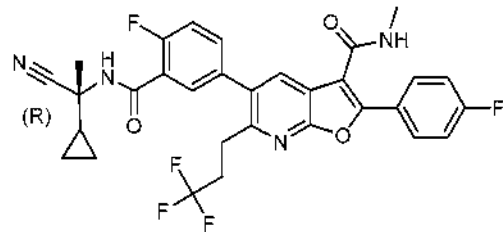
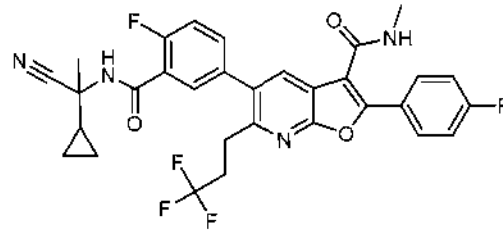
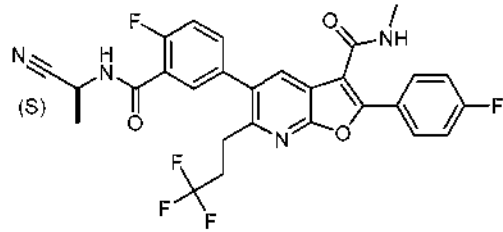
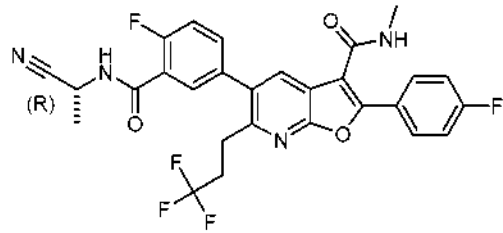


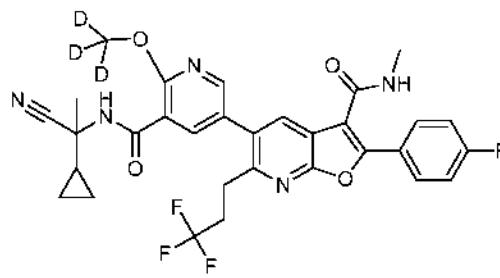
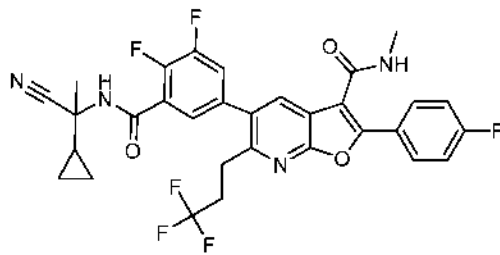
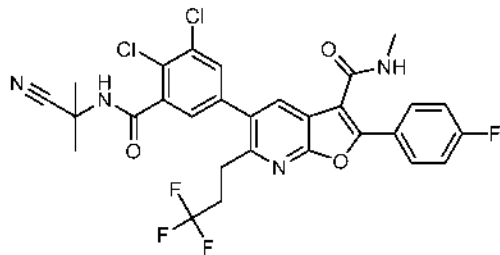
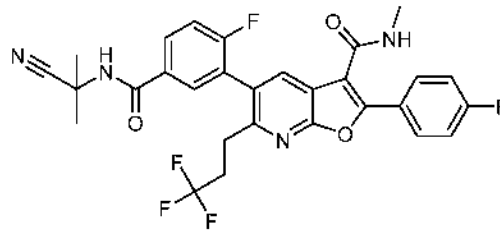
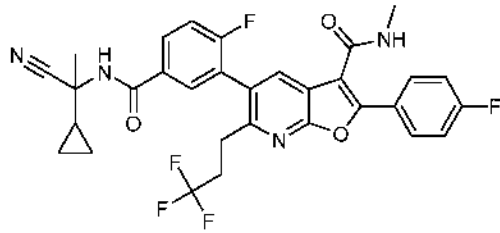
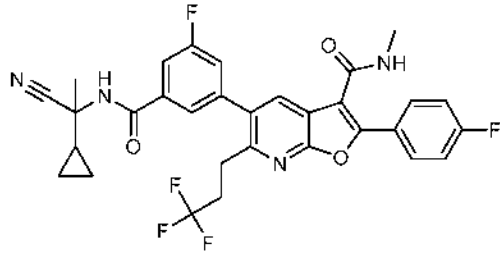


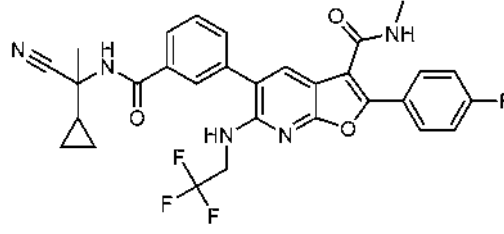
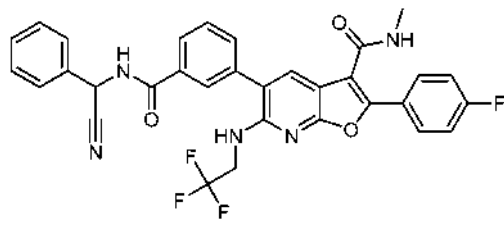
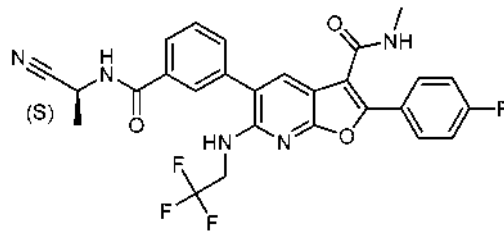
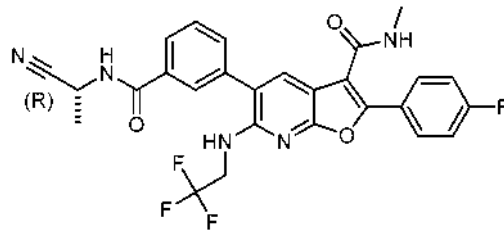
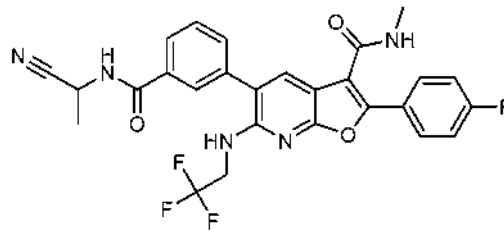
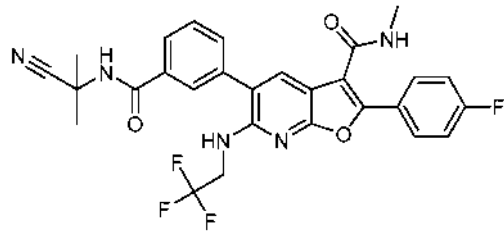


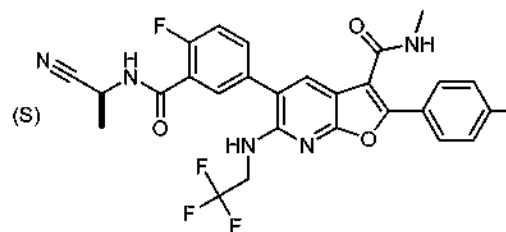
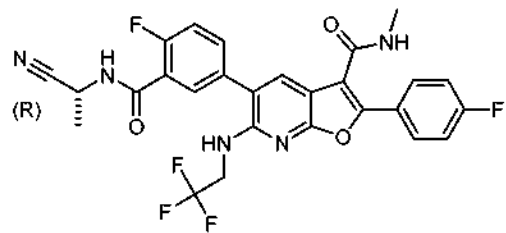
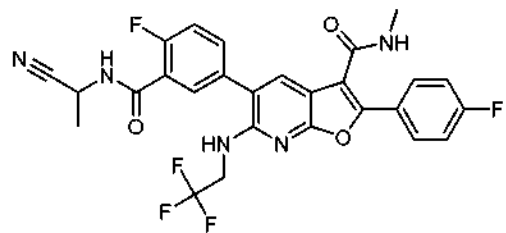
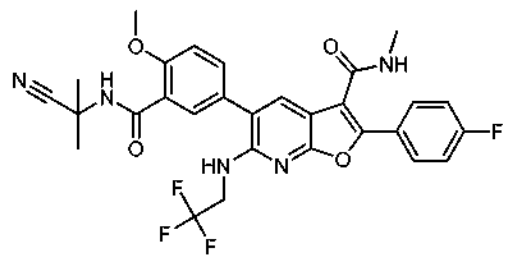
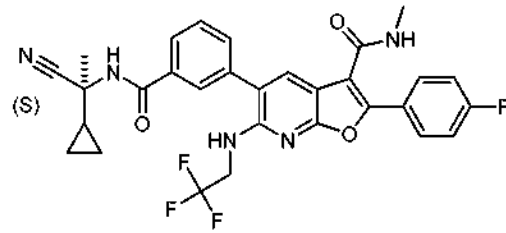
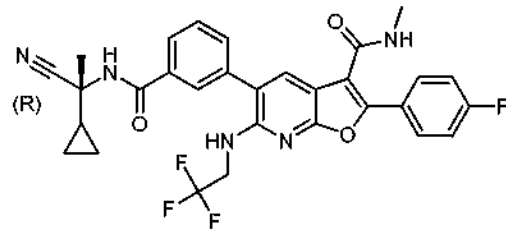


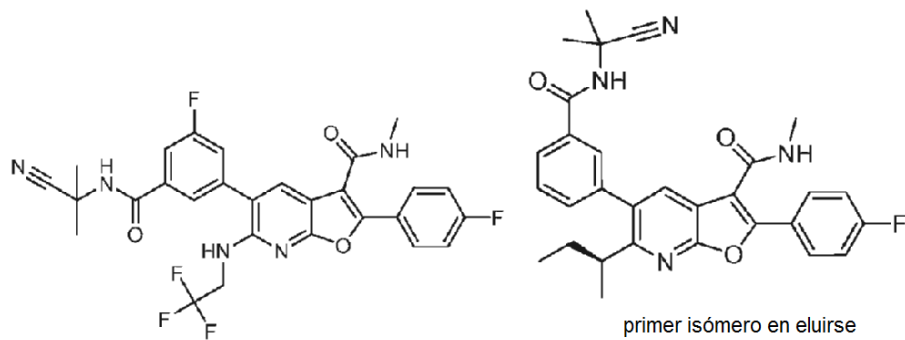
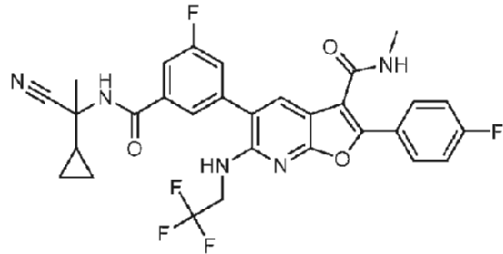
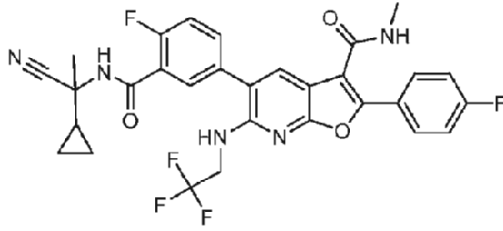
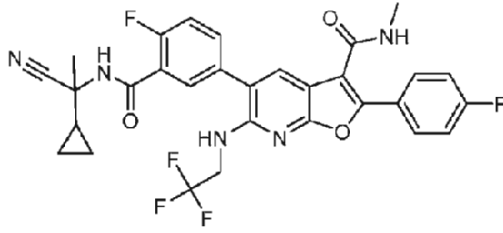
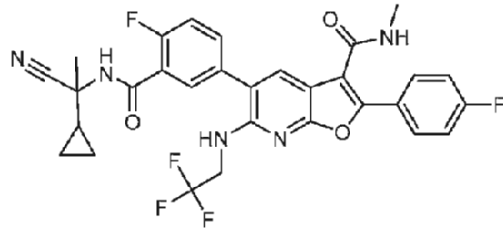






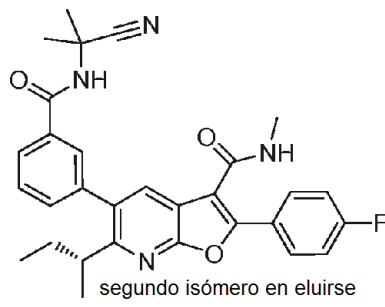






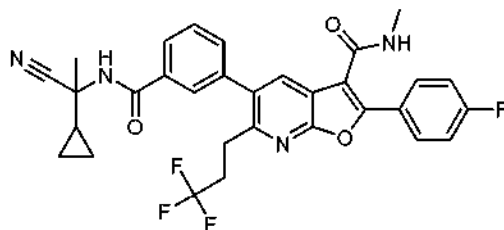
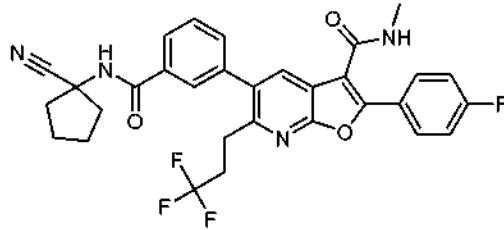
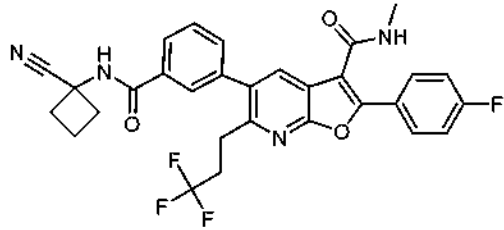
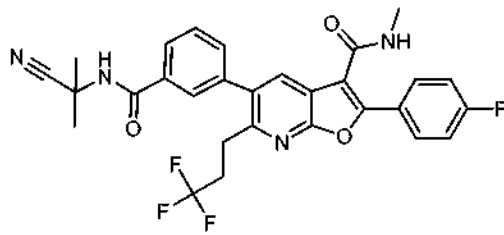
primer isómero en eluirse

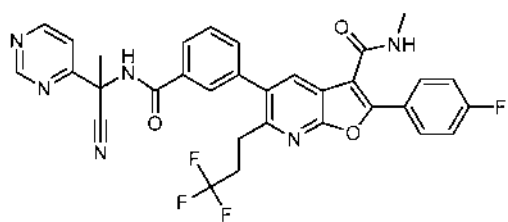
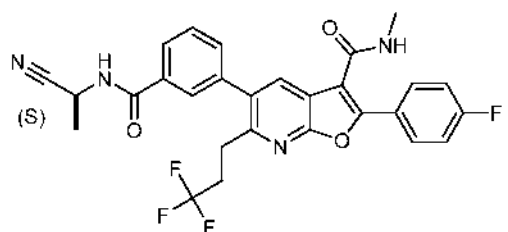
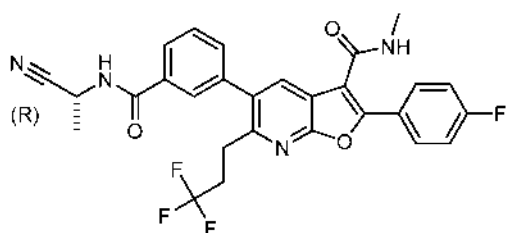
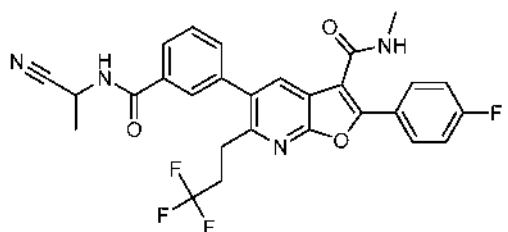
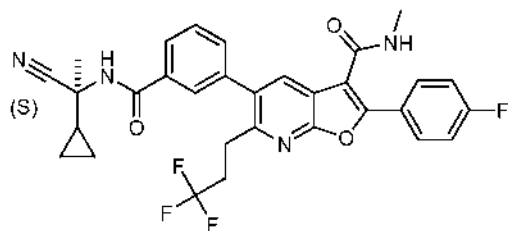
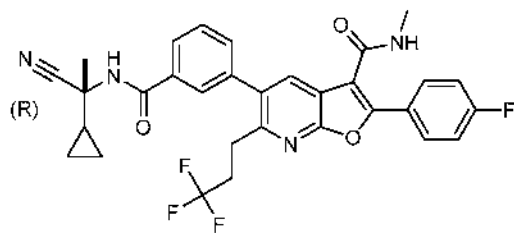
y

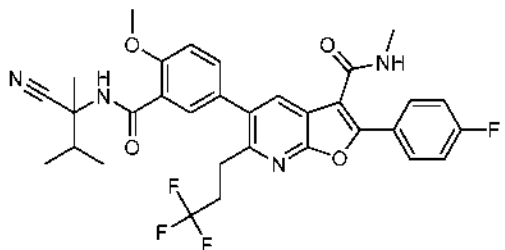
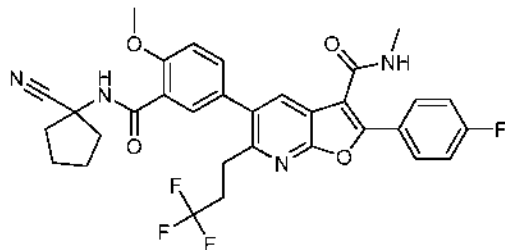
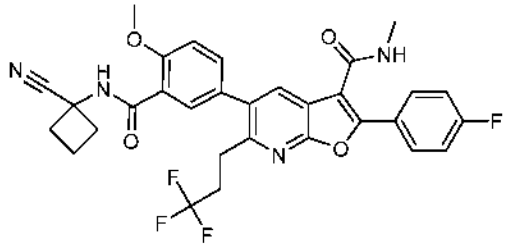
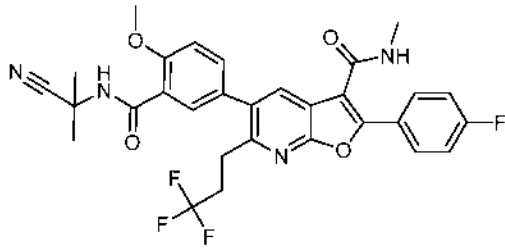
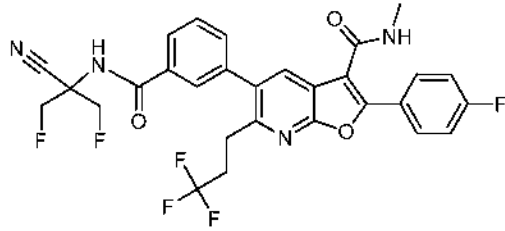
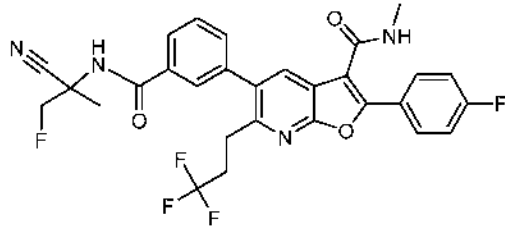


Son compuestos adicionalmente preferidos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se seleccionan entre el grupo de:

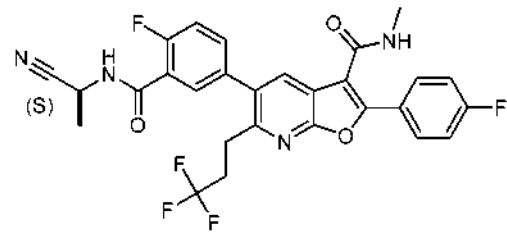
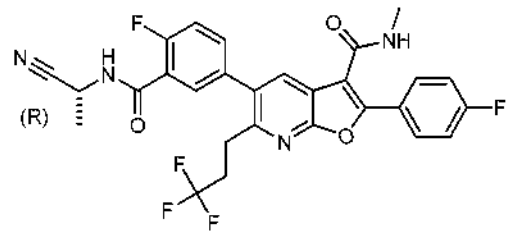
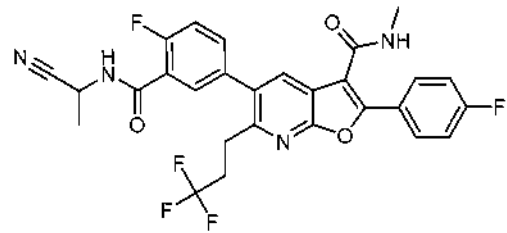
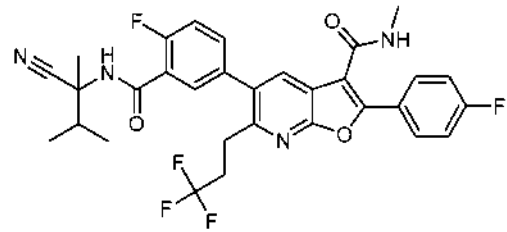
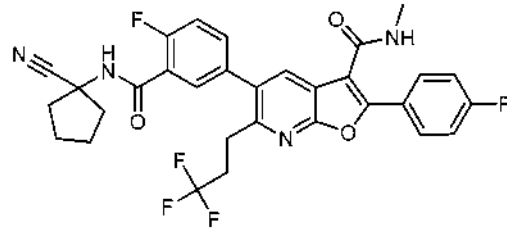
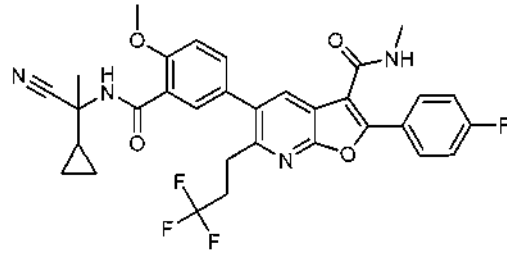
5

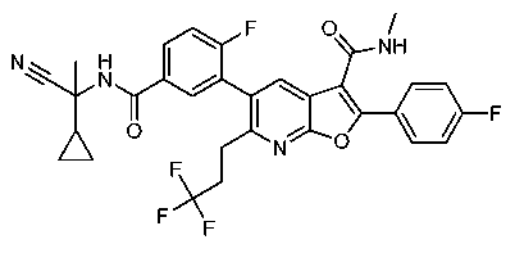
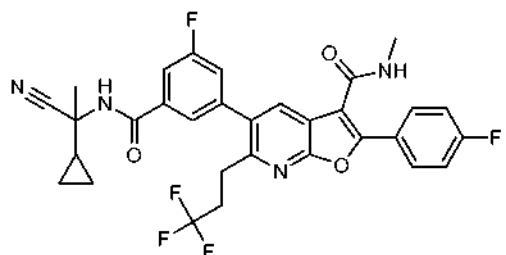
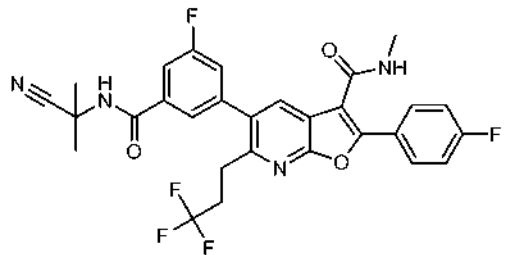
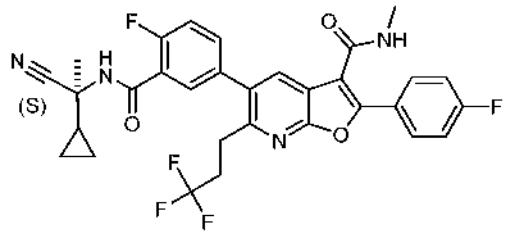
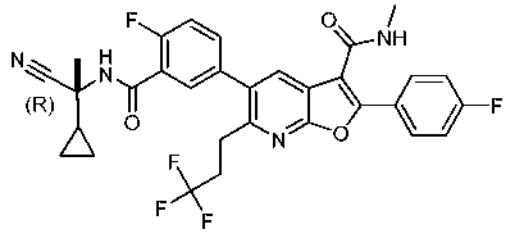
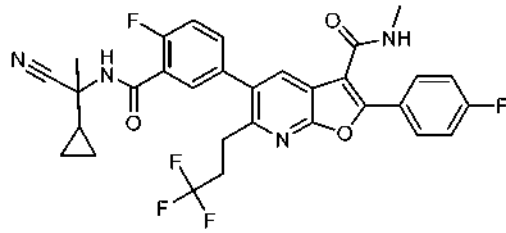


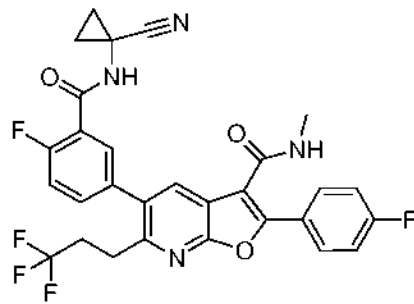
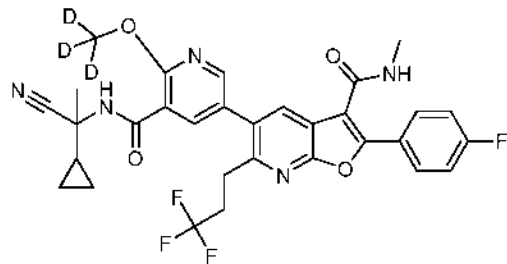
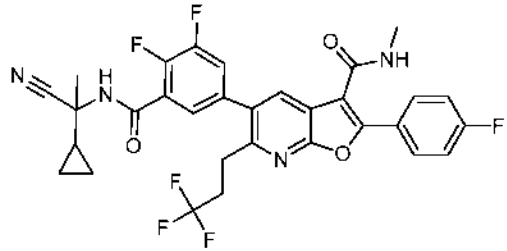
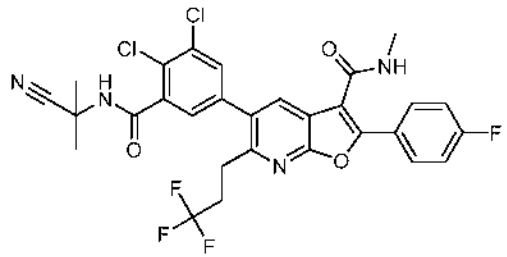
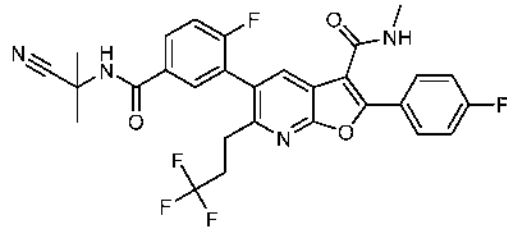


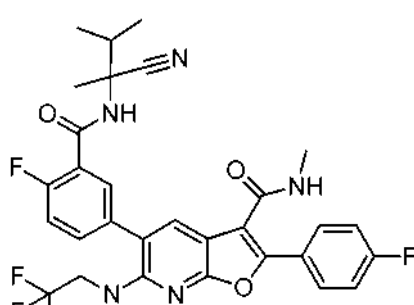
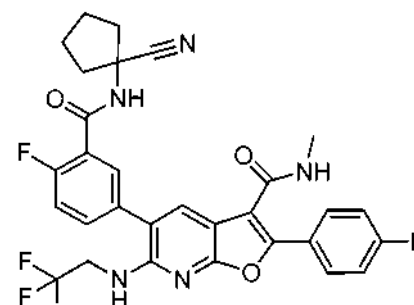
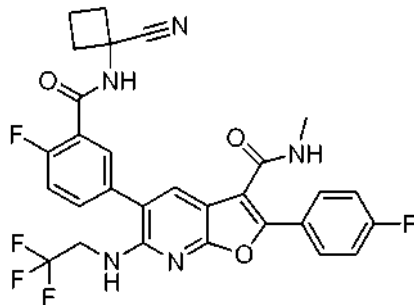
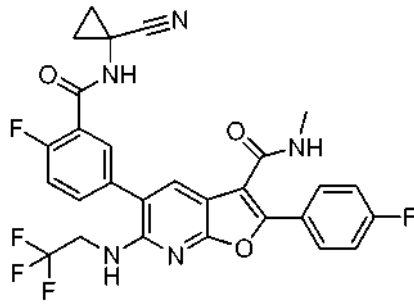
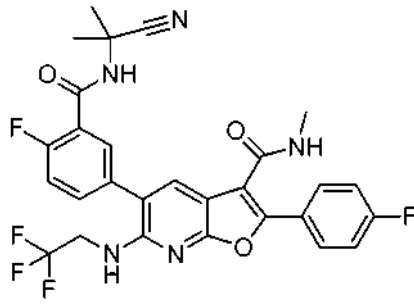


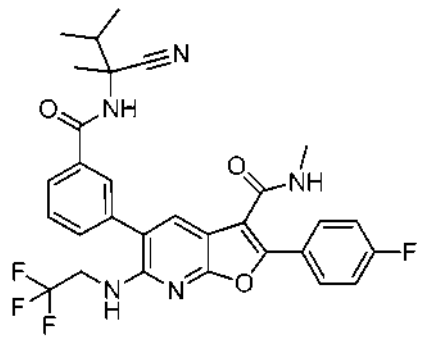
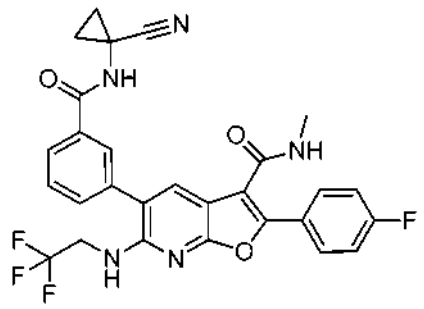
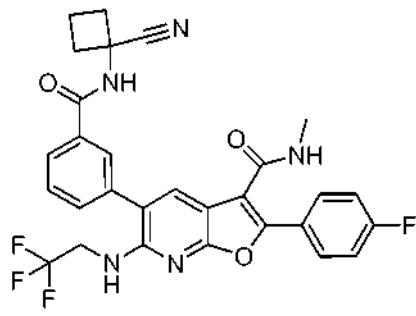
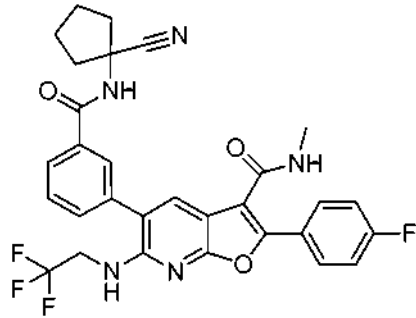
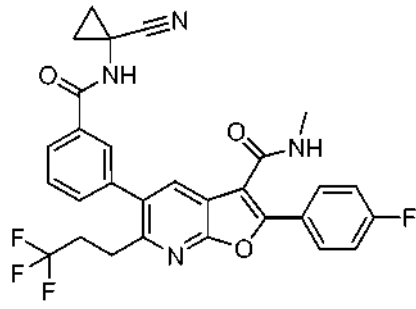


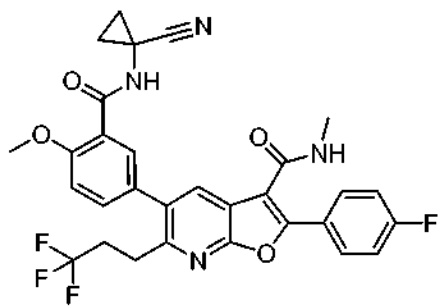
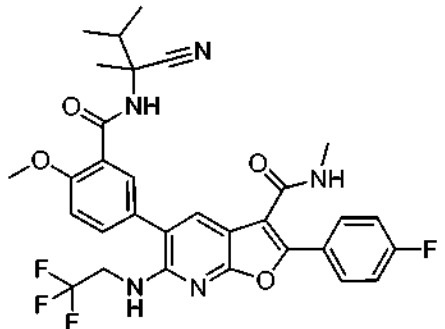
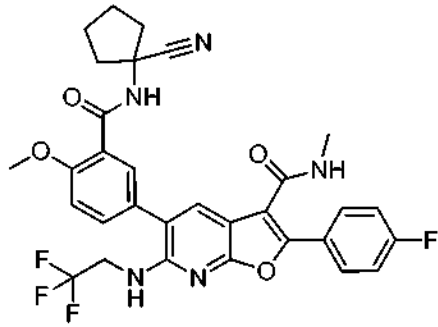
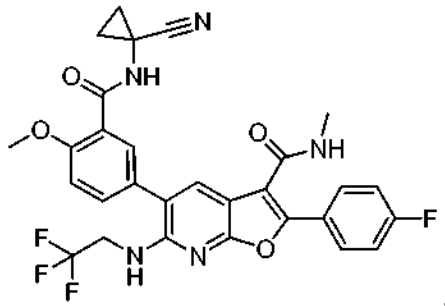
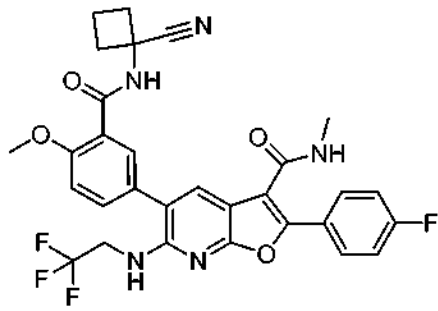


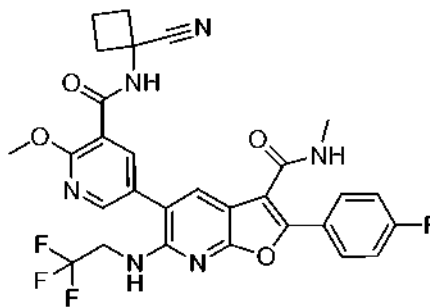
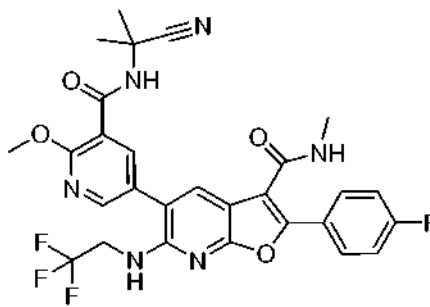
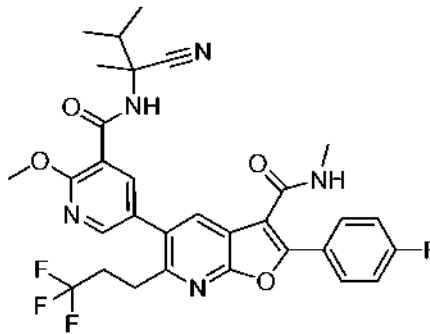
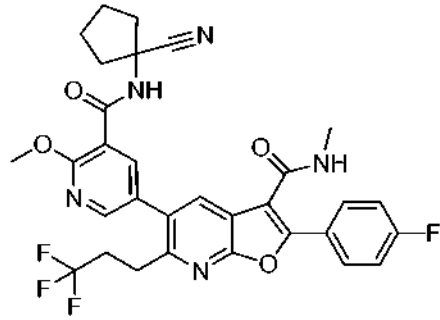
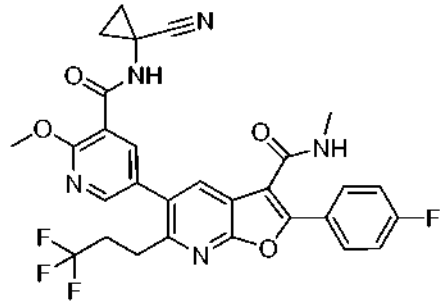


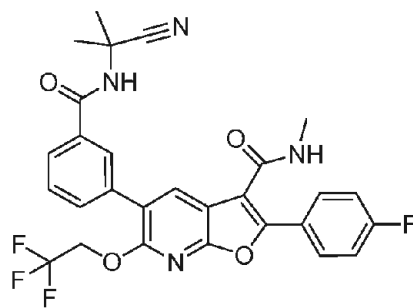
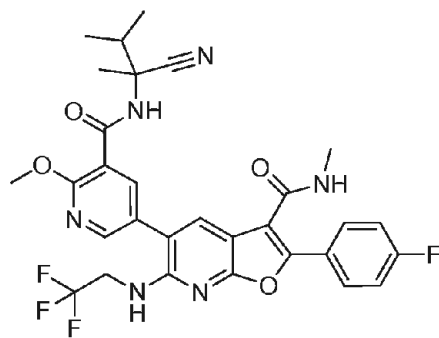
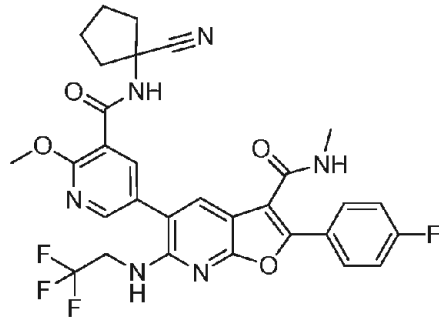
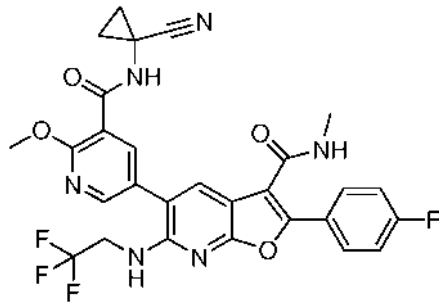




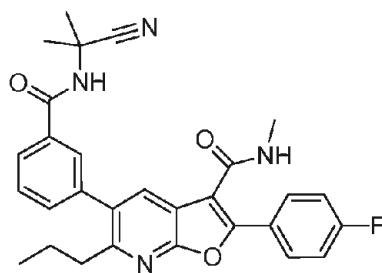






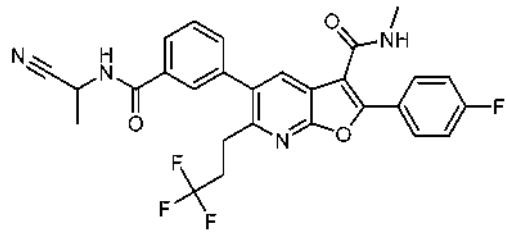
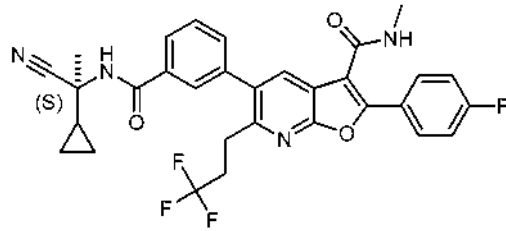
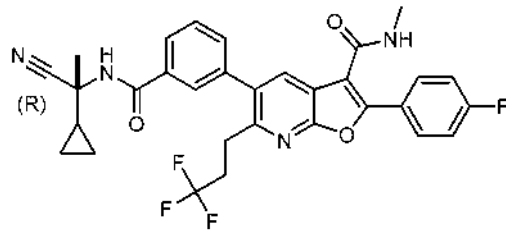
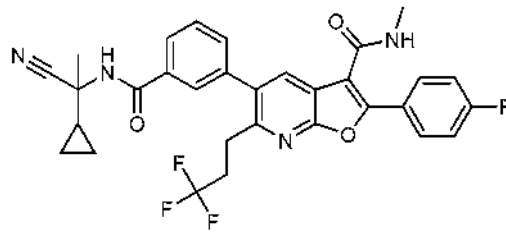
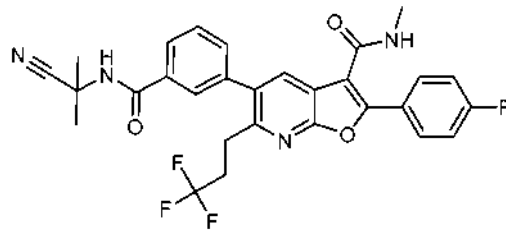


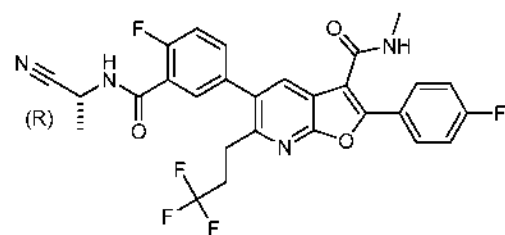
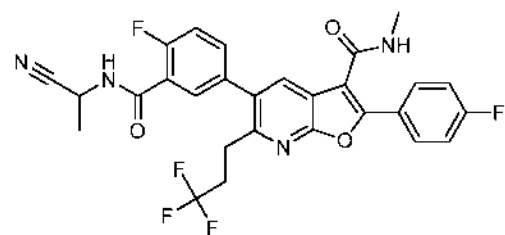
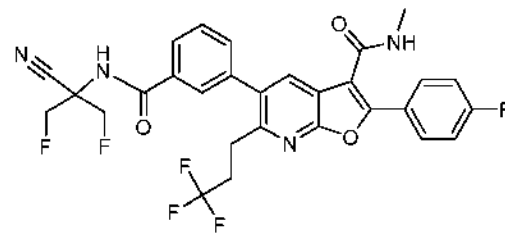
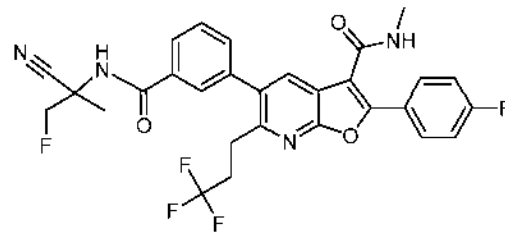
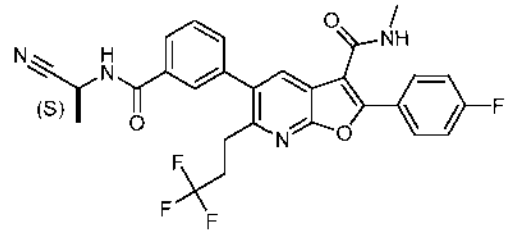
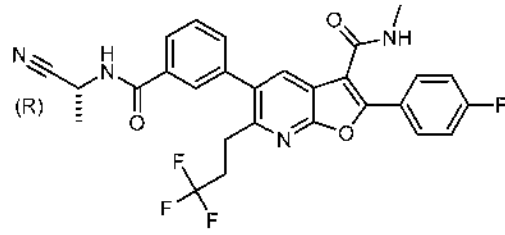
y

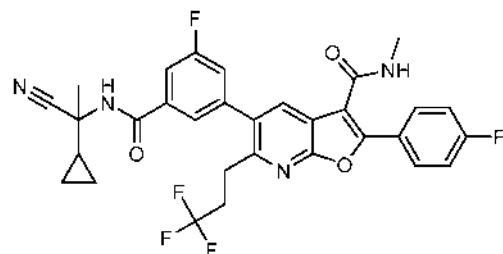
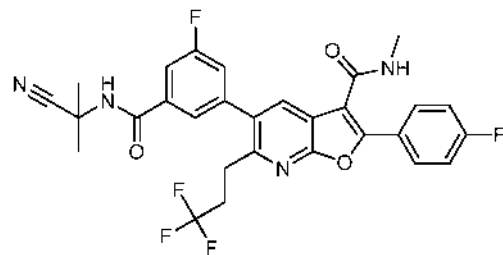
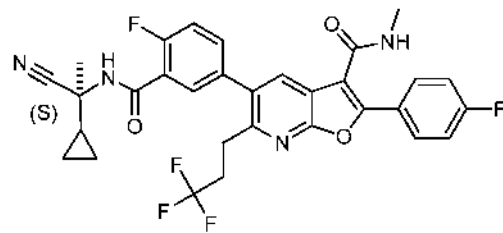
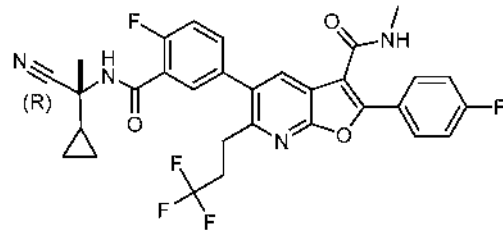
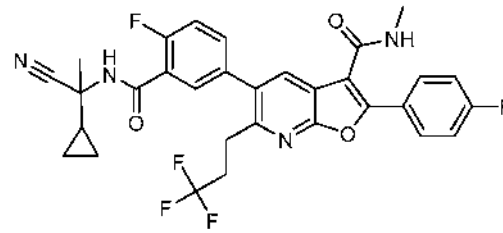
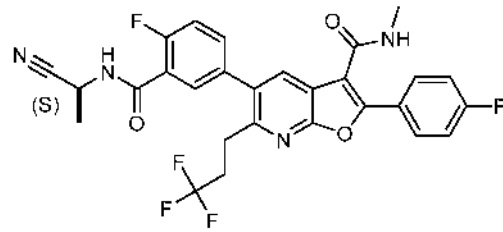


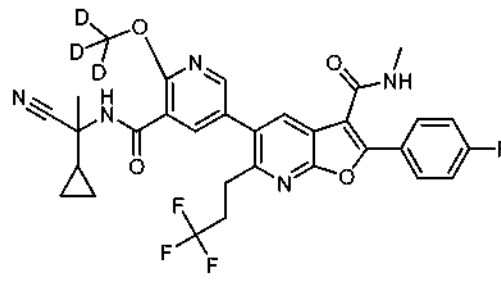
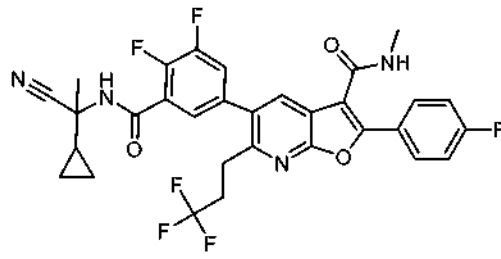
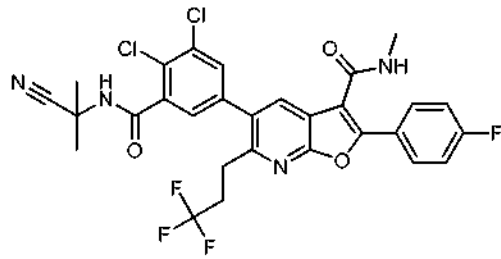
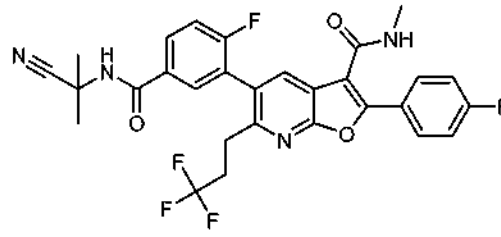
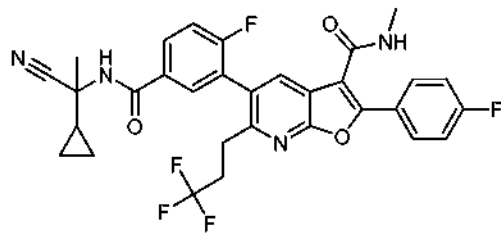


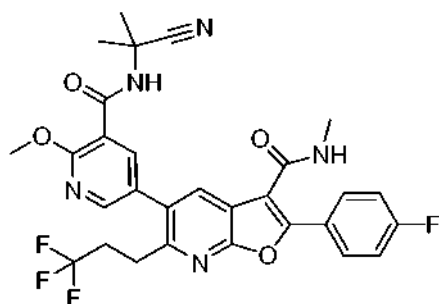
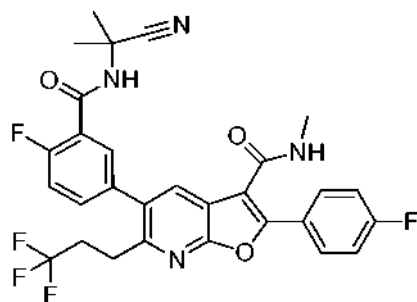
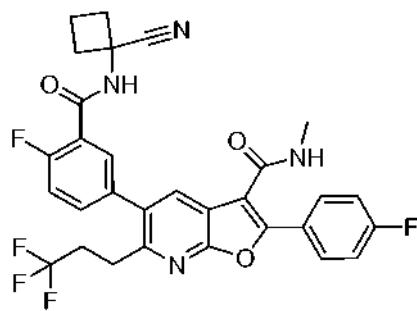
Algunos compuestos más preferidos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se seleccionan entre el grupo de:



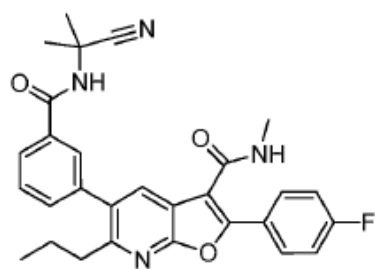




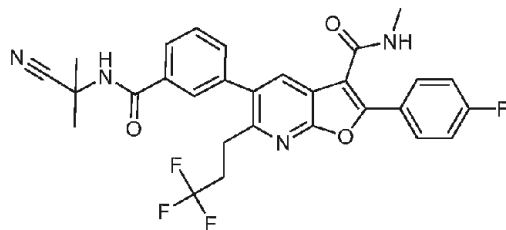


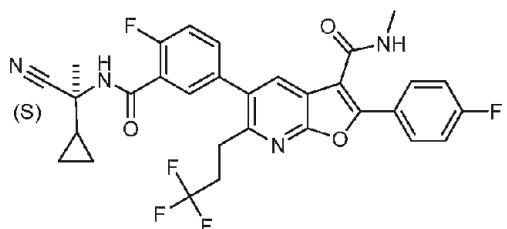
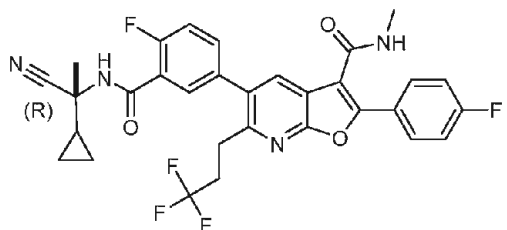
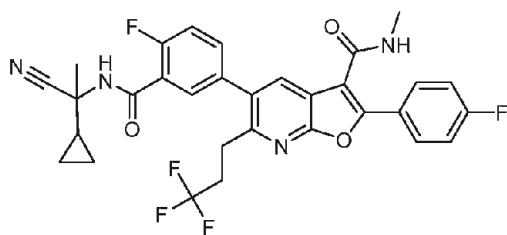


y



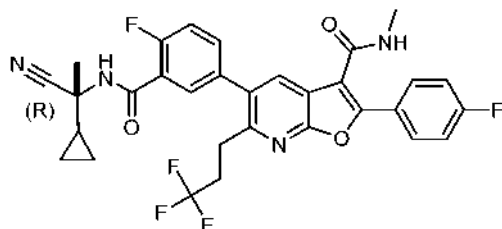
- 5 Otros compuestos más preferidos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se seleccionan entre el grupo de:



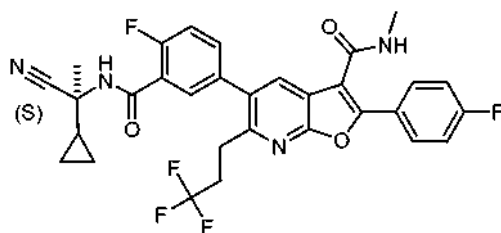


Se prefiere adicionalmente el compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se identifica como:

5



Además, el compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se identifica como:



10

#### Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

Los compuestos de acuerdo con las diversas realizaciones expuestas en el presente documento demuestran actividad frente a la NS5B del VHC, y pueden ser útiles en el tratamiento del VHC y de la infección por VHC. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15

Otro aspecto de la invención es una composición que además comprende un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC.

20

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC es un interferón o una ribavirina. Otro aspecto de la invención es en donde el interferón se selecciona del interferón alfa

2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, interferón lambda e interferón tau de linfoblastoide.

5 Otro aspecto de la invención es una composición en donde el compuesto que tiene actividad adicional anti-VHC es una ciclosporina. Otro aspecto de la invención es cuando la ciclosporina es ciclosporina A.

10 Otro aspecto de la invención es una composición en donde el compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC se selecciona del grupo que consiste en interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

15 Otro aspecto de la invención es una composición en donde el compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de la metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de inhibición de la función del replicón del VHC que comprende poner en contacto el replicón del VHC con un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de inhibición de la función de la proteína NS5B del VHC que comprende poner en contacto la proteína NS5B del VHC con un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por VHC en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón del VHC. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B del VHC.

35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por VHC en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en conjunto con (antes de, después de, o de manera concurrente) otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método en donde el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón o una ribavirina.

45 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método en donde el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, interferón lambda e interferón tau de linfoblastoide.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método en donde el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

50 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método en donde la ciclosporina es ciclosporina A.

55 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método en donde el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

60 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método en donde el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada del grupo que consiste en metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

65 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el método en donde el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una

diana en el ciclo vital del VHC que no sea la proteína NS5B del VHC.

"Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, la inhibición, la mejora o la curación de afecciones agudas provocadas por la infección del VHC y/o la inhibición, la mejora o la curación de la propia infección por VHC, cuando se aplica a un individuo infectado de este modo, tal como lo entienden los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por el VHC.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus VHC y adecuada para la terapia tal como lo entienden los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por el VHC.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VHC", y términos relacionados se usan tal como los entienden los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por el VHC.

Los compuestos de la presente invención generalmente se dan como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede contener excipientes convencionales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes, incluyendo, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se crean usando técnicas comunes de formulación, y generalmente se usan excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes o humectantes) y vehículos convencionales (tales como agua y alcoholes) para las composiciones. Véase, por ejemplo, Pharmaceutical Sciences, de Remington, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17ª edición, 1985.

Las composiciones sólidas normalmente se formulan en unidades de dosificación y se prefieren composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 a 1000 mg de principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg.

En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase utilizados clínicamente. Normalmente, este es de 0,25-1000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas normalmente están en intervalos de unidad de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase utilizados clínicamente. Normalmente, este es de 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos orales y parenterales. En general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes usados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen específico de dosificación, sin embargo, se determinará por un médico usando su buen juicio médico.

La invención también abarca métodos en donde el compuesto se da en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar en conjunto con, pero separado de, otros agentes útiles en el tratamiento de hepatitis e infección por VHC. En estos métodos de combinación, el compuesto generalmente se dará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal en conjunto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se darán en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen específico de dosificación, sin embargo, se determinará por un médico usando su buen juicio médico.

Algunos ejemplos de compuestos adecuados para las composiciones y los métodos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1

Marca comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Empresa de origen
NIM811		Inhibidor de la ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulina (T67)	Anticáncer	Inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antivirico	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antivirico	antivirico	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antivirico	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead



ES 2 688 554 T3

Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288, 26 de mayo de 2005	Antivirico	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antivirico	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antivirico	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antivirico	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rejovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antivirico	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianápolis, IN
HCV-796	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antivirico	inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antivirico	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antivirico	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antivirico	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antivirico	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antivirico	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antivirico	Inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - $\alpha$	Interferón	albúmina IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
IFN omega	Interferón	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ y EMZ701	Interferón	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- $\beta$	Interferón	Interferón- $\beta$ -1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Wellferon	Interferón	IFN- $\alpha$ n1 de linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferon	Interferón	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL

Pegasys	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / Ribavirina	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección del hígado	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección del hígado	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antivirico	Inhibidor de serina proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antivirico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antivirico	Agonista de TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antivirico	Inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
TMS-435	Antivirico	Inhibidor de serina proteasa	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antivirico	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
MK-7009	Antivirico	Inhibidor de serina proteasa	Merck
PF-00868554	Antivirico	inhibidor de replicasa	Pfizer
ANA598	Antivirico	Inhibidor de polimerasa NS5B no nucleosídico	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, EE.UU.
IDX375	Antivirico	Inhibidor de replicasa no nucleosídico	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EE.UU.
BILB 1941	Antivirico	Inhibidor de polimerasa NS5B	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canadá
PSI-7851	Antivirico	Inhibidor de polimerasa nucleosídico	Pharmasset, Princeton, NJ, EE.UU.
PSI-7977	Antivirico	Inhibidor de polimerasa NS5B nucleotídico	Pharmasset, Princeton, NJ, EE.UU.
VCH-759	Antivirico	Inhibidor de polimerasa NS5B	ViroChem Pharma
<i>Marca comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Empresa de origen</i>
VCH-916	Antivirico	Inhibidor de polimerasa NS5B	ViroChem Pharma
GS-9190	Antivirico	Inhibidor de polimerasa NS5B	Gilead
Peg-Interferón lambda	Antivirico	Interferón	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

## Métodos de Síntesis

Los compuestos pueden prepararse por métodos disponibles en la técnica, así como los descritos más adelante.

- 5 Algunos reactivos e intermedios están disponibles en la técnica. Otros reactivos e intermedios pueden prepararse por métodos disponibles en la técnica usando materiales disponibles en el mercado. Las variables (por ejemplo, los sustituyentes "R" nombrados) usados para describir la síntesis de los compuestos están destinadas únicamente para ilustrar cómo se prepara y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas dentro de los esquemas siguen generalmente las convenciones usadas en la técnica.
- 10

Las abreviaturas usadas en de los esquemas siguen generalmente las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos se definen de la siguiente manera:

15 "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente o "rt" para tiempo de retención (el contexto lo dictará); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminetetraacético; "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol;

20 "DIEA" para diisopropiletilamina.

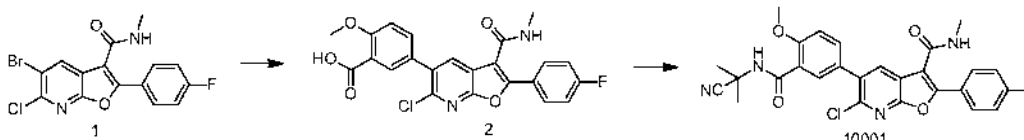
Para la sección de compuestos en la serie 0000 todos los datos de Cromatografía Líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS o LC-20AS usando un detector SPD-10AV o SPD-20A UV-Vis y los datos de Espectrometría de Masas (EM) se determinaron con un Micromass Platform para CL en modo de

electronebulización.

Método de HPLC (es decir, aislamiento del compuesto). Los compuestos purificados por HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando un sistema automatizado de HPLC preparativa Shimadzu LC-8A o LC-10A o Dionex APS-3000 o Waters Acquity™.

### Ejemplos:

#### Preparación de Compuestos 10001:



Etapa 1: A una mezcla del Compuesto 1 (5 g), ácido 5-borono-2-metoxibenzoico (3,07 g) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8,49 g) en dioxano (120 ml) y agua (20 ml) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,51 g). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y después se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 3 y después se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por análisis volumétrico con EtOAc para dar el Compuesto 2.

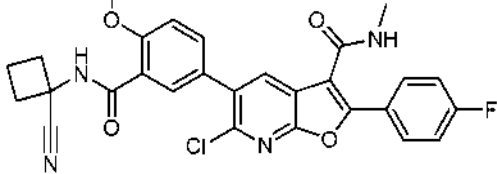
Compuesto 2	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	455,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	454,9
Tiempo de retención	1,84 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	30
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

Etapa 2: A una solución del Compuesto 2 (300 mg), 2-amino-2-metilpropanonitrilo (66,6 mg) y HATU (376 mg) en DMF (5 ml) se añadió  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,46 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por análisis volumétrico con EtOAc para dar el Compuesto 10001.

10001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	521,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	521,2
Tiempo de retención	1,85 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	30
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

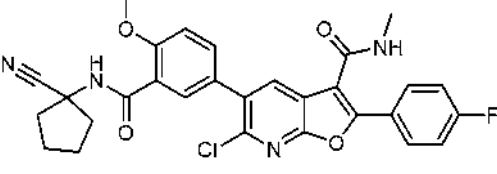
#### Preparación de Compuestos 10002:

El Compuesto 10002 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 10001, usando 1-aminociclobutanocarbonitrilo como material de partida.

	
10002	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	533,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	533,1
Tiempo de retención	1,90 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	30
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**Preparación de Compuestos 10003:**

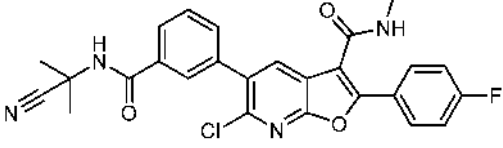
- 5 El Compuesto 10003 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 10001, usando clorhidrato de 1-aminociclopentanocarbonitrilo como material de partida.

	
10003	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	547,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	547,1
Tiempo de retención	1,65 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**Preparación de Compuestos 10004:**

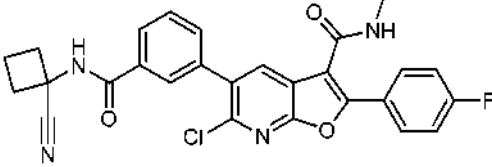
10

- El Compuesto 10004 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 10001 a partir del Compuesto 1, usando ácido 3-borono-benzoico como material de partida en la Etapa 1.

 10004	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	491,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	491,1
Tiempo de retención	1,85 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	30
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**Preparación de Compuestos 10005:**

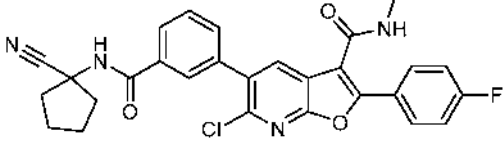
- 5 El Compuesto 10005 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 10002 a partir del Compuesto 1, usando ácido 3-borono-benzoico como material de partida en la Etapa 1.

 10005	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	503,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	503,1
Tiempo de retención	1,89 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	30
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**Preparación de Compuestos 10006:**

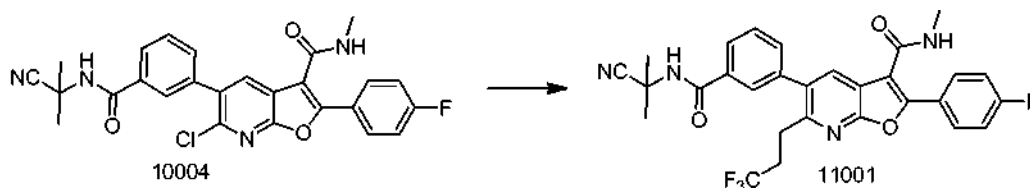
10

- El Compuesto 10006 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 10003 a partir del Compuesto 1, usando ácido 3-borono-benzoico como material de partida en la Etapa 1.

 10006	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	517,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	517,1

Tiempo de retención	1,60 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

#### Preparación del Compuesto 11001:



5

Una mezcla del Compuesto 10004 (30 mg),  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{BF}_3\text{K}$  (43,6 mg), carbonato de cesio (59,7 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (11,41 mg) y diacetoxipaladio (2,74 mg) en tolueno (3 ml) y agua (0,3 ml) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por un sistema de HPLC preparativa.

10

11001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	553,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	553,2
Tiempo de retención	1,79 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

#### Preparación del Compuesto 11002:

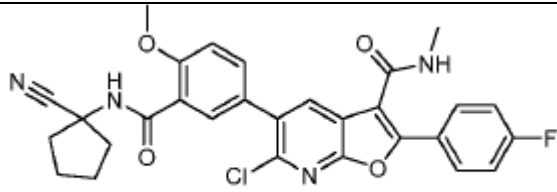
15 El Compuesto 11002 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 11001, usando el Compuesto 10005 como material de partida.

11002	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	565,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	565,3
Tiempo de retención	1,82 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM

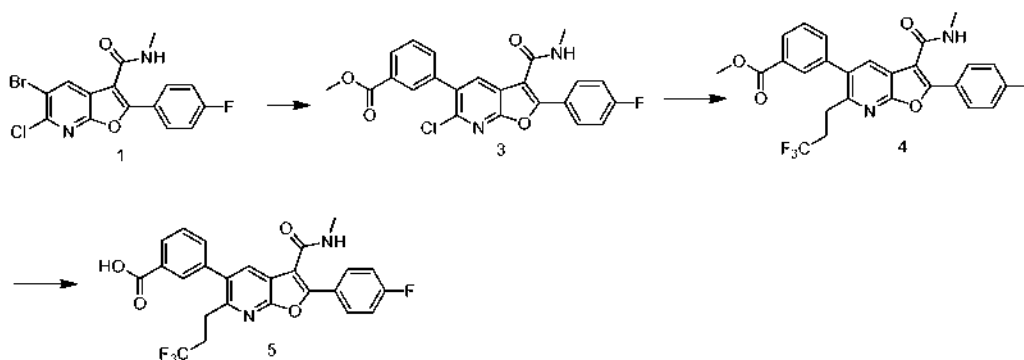
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

### Preparación del Compuesto 11003:

- 5 El Compuesto 11003 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 11001, usando el Compuesto 10006 como material de partida.

 <p style="text-align: center;"><b>10003</b></p>	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	579,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	579,2
Tiempo de retención	1,82 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

### Preparación del Intermedio 5:



- 15 Etapa 1: A una mezcla del Compuesto 1 (100 mg), ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (46,9 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170 mg) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30,1 mg). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y después se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por análisis volumétrico con EtOAc para dar el Compuesto 3.

Compuesto 3	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	439,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	439,0
Tiempo de retención	1,76 min

Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

- 5 Etapa 2: Una mezcla del Compuesto 3 (1 g),  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{BF}_3\text{K}$  (1,63 g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,23 g), dicitohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,43 g) y diacetoxipaladio (0,10 g) en tolueno (50 ml) y agua (5,0 ml) se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 1:1 a 1:2) para dar el Compuesto 4.

Compuesto 4	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	501,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	501,1
Tiempo de retención	1,88 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

- 10 Etapa 3: Una mezcla del Compuesto 4 (400 mg) y NaOH (4,0 ml, 1 N) en THF (30 ml) y agua (15 ml) se calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 5 y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para dar el Compuesto 5 que se usó según estaba.

Compuesto 5	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	487,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	487,0
Tiempo de retención	1,64 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

15 **Preparación de los Compuestos 11004, 11005, 11008, 11011, 11012 y 11013:**

Se añadieron  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  o  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 5 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u 85 °C durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

20

Condición de CL A	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100



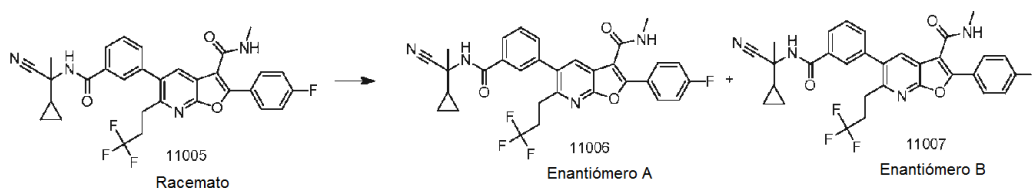
ES 2 688 554 T3

Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um
Condición de CL B	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

Comp. N.º	Método de CL	Estructura	EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	Tiempo de retención (min)
11004	A		581,2	581,2	1,88
11005	B		579,2	579,3	1,92
11008	A		539,2	539,1	1,67
11011	A		617,2	617,3	1,50

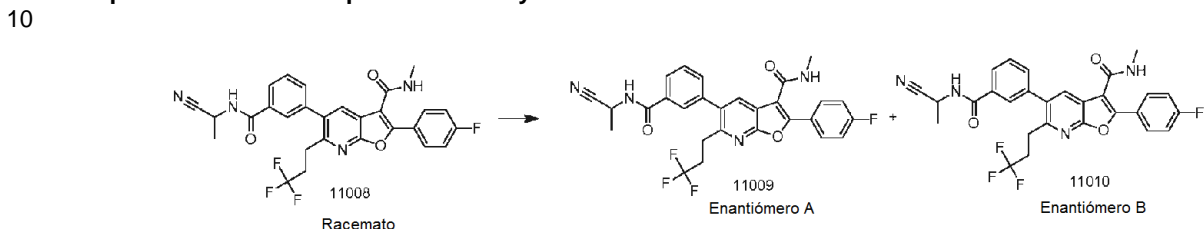
11012	B		571,2	571,4	1,83
11013	B		589,2	589,4	1,86

**Preparación de los Compuestos 11006 y 11007:**



5 Los Compuestos 11006 y 11007 fueron dos enantiómeros separados de la muestra 11005. La estereoquímica absoluta no se determina.

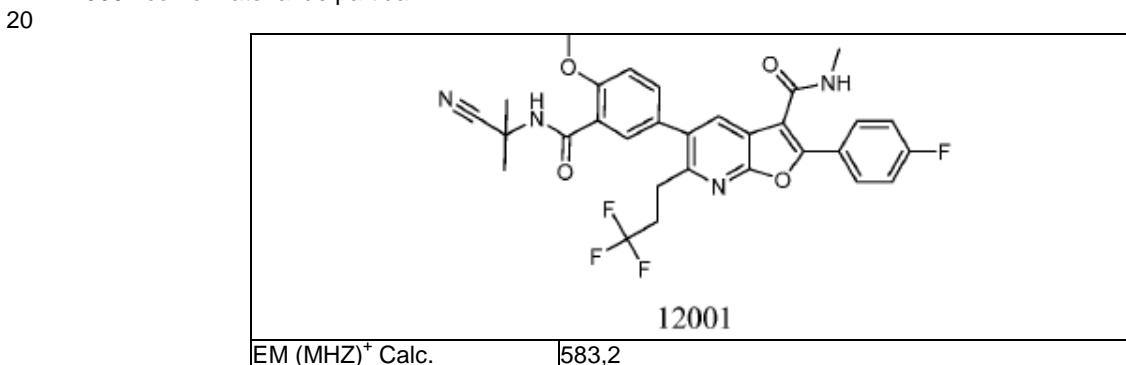
**Preparación de los Compuestos 11009 y 11010:**



10 Los Compuestos 11009 y 11010 fueron dos enantiómeros separados de la muestra 11008. La estereoquímica absoluta no se determina.

**Preparación del Compuesto 12001:**

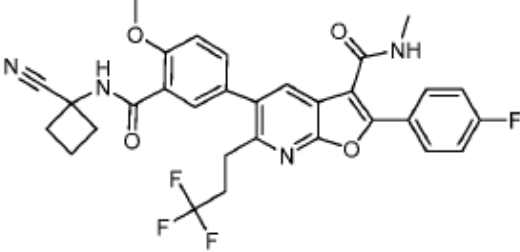
15 El Compuesto 12001 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 11001, usando el Compuesto 10001 como material de partida.



EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	583,1
Tiempo de retención	1,69 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

#### Preparación del Compuesto 12002:

5 El Compuesto 12002 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 11001, usando el Compuesto 10002 como material de partida.

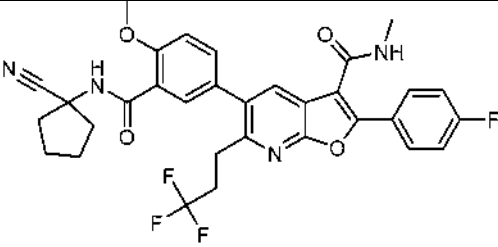


12002

EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	595,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	595,3
Tiempo de retención	1,93 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

#### Preparación del Compuesto 12003:

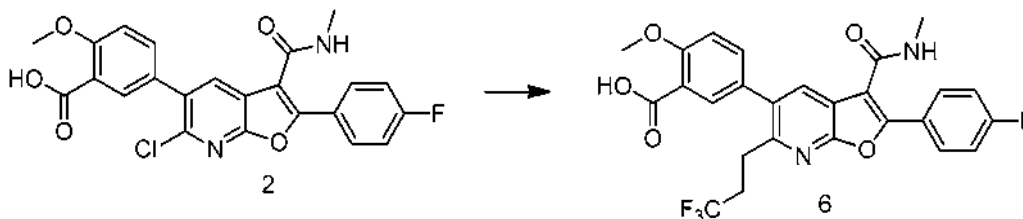
10 El Compuesto 12003 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 11001, usando el Compuesto 10003 como material de partida.



12003

EM (M-H) <sup>+</sup> Calc.	609,2
EM (M-H) <sup>+</sup> Observ.	609,3
Tiempo de retención	1,95 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM

Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

**Preparación del Intermedio 6:**

5

El Intermedio 6 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el compuesto 11001, usando el Intermedio 2 como material de partida.

Compuesto 6	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	517,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	517,0
Tiempo de retención	1,63 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**10 Preparación de los Compuestos 12004 y 12005:**

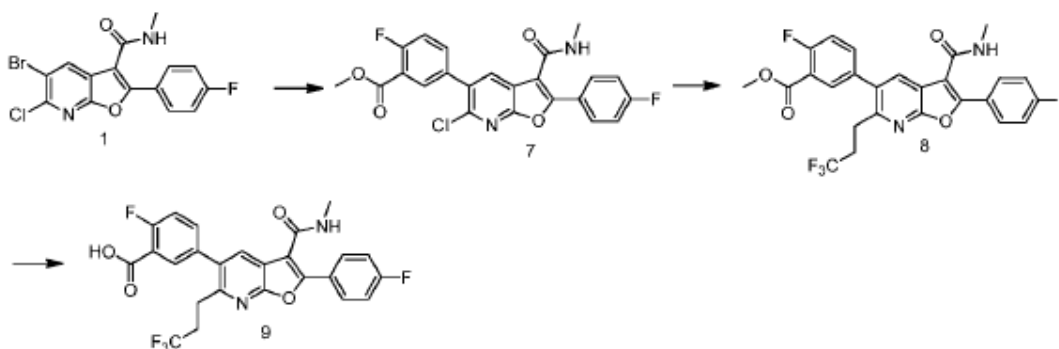
Se añadieron  $iPr_2NEt$  o  $Et_3N$  (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 6 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u  $85\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

15

Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

Comp. N.º	Estructura	EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	Tiempo de retención (min)
12004		611,2	611,2	1,88
12005		609,2	609,1	1,82

## Preparación del Intermedio 9:



5

Etapa 1: A una mezcla del Compuesto 1 (1 g), ácido (4-fluoro-3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,62 g) y  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (1,70 g) en dioxano (40 ml) y agua (4 ml) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,30 g). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y después se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por análisis volumétrico con EtOAc para dar el Compuesto 7.

Compuesto 7	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	457,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	457,0
Tiempo de retención	1,76 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

Etapa 2: Una mezcla del Compuesto 7 (270 mg), trifluoro(3,3,3-trifluoropropil)borato potásico (422 mg), carbonato de cesio (578 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (110 mg) y diacetoxipaladio (26,5 mg) en tolueno (10 ml) y agua (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el Compuesto 8, que se usó según estaba.

5

Compuesto 8	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	519,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	519,1
Tiempo de retención	1,94 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

Etapa 3: A una suspensión del Compuesto 8 (50 mg) en acetona (3 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (1,93 ml, 1 N). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 3. El precipitado se recogió por filtración para dar el Compuesto 9 que se usó según estaba.

10

Compuesto 9	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	505,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	505,0
Tiempo de retención	1,64 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

#### Preparación de los Compuestos 11004, 11005, 11008, 11011, 11012 y 11013:

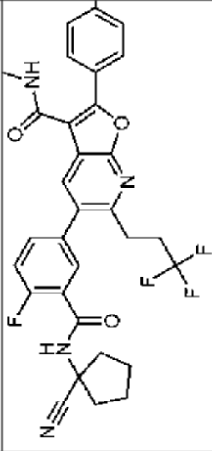
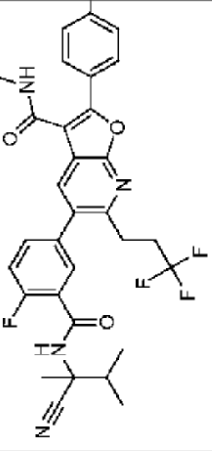
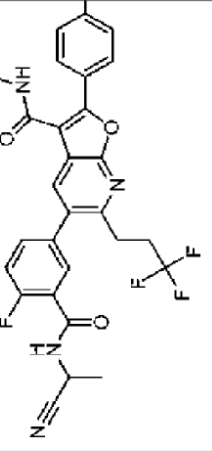
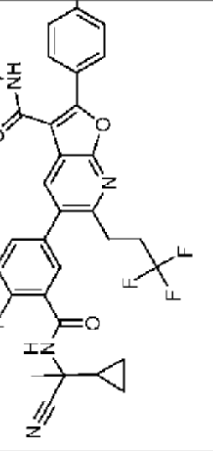
15 Se añadieron iPr<sub>2</sub>NEt o Et<sub>3</sub>N (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 9 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u 85 °C durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Condición de CL A	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

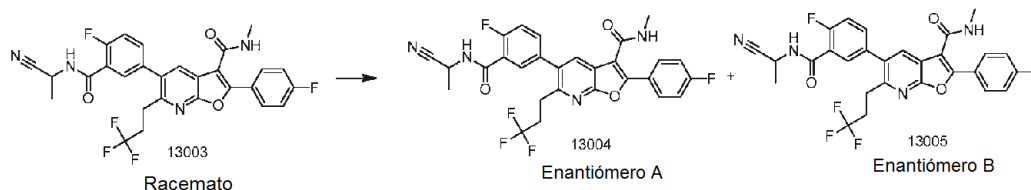
Condición de CL B	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min

## ES 2 688 554 T3

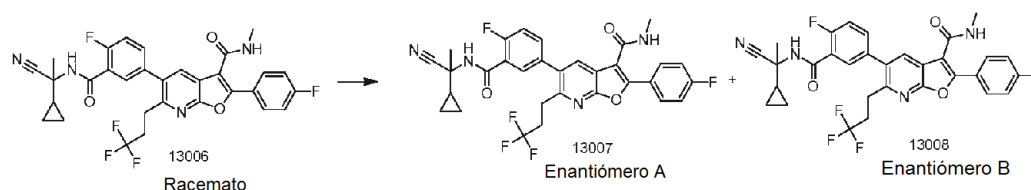
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

Comp. N.º	Método de CL	Estructura	Agente de Acoplamiento / Base usado	EM (MHZ) <sup>†</sup> Calc.	EM (MHZ) <sup>†</sup> Observ.	Tiempo de retención (min)
13001	B		HATU/ iPr <sub>2</sub> NEt	597,2	597,3	1,94
13002	B		HATU/ iPr <sub>2</sub> NEt	599,2	599,3	1,96
13003	A		HATU/ iPr <sub>2</sub> NEt	557,2	557,0	1,57
13006	B		HATU/ iPr <sub>2</sub> NEt	597,2	597,4	1,91



**Preparación de los Compuestos 13004 y 13005:**

- 5 Los Compuestos 13004 y 13005 fueron dos enantiómeros separados de la muestra 13003. La estereoquímica absoluta no se determina.

**Preparación de los Compuestos 13007 y 13008:**

- 10 Los Compuestos 13007 y 13008 fueron dos enantiómeros separados de la muestra 13006. La estereoquímica absoluta no se determina.

- 15 Separación quiral y análisis de pureza de los Compuestos 13007 y 13008:

columna preparativa Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm, 5  $\mu$ m

Fase móvil: 10 % de MeOH (0,1 % de DEA) en CO<sub>2</sub>, 15 MPa (150 bar), Temp: 35 °C

Caudal: 70,0 ml/min durante 22 min.

- 20 UV controlado @ 316nm

Inyección: 0,5 ml de solución ~40 mg/ml en 1:1 de MeOH:CHCl<sub>3</sub>

Tiempo de retención: 15,25 minutos (Compuesto 13007) y 17,68 minutos (Compuesto 13008)

- 25 Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una
- 30 parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

El Compuesto 13308 se recrystalizó adicionalmente en una solución mixta de EtOH y H<sub>2</sub>O para dar un sólido de color blanco.

- 35 Caracterización del Compuesto 13308:

a. Rotación óptica

- 40 Resultado:  $[\alpha]_d^{20°C} = -33,48^\circ$  (3,435 mg/ ml, CHCl<sub>3</sub>)

b. Espectro de masas:

Intervalo de masas: m/z 120-1200

- 45 Ionización y modo: Ionización por electronebulización, modo de ion positivo

Resultado: EN<sup>+</sup> = 597,3

- 50 c. Análisis elemental: % de diferencia de composición ( $\Delta$ ) = experimental - teórico (Criterio de aceptación:  $\Delta \leq \pm 0,4$ ) Resultado: C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>•0,06 H<sub>2</sub>O:  $\Delta C = -0,09$  %;  $\Delta H = -0,19$  %;  $\Delta N = +0,06$  %

d. Espectro de protón:

Experimental: 7,3 mg de muestra disueltos en 600  $\mu$ l de DMSO- $d_6$ , 4 exploraciones, 32K puntos a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  son en referencia a TMS a 0,0 ppm.

5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,54 (c,  $J=4,4$  Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J=9,0, 5,5$  Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (t,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J=8,8, 7,3$  Hz, 2H), 3,03 (dd,  $J=9,1, 6,6$  Hz, 2H), 2,83 (d,  $J=4,7$  Hz, 3H), 2,79 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 0,64 (m, 3H), 0,53 (m, 1H)

e. Espectro de Carbono:

10 Experimental: 7,3 mg de muestra disueltos en 600  $\mu$ l de DMSO- $d_6$ . La frecuencia de resonancia de carbono es 125,73 MHz. 1024 exploraciones, 32K puntos a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  son en referencia a TMS a 0,0 ppm.

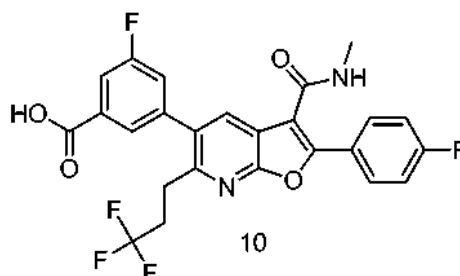
15 RMN  $^{13}\text{C}$  (125,73MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  163,4, 162,4, 163,0 (d,  $J=248,9$  Hz), 158,8, 158,7 (d,  $J=250,7$  Hz), 152,0, 151,4, 135,0 (d,  $J=3,6$  Hz), 133,6 (d,  $J=8,2$  Hz), 131,9, 131,8, 130,8, 129,9 (d,  $J=9,1$  Hz), 127,5 (c,  $J=277,0$  Hz), 125,2 (d,  $J=2,7$  Hz), 123,9 (d,  $J=15,4$  Hz), 118,8, 117,5, 116,4 (d,  $J=22,7$  Hz), 116,1 (d,  $J=22,7$  Hz), 112,6, 52,2, 31,3 (c,  $J=27,3$  Hz), 27,1, 26,2, 23,8, 18,6, 2,9, 1,7.

f. Espectro de Flúor

20 Experimental: 7,3 mg de muestra diluidos en 600  $\mu$ l de DMSO- $d_6$ , la frecuencia de resonancia de flúor es 470,45 MHz, 16 exploraciones, 64K puntos a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos de  $^{19}\text{F}$  son en referencia a  $\text{CFCl}_3$  0,0 ppm.

25 RMN  $^{19}\text{F}$  (470,45 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,74, -109,85, -115,68.

**Preparación del Intermedio 10:**

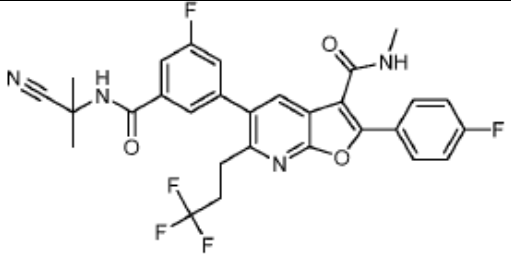
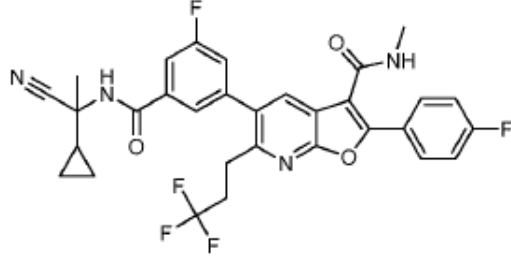


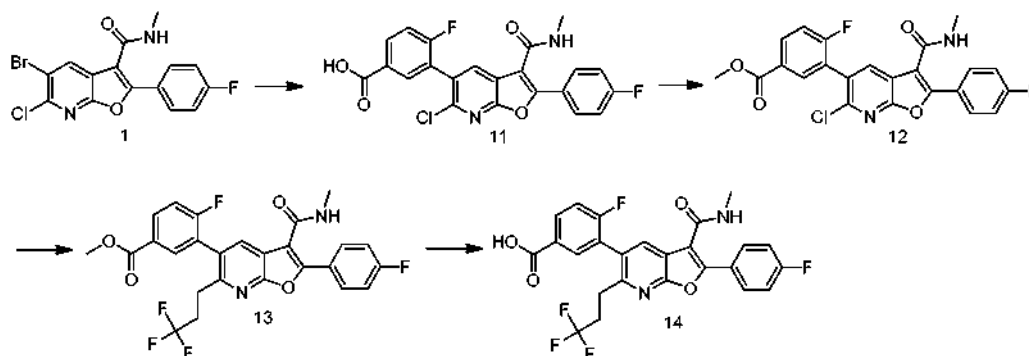
30 El Intermedio 10 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el Intermedio 9, usando 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo como material de partida en la Etapa 1.

**Preparación de los Compuestos 14001 y 14002:**

35 Se añadieron  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  o  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 10 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u  $85^\circ\text{C}$  durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3 $\mu$ m

Comp. N.º	Estructura	EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	Tiempo de retención (min)
14001		571,2	571,1	1,89
14002		597,2	597,1	1,98

**Preparación del Intermedio 14:**

Etapa 1: A una mezcla del Compuesto 1 (500 mg), ácido 3-borono-4-fluorobenzoico (264 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (849 mg) en DMF (15 ml) y agua (1,5 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (151 mg). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y después se calentó a 85 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por análisis volumétrico con EtOAc para dar el Compuesto 11.

Compuesto 11	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	443,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	442,9
Tiempo de retención	1,67 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

Etapa 2: Una mezcla del Compuesto 2 (70 mg), yodometano (0,049 ml) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (103 mg) en MeOH (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con MeOH. El sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por un sistema de HPLC preparativa.

## ES 2 688 554 T3

Compuesto 12	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	457,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	456,9
Tiempo de retención	1,91 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

- 5 Etapa 3: Una mezcla del Compuesto 12 (25 mg), trifluoro(3,3,3-trifluoropropil)borato potásico (39,1 mg), carbonato de cesio (53,5 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (10,21 mg) y diacetoxipaladio (2,46 mg) en tolueno (2 ml) / agua (0,2 ml) se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), después se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por análisis volumétrico con EtOAc para dar el Compuesto 13.

Compuesto 13	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	519,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	519,0
Tiempo de retención	2,09 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

- 10 Etapa 4: A una suspensión del Compuesto 13 (15 mg) en THE (3 ml) y agua (0,3 ml) se añadió NaOH (0,5 ml, 1 N). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 3. Todos los disolventes se retiraron al vacío para dar el Compuesto 14, que se usó según estaba.

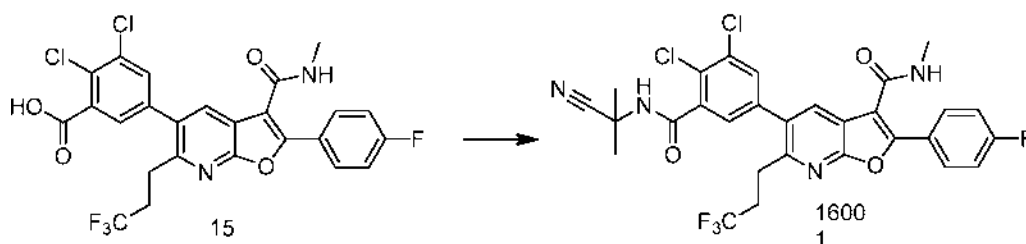
Compuesto 14	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	505,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	505,0
Tiempo de retención	1,98 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

### Preparación de los Compuestos 15001 y 15002:

- 15 Se añadieron iPr<sub>2</sub>NEt o Et<sub>3</sub>N (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 14 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u 85 °C durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

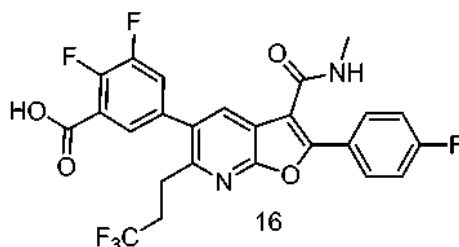
20



**Preparación del Compuesto 16001:**

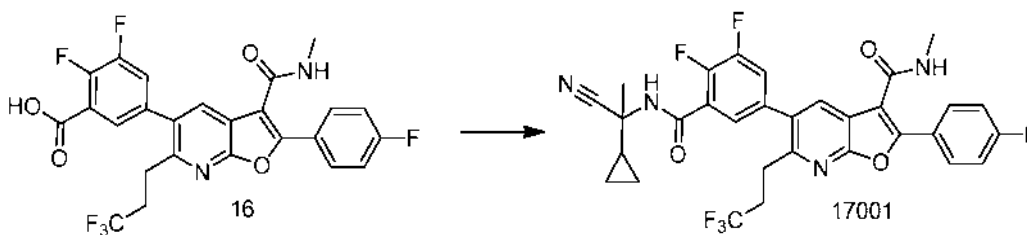
- 5 A una solución del Compuesto 15 (8 mg), 2-amino-2-metilpropanonitrilo (2,424 mg, 0,029 mmol) y HATU (8,22 mg, 0,022 mmol) en DMF (1 ml) se añadió  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (10,06  $\mu\text{l}$ ). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Compuesto 16001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	621,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	621,1
Tiempo de retención	1,59 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	60
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**10 Preparación del Intermedio 16:**

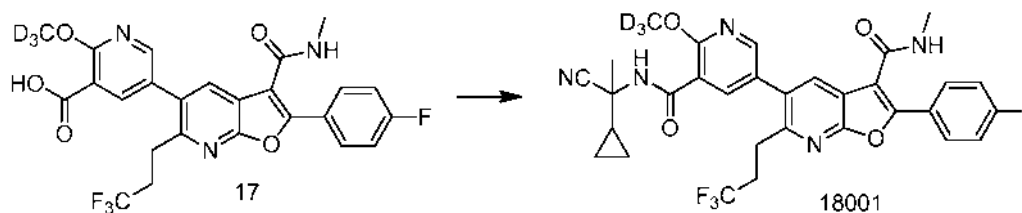
- 15 El Intermedio 16 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el Intermedio 9, usando ácido (3,4-difluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)borónico como material de partida en la Etapa 1.

Compuesto 16	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	523,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	523,4
Tiempo de retención	1,41 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

**Preparación del Compuesto 17001:**

5

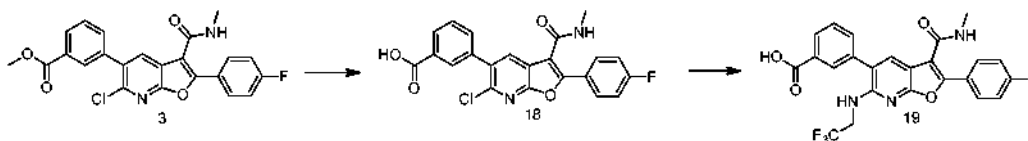
Compuesto 18001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	615,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	615,1
Tiempo de retención	1,84 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**Preparación del Compuesto 18001:**

10

A una solución del Compuesto 17 (15 mg), 2-amino-2-ciclopropilpropanonitrilo (9,52 mg) y HATU (16,44 mg) en DMF (1 ml) se añadió iPr<sub>2</sub>NEt (0,02 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Compuesto 18001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	613,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	613,2
Tiempo de retención	2,00 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**Preparación del Intermedio 19:**

- 5 Etapa 1: Una mezcla del Compuesto 3 (800 mg) y NaOH (9,12 ml, 1 N) en THF (30 ml) y agua (15 ml) se calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 5 y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el Compuesto 18.

Compuesto 18	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	425,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	425,0
Tiempo de retención	1,49 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

- 10 Etapa 2: Una mezcla del Compuesto 18 (175 mg), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6' -tri-*i*-propil-1,1' -bifenil] [2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (28,2 mg) y 2-metilbutan-2-olato sódico (194 mg) en dioxano (10 ml) se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por un sistema de HPLC preparativa.

15

Compuesto 19	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	488,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	488,0
Tiempo de retención	1,91 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	30
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

**Preparación de los Compuestos 20001, 20002, 20005 y 20006:**

- 20 Se añadieron iPr<sub>2</sub>NEt o Et<sub>3</sub>N (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 19 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u 85 °C durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Condición de CL A	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA

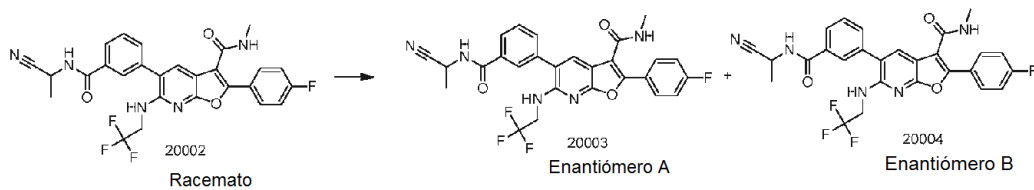


Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um
Condición de CL B	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

N.º	Método de CL	Estructura	EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	Tiempo de retención (min)
20001	B		554,2	554,3	1,85
20002	A		540,2	540,1	1,59
20005	A		602,2	602,2	1,77
20006	A		580,2	580,1	1,71

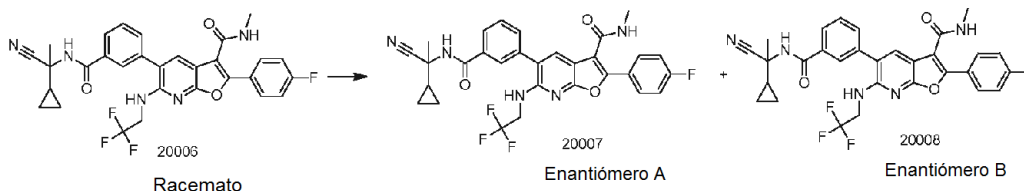
**Preparación de los Compuestos 20003 y 20004:**

5



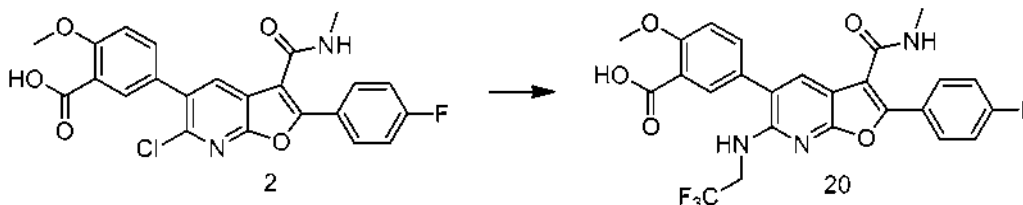
Los Compuestos 20003 y 20004 fueron dos enantiómeros separados de la muestra 20002. La estereoquímica absoluta no se determina.

5 **Preparación de los Compuestos 20007 y 20008:**



10 Los Compuestos 20007 y 20008 fueron dos enantiómeros separados de la muestra 20006. La estereoquímica absoluta no se determina.

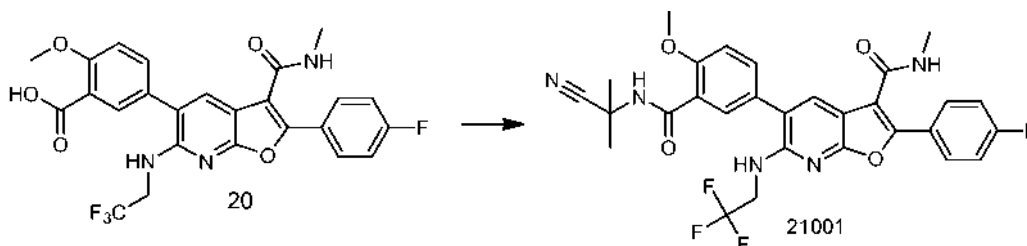
**Preparación del Intermedio 20:**



15 El Intermedio 20 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el Intermedio 19 a partir del Compuesto 18, usando el Compuesto 2 como material de partida.

Compuesto 20	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	518,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	518,0
Tiempo de retención	1,89 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	30
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

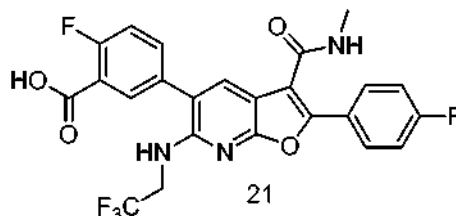
20 **Preparación del Compuesto 21001:**



25 A una solución del Compuesto 20 (20 mg), clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanonitrilo (9,32 mg, 0,077 mmol) y HATU (22,05 mg) en DMF (2 ml) se añadió iPr<sub>2</sub>NEt (0,027 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Compuesto 21001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	584,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	584,3
Tiempo de retención	1,87 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

### Preparación del Intermedio 21:



5

El Intermedio 21 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el Intermedio 19, usando el Compuesto 7 como material de partida en la etapa 1.

Compuesto 21	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	506,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	506,0
Tiempo de retención	1,60 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

10

### Preparación de los Compuestos 22001 y 22004:

Se añadieron  $iPr_2NEt$  o  $Et_3N$  (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 21 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u 85 °C durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

15

Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u



ES 2 688 554 T3

Compuesto 22	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	457,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	456,9
Tiempo de retención	2,01 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

- 5 Etapa 2: Una mezcla del Compuesto 22 (50 mg), 2,2,2-trifluoroetamina (54,2 mg), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (17,49 mg) y 2-metilbutan-2-olato sódico (48,2 mg) en dioxano (3 ml) se calentó a 65 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con HCl 1 N (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por un sistema de HPLC preparativa para del el Compuesto 23.

Compuesto 23	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	506,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	506,0
Tiempo de retención	1,60 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

10 **Preparación de los Compuestos 23001 y 23002:**

Se añadieron *i*Pr<sub>2</sub>NEt o Et<sub>3</sub>N (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 23 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u 85 °C durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

15

Condición de CL	
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u



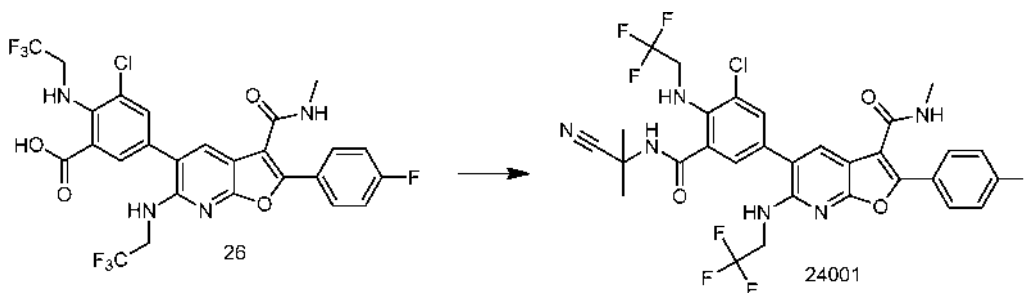
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

- 5 Etapa 3: Una mezcla del Compuesto 25 (37 mg), 2,2,2-trifluoroetanamina (37,1 mg), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (11,97 mg) y 2-metilbutan-2-olato sódico (33,0 mg) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con HCl 1 N (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por un sistema de HPLC preparativa para del el Compuesto 26.

Compuesto 26	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	619,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	619,1
Tiempo de retención	1,69 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

#### Preparación del Compuesto 24001:

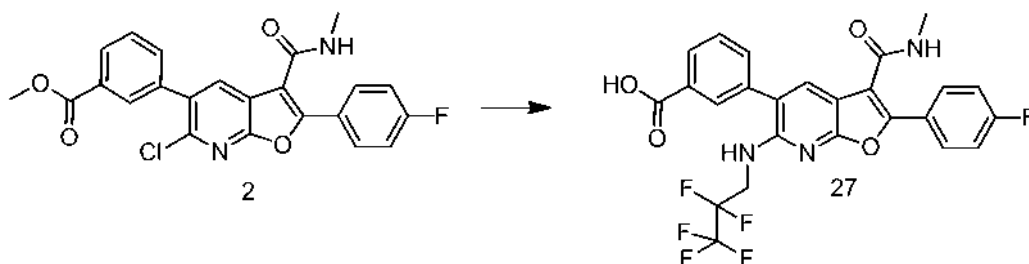
10



15

A una solución del Compuesto 26 (15 mg), 2-amino-2-metilpropanonitrilo (4,08 mg) y HATU (13,82 mg) en DMF (2 ml) se añadió *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,017 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Compuesto 24001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	685,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	685,3
Tiempo de retención	1,89 min
Condición de CL	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

**Preparación del Intermedio 27:**

- 5 Una mezcla del Compuesto 2 (460 mg), 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amina (781 mg), cloro[2-(diclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (84 mg) y 2-metilbutan-2-olato sódico (577 mg) en dioxano (25 ml) se calentó a 85 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el Compuesto 27.

Compuesto 27	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	538,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	538,0
Tiempo de retención	1,79 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

10

**Preparación de los Compuestos 30001-30003:**

Se añadieron *i*Pr<sub>2</sub>NEt o Et<sub>3</sub>N (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 27 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u 85 °C durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

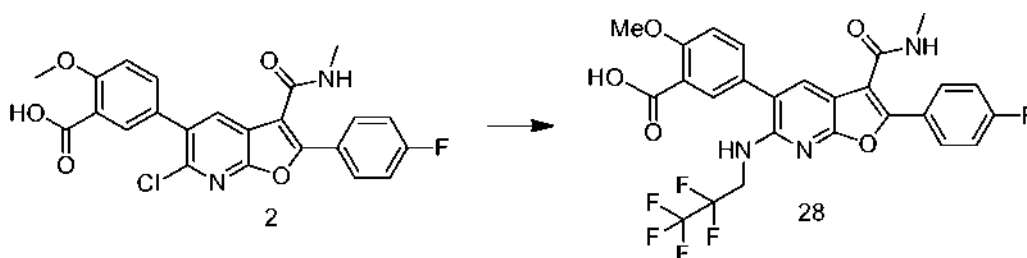
15

Condición de CL A	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm

Condición de CL B	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u



Comp. N.º	Método de CL	Estructura	EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	Tiempo de retención (min)
30001	B		604,2	604,3	1,84
30002	A		632,2	632,4	3,29
30003	A		630,2	630,4	3,24

**Preparación del Intermedio 28:**

5

El Intermedio 28 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia Intermedio 20 a partir del Compuesto 2, usando 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amina como material de partida.

Compuesto 28	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	568,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	568,1
Tiempo de retención	1,74 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

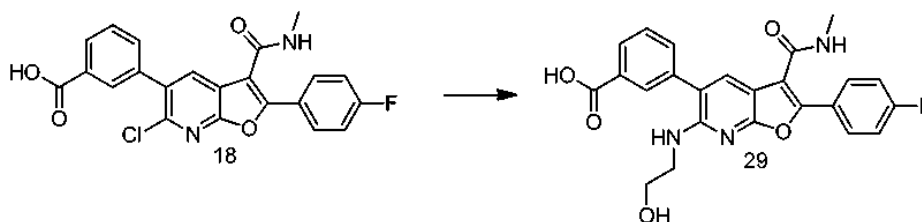
**Preparación de los Compuestos 31001 y 31002:**

Se añadieron  $iPr_2NEt$  o  $Et_3N$  (2 equiv.) y HATU o HCTU o DEBPT (1,3 equiv.) en una solución del Compuesto 28 (1 equiv.) y amina (1,3 equiv.) en DMF o THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente u  $85\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 minutos a 72 horas. El producto deseado se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Condición de CL A	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de Agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de Agua: Acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 $\mu\text{m}$

Condición de CL B	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3 $\mu\text{m}$

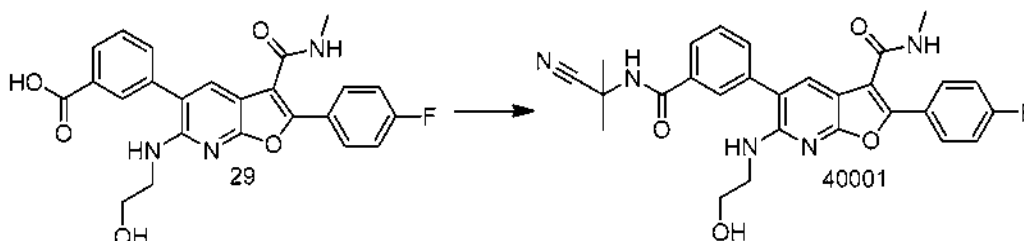
Comp. N.º	Método de CL	Estructura	EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	Tiempo de retención (min)
31001	B		662,2	662,2	1,97
31002	A		660,2	660,3	3,39

**10 Preparación del Intermedio 29:**

El Intermedio 29 se preparó mediante el mismo procedimiento hacia el Intermedio 19 a partir del Compuesto 18, usando 2-aminoetanol como material de partida.

Compuesto 29	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	450,1
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	450,1
Tiempo de retención	1,88 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

#### 5 Preparación del Compuesto 40001:

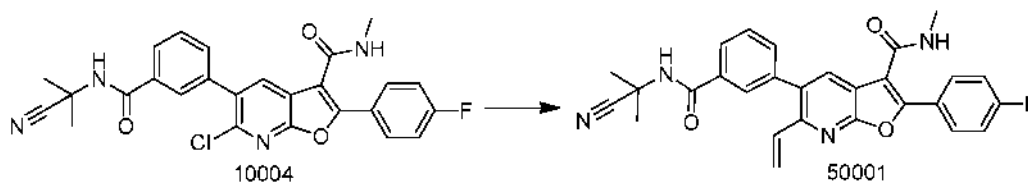


10 A una solución del Compuesto 29 (10 mg), 2-amino-2-metilpropanonitrilo (3,74 mg) y HATU (12,69 mg) en DMF (1,5 ml) se añadió  $iPr_2NEt$  (0,016 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se aisló mediante un sistema de HPLC preparativa.

Compuesto 40001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	516,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	516,1
Tiempo de retención	1,87 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

#### Preparación del Compuesto 50001:

15



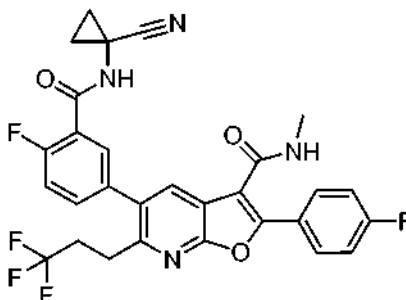
20 Una mezcla del Compuesto 10004 (80 mg), viniltrifluoroborato potásico (76 mg), carbonato de cesio (159 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (30,4 mg) y diacetoxipaladio (7,32 mg) en tolueno (8 ml) y agua (0,8 ml) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

Compuesto 50001	
EM (MHZ) <sup>+</sup> Calc.	483,2
EM (MHZ) <sup>+</sup> Observ.	483,2
Tiempo de retención	2,49 min
Condición de CL	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1 % de TFA
% de B inicial	50
% de B final	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol-TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30mm 3um

### Procedimiento general para la preparación de los compuestos K1001-K1003

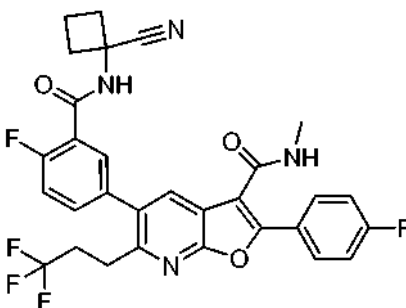
- 5 Se añadieron *i*Pr<sub>2</sub>NEt (3 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en una solución de ácido 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (1 equiv.) y amina (2 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Toda la mezcla de reacción se purificó vía HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

#### 10 Compuesto K1001



- 15 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo. CLEM: Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,90 min, (M+H)<sup>+</sup>: 569. Condiciones de Inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,91 min, (M+H)<sup>+</sup>: 569.

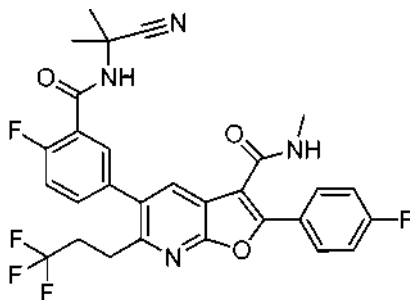
#### 25 Compuesto K1002



Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclobutanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM;

Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,11 min, (M+H)<sup>+</sup>: 583. Condiciones de Inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,01 min, (M-H)<sup>+</sup>: 581. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (s, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,49 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,85 - 2,64 (m, 7H), 2,47 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 2H).

### Compuesto K1003

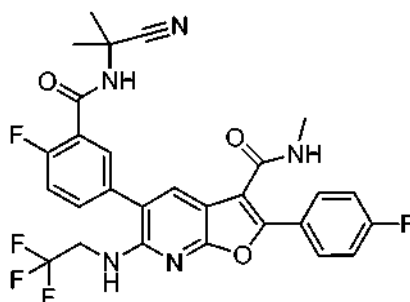


15 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Tiempo de retención: 4,06 min, (M+H)<sup>+</sup>: 571. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,1%; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Tiempo de retención: 3,08 min, (M+H)<sup>+</sup>: 571. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 5H), 1,73 - 1,65 (m, 6H).

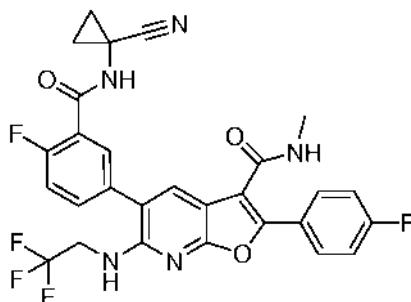
### Procedimiento general para la preparación de compuestos K2001-K2005:

Se añadieron *i*Pr<sub>2</sub>NEt (8 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en una solución de ácido 2-fluoro-5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (1 equiv.) y amina (1 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Toda la mezcla de reacción se purificó vía HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

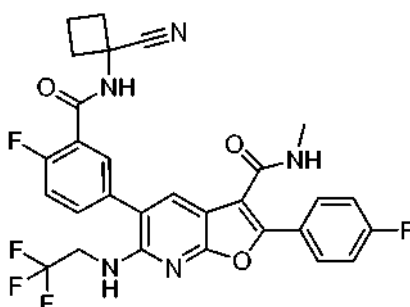
### Compuesto K2001



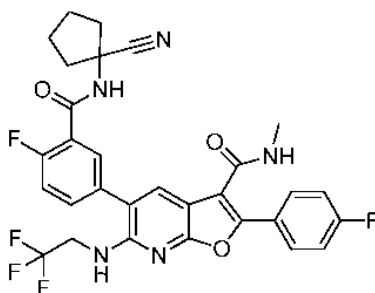
35 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,92 min, (M+H)<sup>+</sup>: 572. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,86 min, (M+H)<sup>+</sup>: 572.

**Compuesto K2002**

- 5 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,86 min,  $(\text{M}+\text{H})^{\dagger}$ : 570. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,81 min,  $(\text{M}+\text{H})^{\dagger}$ : 570.

**15 Compuesto K2003**

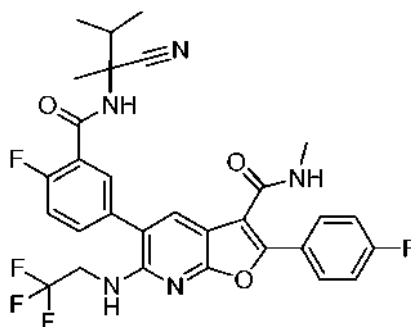
- 20 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclobutanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,96 min,  $(\text{M}+\text{H})^{\dagger}$ : 584. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,90 min,  $(\text{M}+\text{H})^{\dagger}$ : 584.

**30 Compuesto K2004**

Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopentanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase

móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,05 min, (M+H)<sup>+</sup>: 598. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,98 min, (M+H)<sup>+</sup>: 598.

### Compuesto K2005

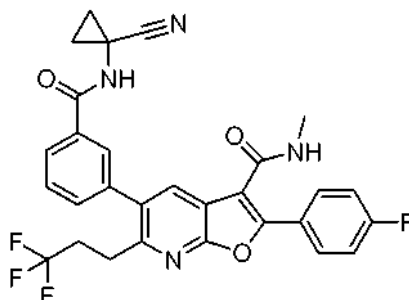


Nucleófilo de amina = 2-amino-2,3-dimetilbutanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,10 min, (M+H)<sup>+</sup>: 600. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 4,02 min, (M+H)<sup>+</sup>: 600.

### Procedimiento general para la preparación del compuesto K3001:

Se añadieron *i*Pr<sub>2</sub>NEt (3 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en una solución de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (1 equiv.) y amina (2 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Toda la mezcla de reacción se purificó vía HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

### Compuesto K3001



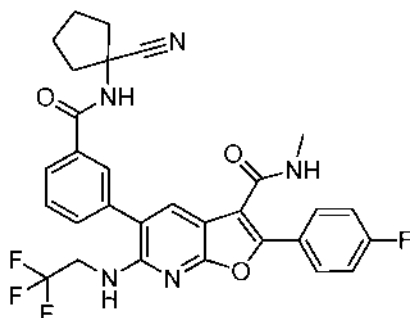
Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,87 min, (M+H)<sup>+</sup>: 551. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,93 min, (M+H)<sup>+</sup>: 551. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,43 (s, 1H), 8,54 - 8,44 (m, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,97 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 5H), 1,63 - 1,52 (m, 2H),

1,34 - 1,26 (m, 2H).

**Procedimiento general para la preparación de compuestos K4001-K4003:**

- 5 Se añadieron  $iPr_2NEt$  (8 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en una solución de ácido 3-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (1 equiv.) y amina (1 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Toda la mezcla de reacción se purificó vía HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

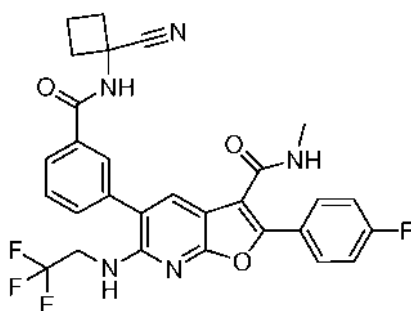
10 **Compuesto K4001**



- 15 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopentanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu m$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}C$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,94 min,  $(M+H)^+$ : 580. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu m$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,98 min,  $(M+H)^+$ : 580.

20 **Compuesto K4002**

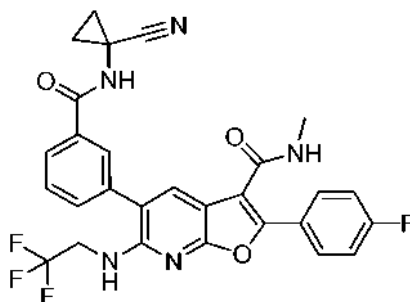
25



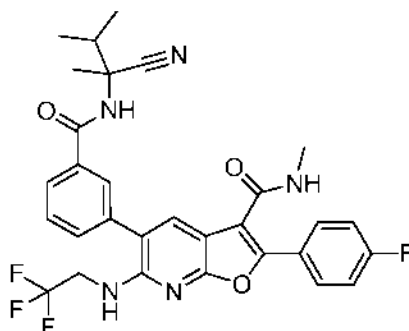
- 30 La amina utilizada fue clorhidrato de 1-aminociclobutanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu m$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}C$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,86 min,  $(M+H)^+$ : 566. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu m$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}C$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,91 min,  $(M+H)^+$ : 566.

35



**Compuesto K4003**

- 5 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,99 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 552. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,78 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 552.

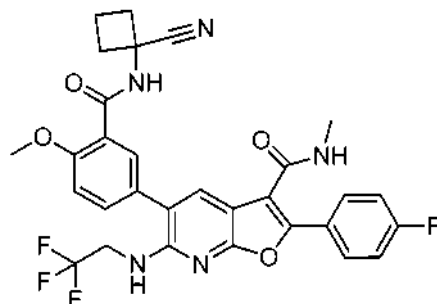
**15 Compuesto K4004**

- 20 Nucleófilo de amina = 2-amino-2,3-dimetilbutanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,18 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 582. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,97 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 582.

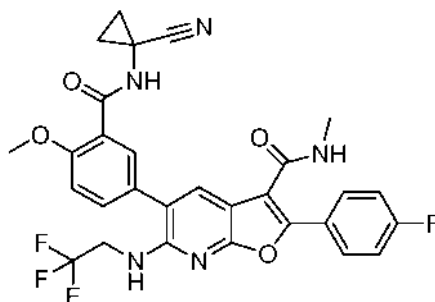
**Procedimiento general para la preparación de compuestos K5001-K5004:**

- 30 Se añadieron  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (8 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en una solución de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico (1 equiv.) y amina (1 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Toda la mezcla de reacción se purificó vía HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

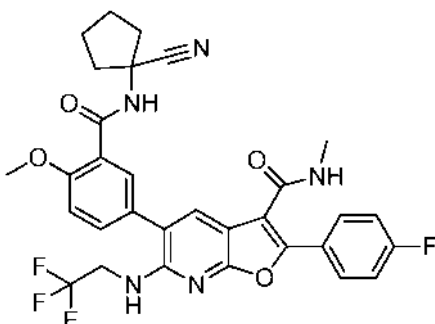
35

**Compuesto K5001**

- 5 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclobutanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,15 min, (M+H)<sup>+</sup>: 596. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,88 min, (M+H)<sup>+</sup>: 596.

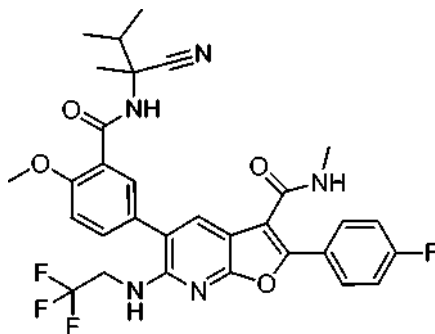
**15 Compuesto K5002**

- 20 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,91 min, (M+H)<sup>+</sup>: 582. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,81 min, (M+H)<sup>+</sup>: 582.

**30 Compuesto K5003**

Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopentanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,01 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 610. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,98 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 610.

#### Compuesto K5004

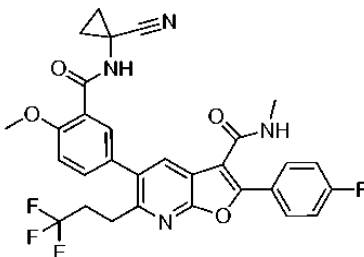


15 Nucleófilo de amina = 2-amino-2,3-dimetilbutanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,20 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 612. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 4,03 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 612.

#### 25 Procedimiento general para la preparación de compuestos K6001:

Se añadieron  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (8 equiv.) and HATU (1,5 equiv.) en una solución de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxibenzoico (1 equiv.) y amina (1 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Toda la mezcla de reacción se purificó vía HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

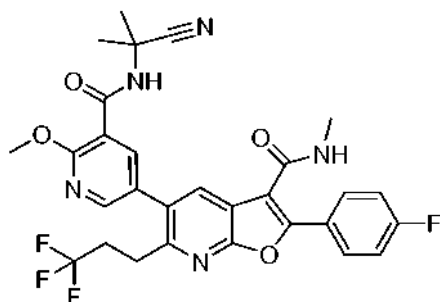
#### Compuesto K6001



35 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,95 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 581. Condiciones de Inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,93 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 581.

**Procedimiento general para la preparación de compuestos K7001-K7005:**

Se añadieron  $iPr_2NEt$  (8 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en una solución de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotínico (1 equiv.) y amina (1 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Toda la mezcla de reacción se purificó vía HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

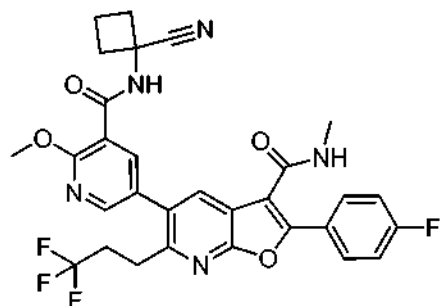
**Compuesto K7001**

10

Nucleófilo de amina = clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu m$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}C$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,17 min,  $(M+H)^+$ : 584. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu m$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}C$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,09 min,  $(M+H)^+$ : 584.

15

20

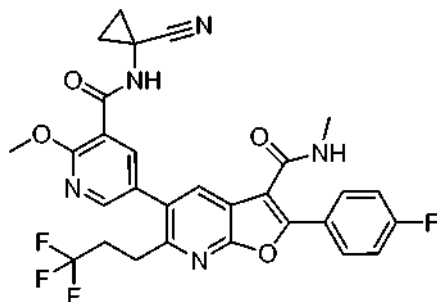
**Compuesto K7002**

25

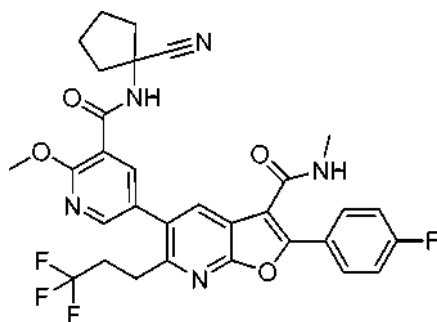
Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclobutanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu m$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}C$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,20 min,  $(M+H)^+$ : 596. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu m$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}C$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,11 min,  $(M+H)^+$ : 596.

30

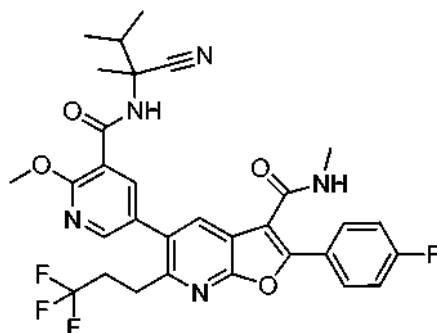
35

**Compuesto K7003**

- 5 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,94 min,  $(\text{M}+\text{H})^{+}$ : 582. Condiciones de Inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,99 min,  $(\text{M}+\text{H})^{+}$ : 582.

**15 Compuesto K7004**

- 20 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopentanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,18 min,  $(\text{M}+\text{H})^{+}$ : 610. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,16 min,  $(\text{M}+\text{H})^{+}$ : 610.

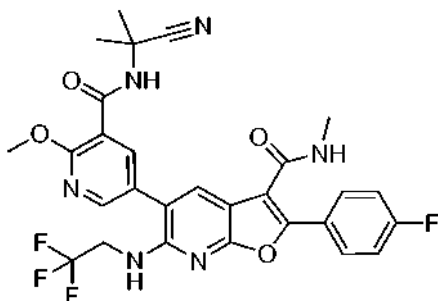
**30 Compuesto K7005**

Nucleófilo de amina = 2-amino-2,3-dimetilbutanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Tiempo de retención: 3,33 min, (M+H)<sup>+</sup>: 612. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,1%; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Tiempo de retención: 4,31 min, (M+H)<sup>+</sup>: 612.

#### 10 Procedimiento general para la preparación de compuestos K8001-K8005:

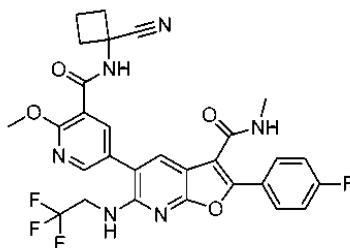
Se añadieron *i*Pr<sub>2</sub>NEt (8 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en una solución de ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)furo[2,3-b]piridin-5-il)-2-metoxinicotínico (1 equiv.) y amina (1 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Toda la mezcla de reacción se purificó vía HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

#### 15 Compuesto K8001

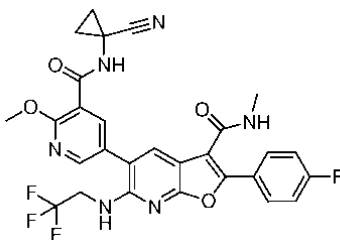


20 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,92 min, (M+H)<sup>+</sup>: 585. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,88 min, (M+H)<sup>+</sup>: 585.

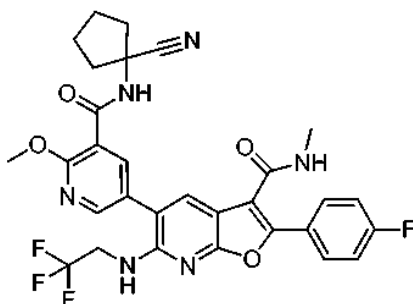
#### 30 Compuesto K8002



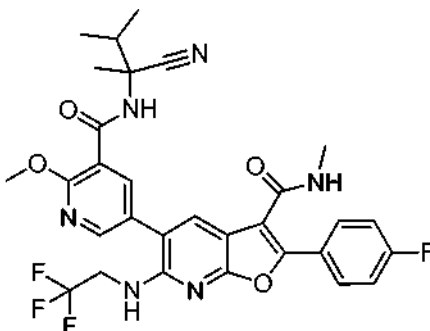
35 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclobutanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 3,05 min, (M+H)<sup>+</sup>: 597. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,87 min, (M+H)<sup>+</sup>: 597.

**Compuesto K8003**

- 5 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención: 2,82 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 583. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 3,83 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 583.

**15 Compuesto K8004**

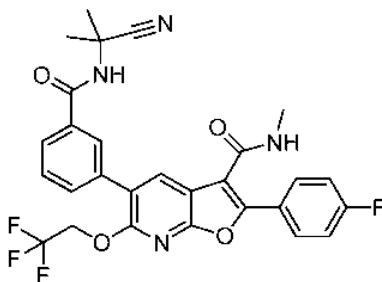
- 20 Nucleófilo de amina = clorhidrato de 1-aminociclopentanocarbonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Tiempo de retención: 3,14 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 611. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,1%; Temperatura: 50  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. Tiempo de retención: 4,15 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 611.

**Compuesto K8005**

- 30 Nucleófilo de amina = 2-amino-2,3-dimetilbutanonitrilo. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de

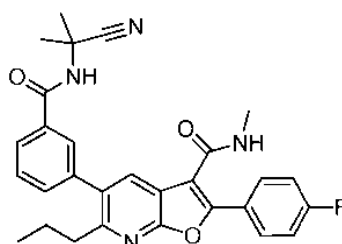
retención: 3,11 min, (M+H)<sup>+</sup>: 613. Condiciones de Inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención: 4,04 min, (M+H)<sup>+</sup>: 613.

#### Preparación del compuesto K9001:



Una mezcla de cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4', 6'-trisisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (4,5 mg, 5,6 µmol), 5-(3-((2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoil)fenil)-6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida (30 mg, 0,056 mmol), di-terc-butil(2',4',6'-trisisopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (2,6 mg, 5,6 µmol), 2-metilbutan-2-olato sódico (30 mg, 0,28 mmol) se combinaron en trifluoroetanol y se calentaron a 65 °C durante 2 horas y después a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C18 usando a adecuadamente un gradiente tamponado de H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN y se concentró. El producto menor fue coherente con: 5-(3-((2-cianopropan-2-il)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida (1,0 mg, 1,7 µmol, rendimiento 3,0 %) según CLEM y RMN. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 - 8,28 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 4H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 6,22 - 6,17 (m, 1H), 5,88 - 5,80 (m, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 2H), 3,01 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,85 (s, 6H). Tiempo de retención de CL-EM: 1,76 min; m/z (M+H)<sup>+</sup>: 555. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/H<sub>2</sub>O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H<sub>2</sub>O al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se determinaron datos de EM usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

#### 30 Preparación del compuesto K10001:



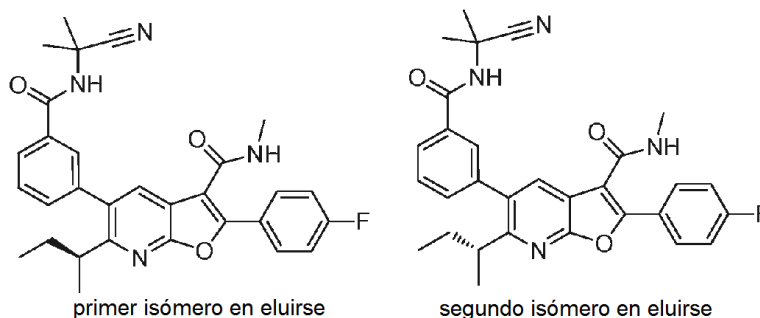
Se añadió Pd/C (9,0 mg, 8,5 µmol) a una solución en agitación de (E)-5-(3-((2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(prop-1-en-1-il)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida (23 mg, 0,043 mmol) en MeOH (853 µl) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en una bomba Parr y se cargó con 0,17 MPa (25 psi) de H<sub>2</sub> (g) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 horas. La CLEM no indicó ninguna conversión. Se añadió Pd/C (9,0 mg, 8,5 µmol) y la mezcla de reacción se puso en una bomba Parr y se cargó con 0,34 MPa (50 psi) de H<sub>2</sub> (g) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN adecuadamente tamponado y se concentró para dar 5-(3-((2-cianopropan-2-il)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-propilfuro[2,3-b]piridin-3-carboxamida (2,5 mg, 4,7 µmol, rendimiento 11 %) coherente según CLEM y RMN. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,09 - 6,01 (m, 1H), 2,99 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 1,86 (s, 6H), 1,71 - 1,65 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,05 min; m/z (M+H)<sup>+</sup>: 499. Se registraron datos de CL en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18, 2,0 x 30 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del



detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100 %/disolvente B al 0 % a disolvente A al 0 %/disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de parada de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue metanol al 10 %/H<sub>2</sub>O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el disolvente B fue H<sub>2</sub>O al 10 %/metanol al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se

5

#### Preparación de compuestos K11001 y K11002:



10

Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (45 mg, 0,12 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(6-(sec-butil)-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-5-il)benzoico (35 mg, 0,078 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (41 µl, 0,24 mmol) y clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanonitrilo (11 mg, 0,094 mmol) en DMF (0,8 µl) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Toda la mezcla de reacción se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-80% de B durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente a través de separación quiral.

15

20

25

30

35

Primer isómero de elución: El rendimiento del producto fue 8,9 mg y su pureza fue 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,99 min, (M+H)<sup>+</sup>: 513. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 4,04 min, (M+H)<sup>+</sup>: 513. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,55 - 8,47 (m, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,81 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,65 (s, 3H).

35

40

45

Segundo isómero de elución: El rendimiento del producto fue 9,5 mg y su pureza fue 100 %. Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,99 min, (M+H)<sup>+</sup>: 513. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 4,04 min, (M+H)<sup>+</sup>: 513. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 - 8,45 (m, J = 4,3 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,58 - 1,49 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

50

#### Métodos biológicos

El compuesto demostró actividad frente a la NS5B del VHC tal como se determina en los siguientes ensayos de RdRp del VHC.

5 *Clonación, expresión y purificación de RdRp de la NS5B del VHC.* El ADNc que codifica proteínas NS5B del genotipo 1b del VHC (Con1), una variante del genotipo 1b con el aminoácido 316 mutado de cisteína a asparagina, y el genotipo 2a (JFH-1), se clonaron en el vector de expresión pET21a. Cada proteína no marcada se expresó con un truncamiento en C-terminal de 18 aminoácidos para mejorar la solubilidad. La línea celular competente de *E. coli*, BL21(DE3) se usó para la expresión de la proteína. Los cultivos se cultivaron a 37 °C durante aproximadamente 4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron a 20 °C y se indujeron con IPTG 1 mM. Se añadió ampicilina reciente a una concentración final de 50 µg/ml y las células se cultivaron toda la noche a 20 °C.

10 Los sedimentos celulares (3l) se lisaron durante la purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistió en Tris-HCl 20 mM, a pH 7,4 y NaCl 500 mM, tritón X-100 al 0,5 %, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20 %, 0,5 mg/ml de lisozima, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 15 µg/ml de desoxirribonucleasa I y comprimidos inhibidores de proteasa Complete TM (Roche). Tras la adición del tampón de lisis, los sedimentos celulares congelados se resuspendieron usando un homogeneizador tisular. Para reducir la viscosidad de la muestra, las  
15 alícuotas del lisado se sometieron a ultrasonido en hielo usando una micropunta unida a un homogeneizador ultrasónico. El lisado sometido a ultrasonidos se centrifugó a 100.000 x g durante 30 minutos a 4 °C y se filtró a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

20 La proteína se purificó usando dos etapas de cromatografía secuencial: Heparin sepharose CL-6B y polyU sepharose 4B. Los tampones de cromatografía eran idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl<sub>2</sub> o inhibidor de proteasa y la concentración de NaCl del tampón se ajustó de acuerdo con los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que varió en longitud de 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Tras la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es de más del 90 % basándose en el análisis de SDS-PAGE. La enzima se dividió en  
25 alícuotas y se almacenó a -80 °C.

30 *Ensayo de enzima RdRp de NS5B del VHC.* Se utilizó un ensayo homogéneo en fase sólida en perlas en un formato de 384 pocillos para evaluar los inhibidores de NS5B (WangY-K, Rigat K, Roberts S y Gao M (2006) Anal Biochem, 359: 106-111). El cebador de oligo dT<sub>12</sub> biotinilado se capturó en perlas de formación de imágenes acopladas a estreptavidina (GE, RPNQ0261) mezclando cebador y perlas en tampón a 1X e incubando a temperatura ambiente durante tres horas. El cebador no unido se retiró tras la centrifugación. Las perlas unidas a cebador se resuspendieron en mezcla de reacción a 3X (tampón Hepes 20 mM, pH 7,5, perlas acopladas a cebador dT, molde de poli A, <sup>3</sup>H-UTP e inhibidor de RNAsa (Promega N2515)). Los compuestos se diluyeron de forma seriada a 1:3 en  
35 DMSO y se dividió en alícuotas en placas de ensayo. Se añadieron volúmenes iguales (5 µl) de agua, mezcla de reacción a 3X y enzima en tampón de ensayo a 3X (tampón Hepes 60 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 7,5 mM, KCl 7,5 mM, DTT 3 mM, 0,03 mg/ml de BSA, glicerol al 6 %) al compuesto diluido sobre la placa de ensayo. Concentración final de los componentes en ensayo de 384 pocillos: molde 0,36 nM, cebador 15 nM, <sup>3</sup>H-UTP (0.3 µCi) 0,29 µM, 1,6 U/µl de inhibidor de RNAsa, enzima NS5B 7 nM, 0,01 mg/ml de BSA, DTT 1 mM y 0,33 µg/µl de perlas, tampón Hepes 20 mM, a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, KCl 2,5 mM y DMSO al 0,1 %.

40 Se permitió que continuasen las reacciones durante 24 horas a 30° C y se detuvieron mediante la adición de EDTA 50 mM (5 µl). Tras la incubación durante al menos 15 minutos, se leyeron las placas en un sistema de obtención de imágenes multimodales Amersham LEADseeker.

45 Se determinaron los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos usando diez [I] diferentes, los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon a partir de la inhibición usando la fórmula de cuatro parámetros logísticos  $y = A + \frac{(B-A)}{1 + ((C/x)^D)}$ , en donde A y B denotan el % de inhibición mínima y máxima, respectivamente, C es la CI<sub>50</sub>, D es la pendiente de la colina y x representa la concentración del compuesto.

50 *Líneas celulares.* Las líneas celulares usadas para evaluar compuestos consisten en una línea celular que deriva de hepatocitos humanos (Huh-7) que expresa de manera constitutiva un replicón de VHC de genotipo 1b (Con-1) o un replicón de VHC de genotipo 1b (Con-1) con una asparagina que reemplaza la cisteína en el aminoácido 316, o un replicón de genotipo 2a (JFH-1), que contiene un gen reportero de Renilla luciferasa. Estas células se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina/estreptomina y  
55 1,0 mg/ml de G418.

60 *Ensayo de luciferasa de replicón del VHC.* Para evaluar la eficacia del compuesto, se transfirieron compuestos titulados a placas estériles tratadas de cultivo tisular de 384 pocillos, y las placas se sembraron con células de replicón del VHC (50 µl a una densidad de 2,4 x 10<sup>3</sup> células/pocillo) en DMEM que contiene FBS al 4 % (concentración final de DMSO al 0,5 %). Después de 3 días de incubación a 37 °C, se analizó la actividad de Renilla Luciferasa de las células usando el sustrato EnduRen (n.º de cat. de Promega E6485) de acuerdo con las directrices del fabricante. En resumen, el sustrato EnduRen se diluyó en DMEM y después se añadió a las placas hasta una concentración final de 7,5 µM. Las placas se incubaron durante al menos 1 h a 37 °C y después se leyeron en un Viewlux Imager (PerkinElmer) usando un programa de luminiscencia. Se calculó la concentración eficaz al 50 %  
65 (CE<sub>50</sub>) usando la fórmula de cuatro parámetros logísticos indicada anteriormente.

Para evaluar la citotoxicidad de los compuestos, se añadió Cell Titer-Blue (Promega) a las placas que contenían EnduRen y se incubaron durante al menos 4 horas a 37 °C. Se leyó la señal de fluorescencia de cada pocillo usando un Viewlux Imager. Se calcularon todos los valores de  $CC_{50}$  utilizando la fórmula logística de cuatro parámetros.

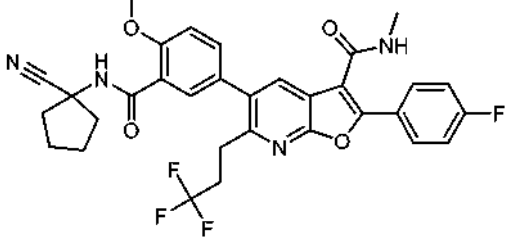
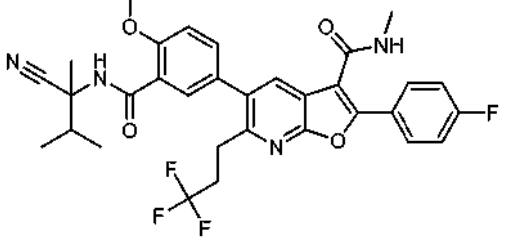
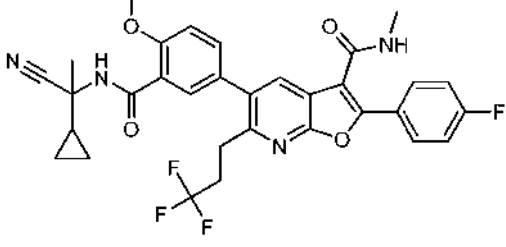
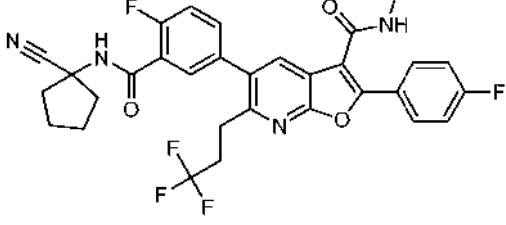
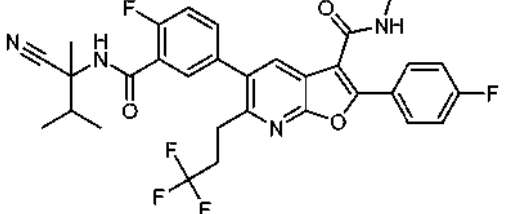
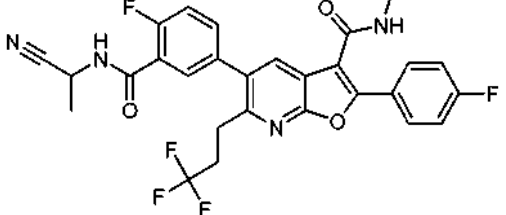
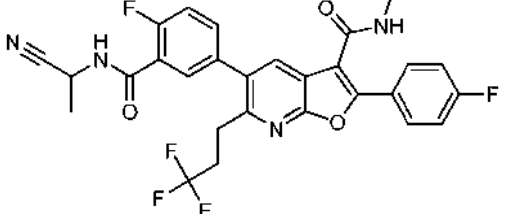
- 5 Los datos de  $CE_{50}$  del compuesto se expresan como A: < 100 nM; B = 100-1000 nM; C > 1000 nM). Los datos representativos para los compuestos se documentan en la Tabla 2.

Tabla 2

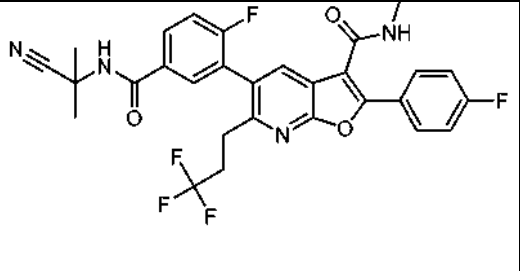
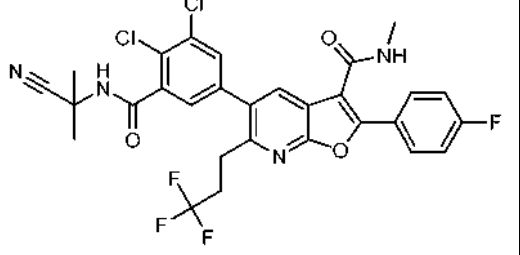
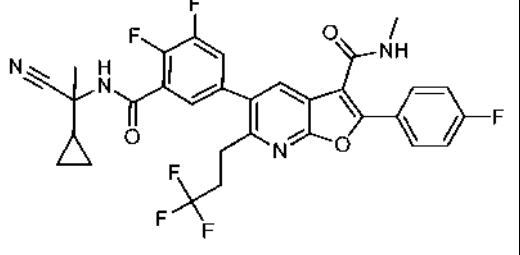
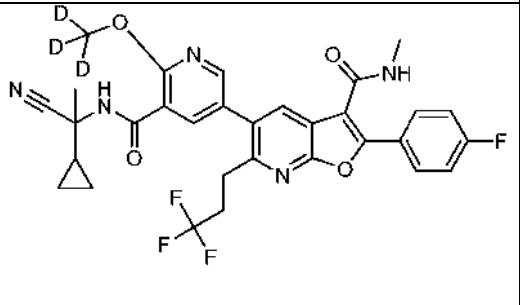
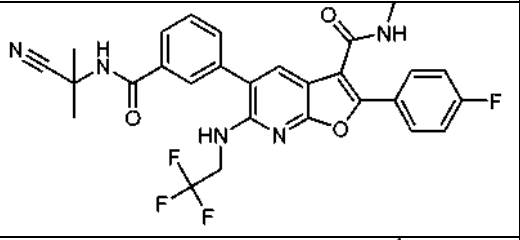
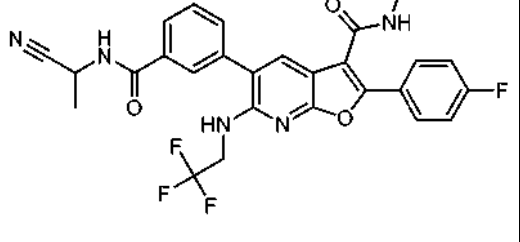
n.º del comp	Estructura	$CE_{50}$ (uM) 1b
10001		0,0738 A
10002		A
10003		A
10004		0,1051 B
10005		A
10006		0,0760 A
11001		A

11002		A
11003		0,0046 A
11004		A
11005		A
11006 quiral		0,0022 A
11007 quiral		0,0027 A
11008		A

11009 quiral		A
11010 quiral		A
11011		0,0075 A
11012		A
11013		NP
12001		0,0025 A
12002		A

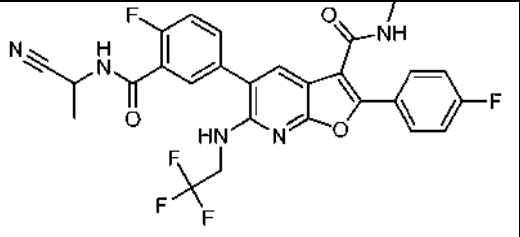
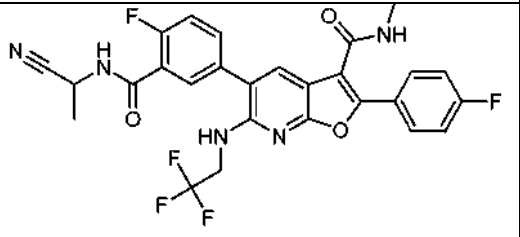
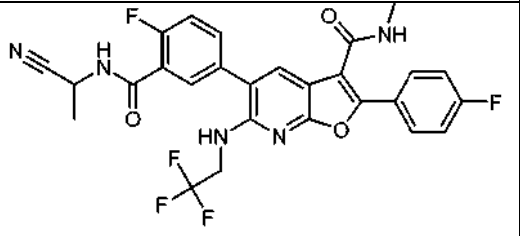
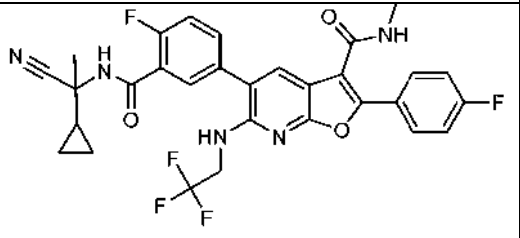
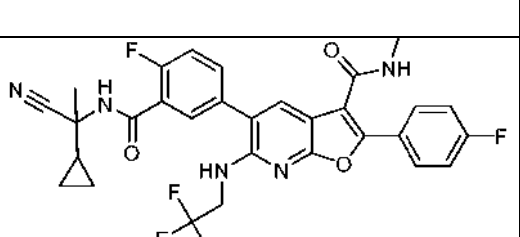
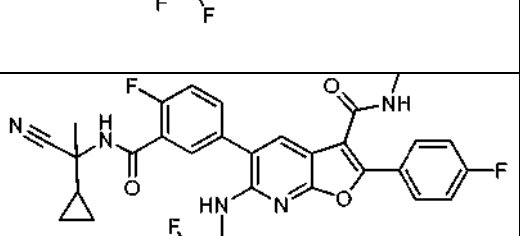
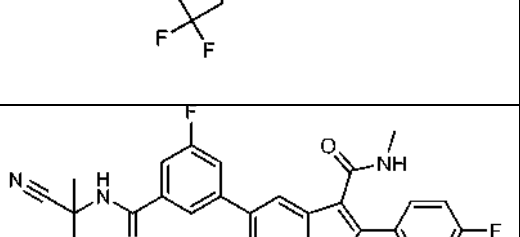
12003		A
12004		0,0033 A
12005		NP
13001		NP
13002		0,0024 A
13003		A
13004 quiral		A

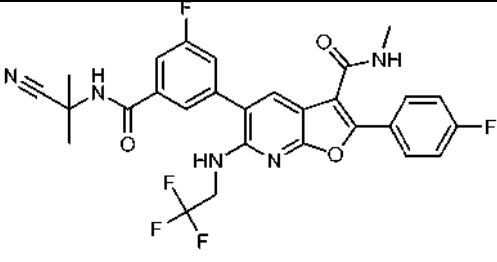
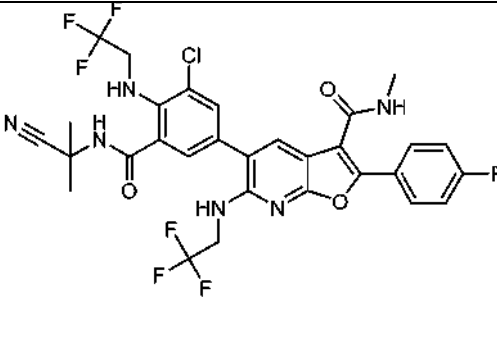
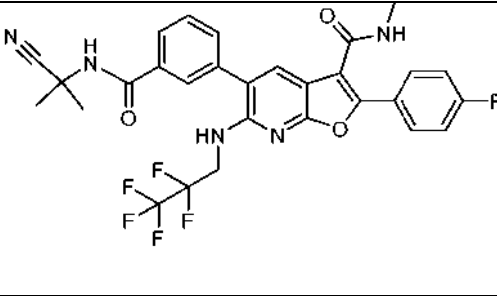
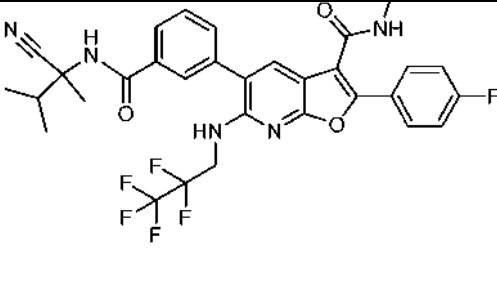
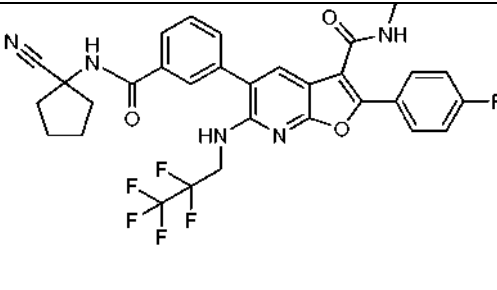
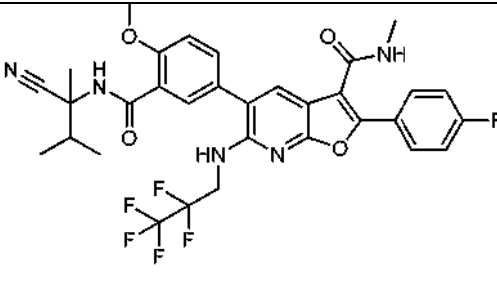
13005 quiral		A
13006		0,0036 A
13007 quiral		A
13008 quiral		A
14001		0,0022 A
14002		A
15001		A

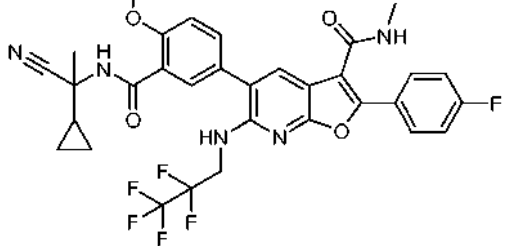
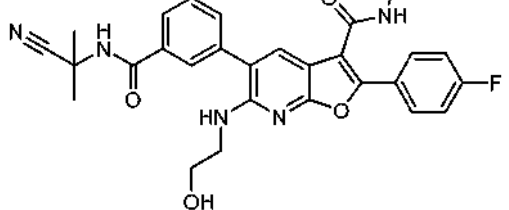
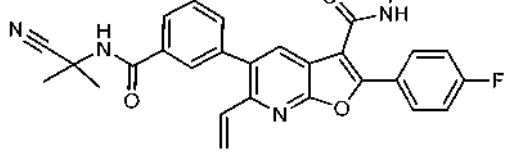
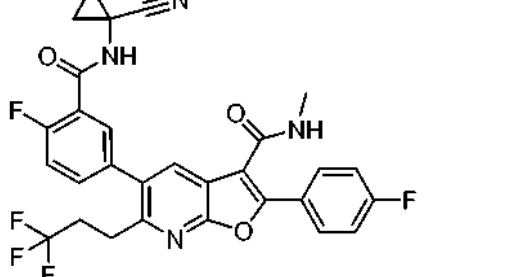
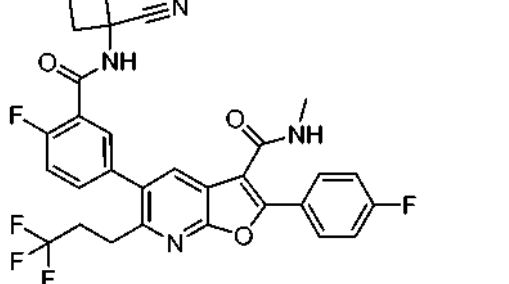
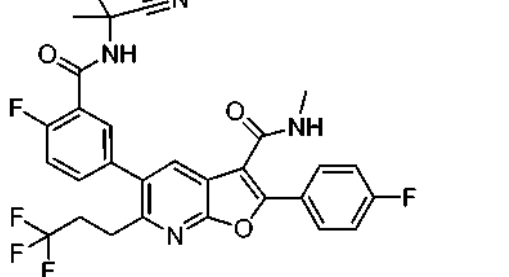
15002		0,0042 A
16001		A
17001		0,0018 A
18001		0,0037 A
20001		A
20002		A

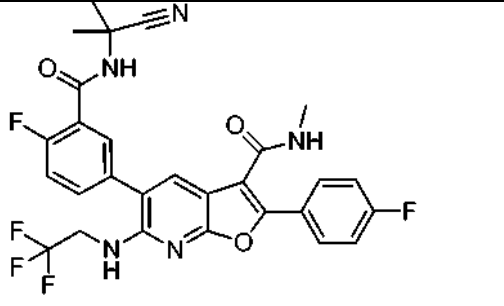
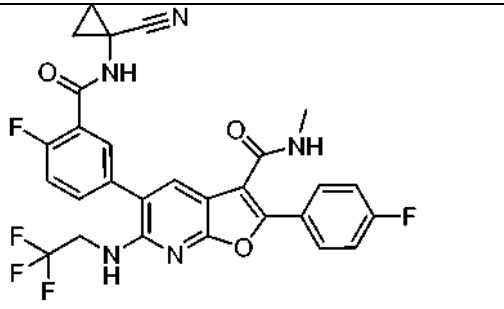
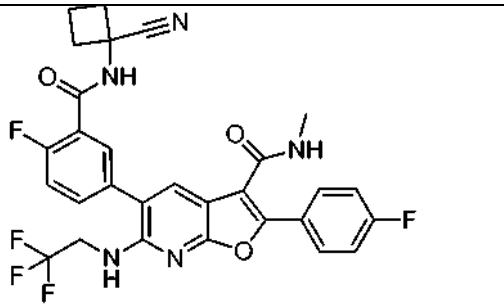
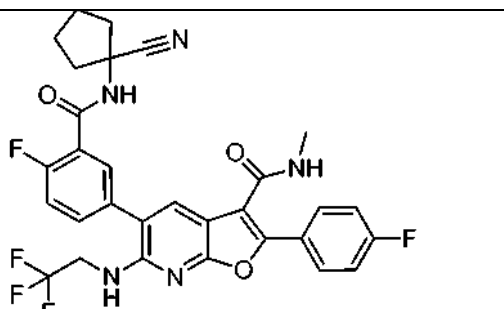
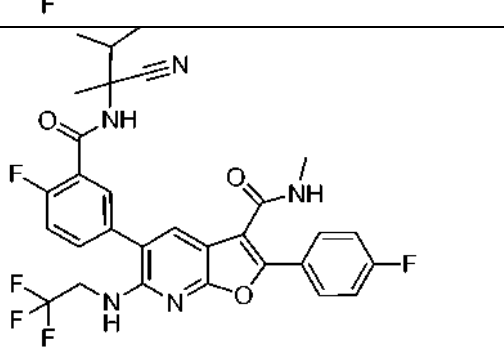


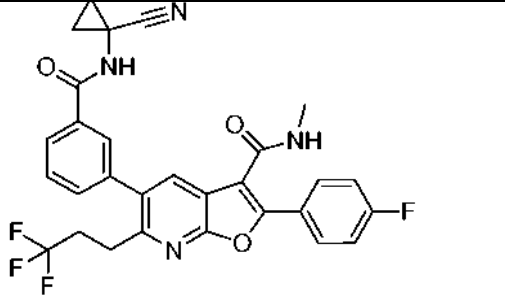
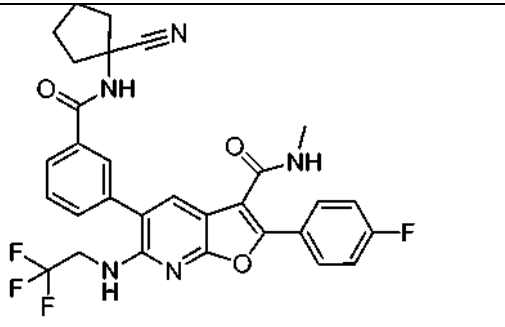
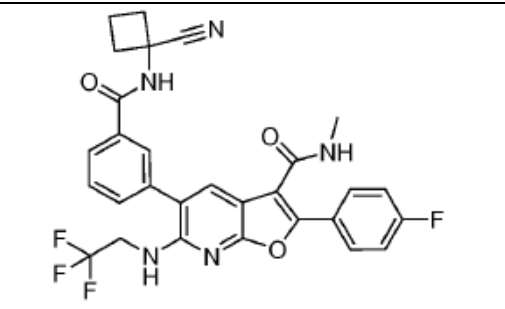
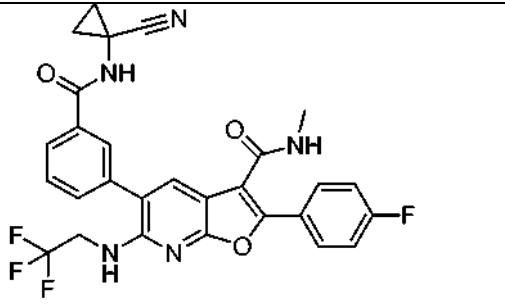
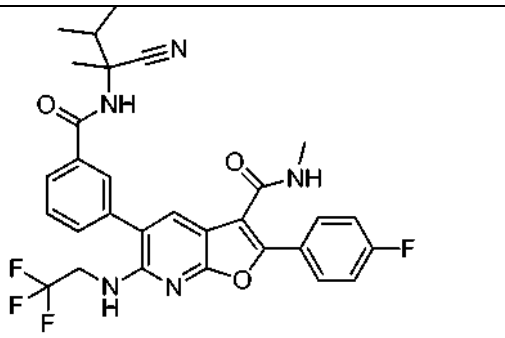
20003 quiral		A
20004 quiral		A
20005		0,0140 A
20006		0,0031 A
20007 quiral		A
20008 quiral		A
21001		A

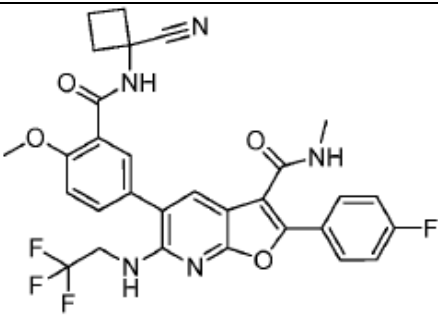
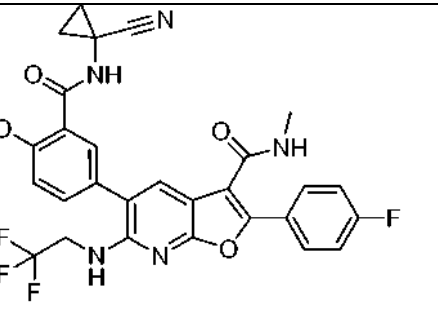
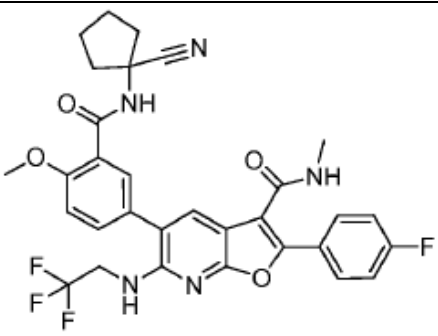
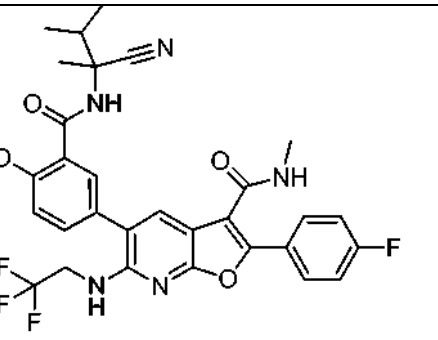
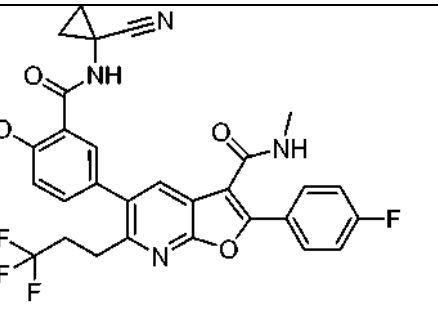
22001		0,0055 A
22002 quiral		A
22003 quiral		A
22004		0,0040 A
22005 quiral		A
22006 quiral		A
23001		A

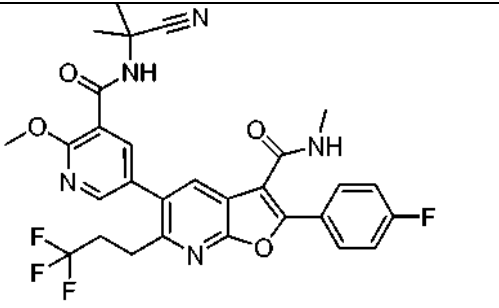
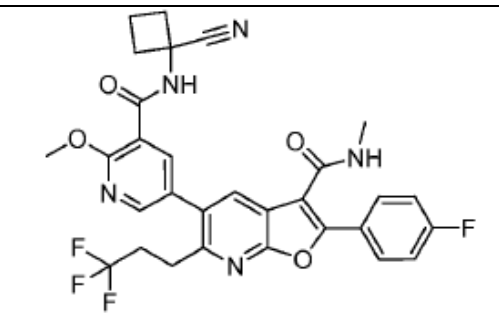
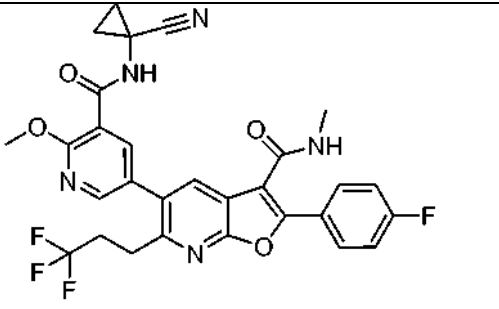
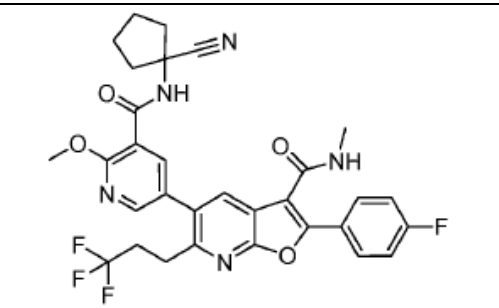
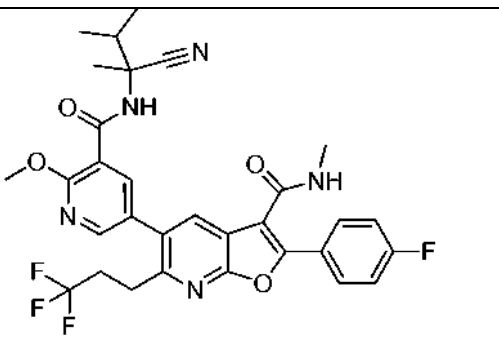
23002		0,0072 A
24001		0,0539 A
30001		A
30002		0,0394 A
30003		A
31001		A

31002		0,0061 A
40001		A
50001		0,0107 A
K1001		0,0061 A
K1002		A
K1003		A

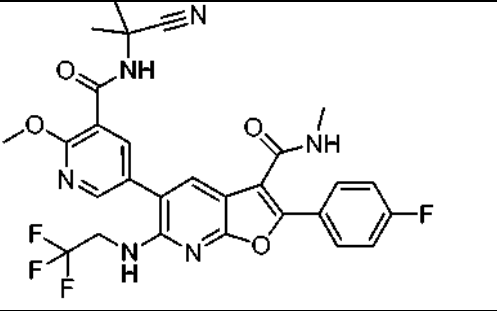
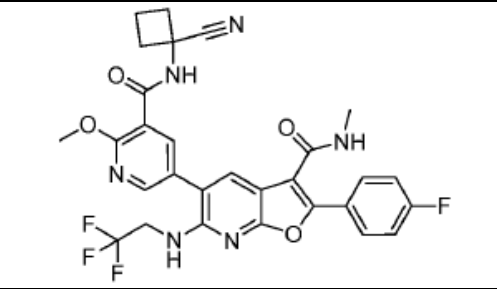
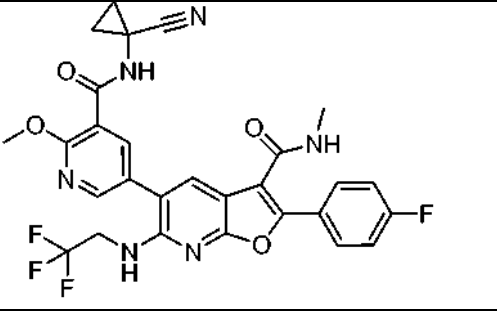
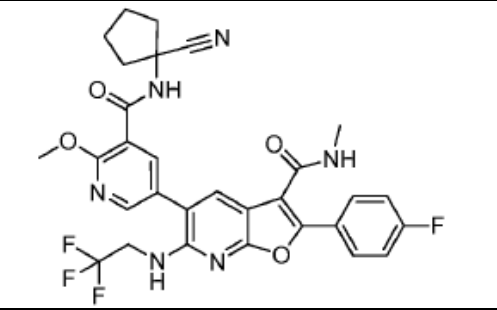
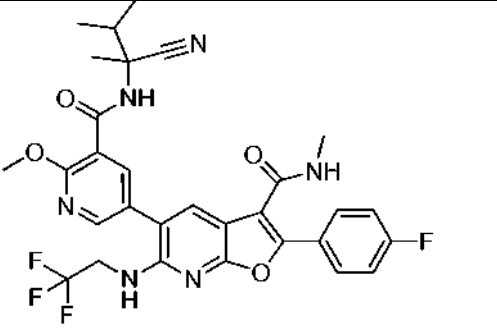
<p>K2001</p>		<p>A</p>
<p>K2002</p>		<p>0,0034 A</p>
<p>K2003</p>		<p>A</p>
<p>K2004</p>		<p>A</p>
<p>K2005</p>		<p>A</p>

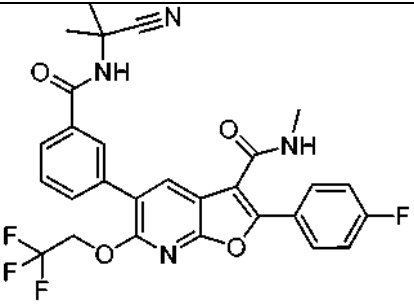
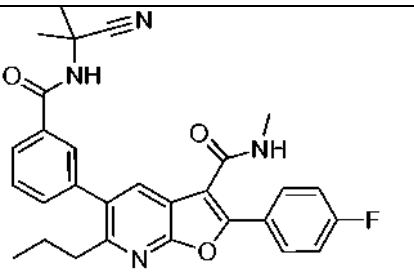
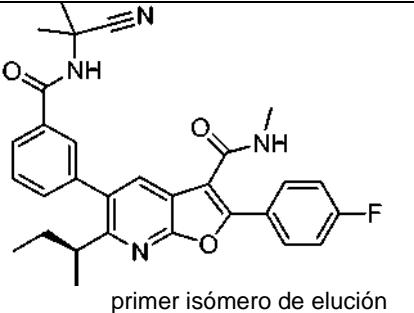
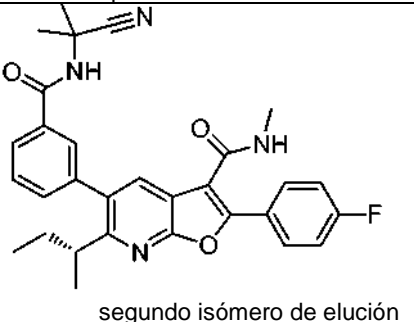
K3001		A
K4001		A
K4002		A
K4003		0,0043 A
K4004		0,0040 A

K5001		A
K5002		A
K5003		A
K5004		0,0028 A
K6001		A

K7001		A
K7002		A
K7003		A
K7004		A
K7005		0,0028 A



K8001		A
K8002		A
K8003		A
K8004		A
K8005		0,0036 A

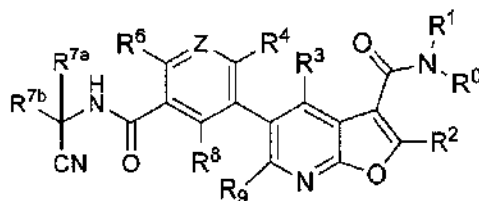
K9001		0,0177 uM (CE <sub>50</sub> para 2a en su lugar) A
K10001		A
K11001	 <p>primer isómero de elución</p>	0,0133 A
K11002	 <p>segundo isómero de elución</p>	0,0044 A

Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede realizarse de otras maneras específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren a todos los efectos ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores y se pretende que estén abarcados e la misma todos los cambios que se encuentren dentro del significado de las reivindicaciones.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



## I

5 en la que

- Z es C-R<sup>5</sup> o N;  
 R<sup>0</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>1</sup> es metilo;  
 R<sup>2</sup> es fenilo que está independientemente sustituido con 0-2 halo o metoxi, o esta sustituido en posición para con W-Ar;  
 W es -O- o -NH-;  
 Ar es fenilo o para-halofenilo;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor o cloro;  
 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y perdeuteroalcoxi;  
 R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y Ar<sup>1</sup>, o juntos  
 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> forman un anillo carbocíclico de 3-7 miembros;  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno,  
 Ar<sup>1</sup> es fenilo, un anillo heteroaromático de 5 miembros o un anillo heteroaromático de 6 miembros;  
 R<sup>9</sup> es hidrógeno, halo, R<sup>201</sup>, OR<sup>202</sup>, NR<sup>203</sup>R<sup>204</sup>;  
 R<sup>201</sup> es alquilo, alquenilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor;  
 R<sup>202</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor;  
 R<sup>203</sup> es hidrógeno; y  
 R<sup>204</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> con entre uno y todos los hidrógenos reemplazados por flúor.

30 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- R<sup>2</sup> es para fluorofenilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, flúor, -OCH<sub>3</sub> y -OCD<sub>3</sub>,  
 R<sup>7a</sup> se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo y ciclopropilo;  
 R<sup>7b</sup> se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo, ciclopropilo y Ar<sup>1</sup>, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> forman juntos un anillo ciclopropilo o ciclobutilo;  
 Ar<sup>1</sup> es fenilo o pirimidilo;  
 R<sup>9</sup> es R<sup>201</sup> o NR<sup>203</sup>R<sup>204</sup>;  
 R<sup>201</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o vinilo; y  
 R<sup>204</sup> es -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor,  
 R<sup>7b</sup> se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo y ciclopropilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> forman juntos un anillo ciclopropilo o ciclobutilo; y  
 R<sup>201</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

4. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que Z es N.

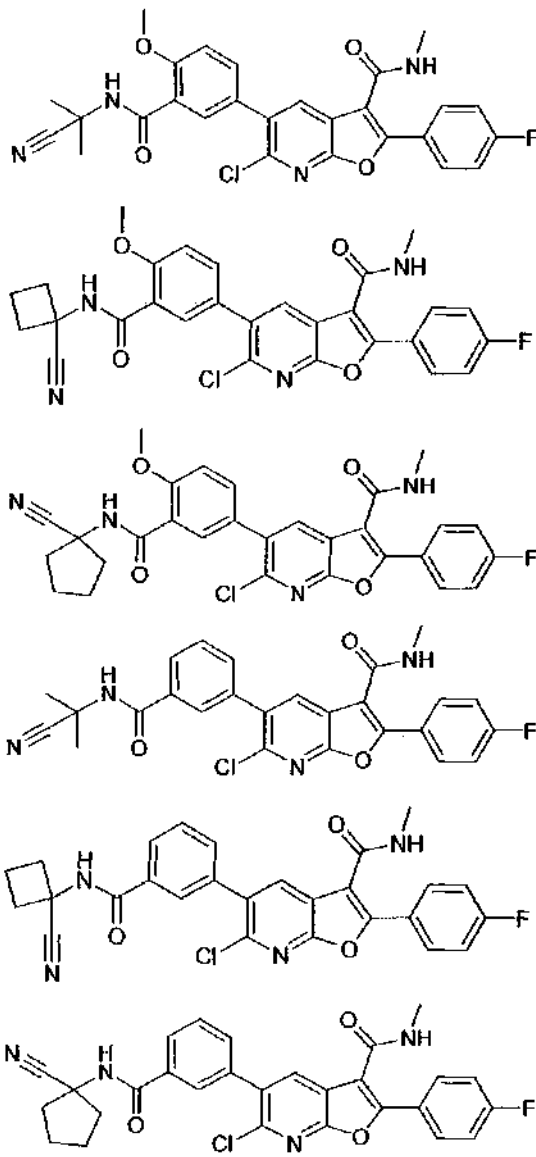
5. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que Z es CR<sup>5</sup>.

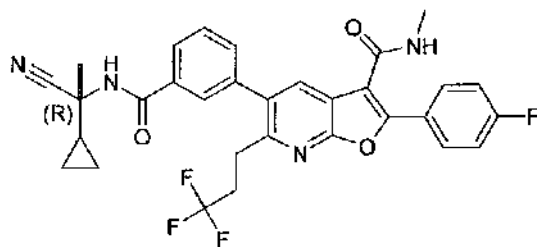
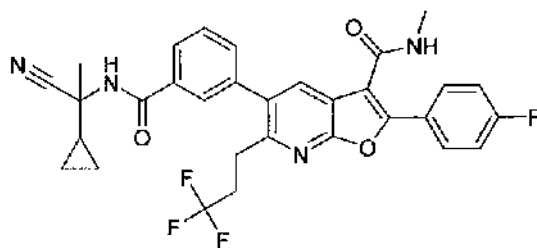
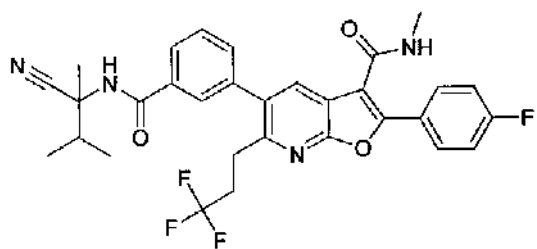
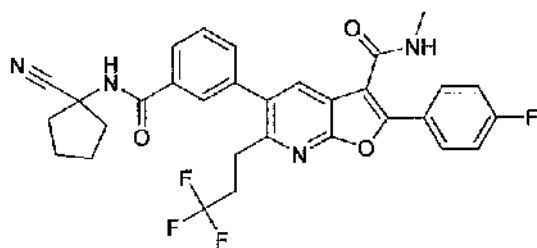
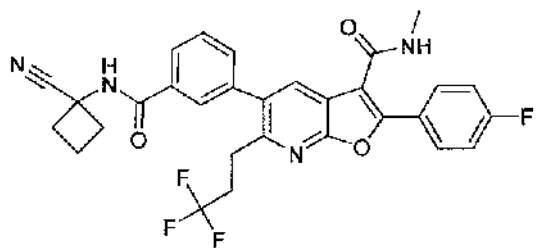
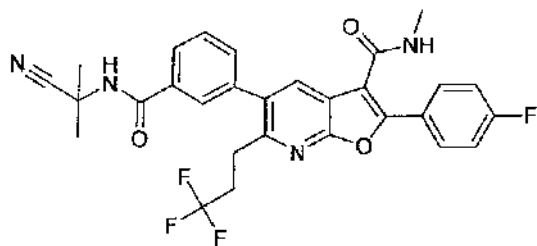
6. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es OCD<sub>3</sub>.

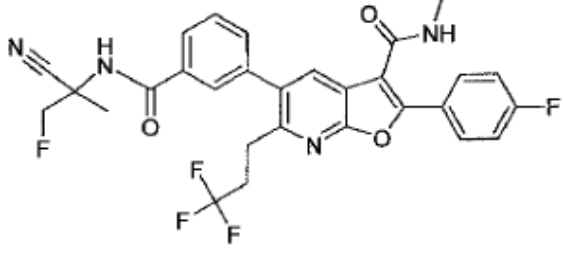
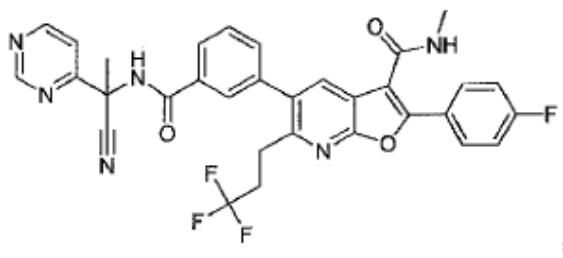
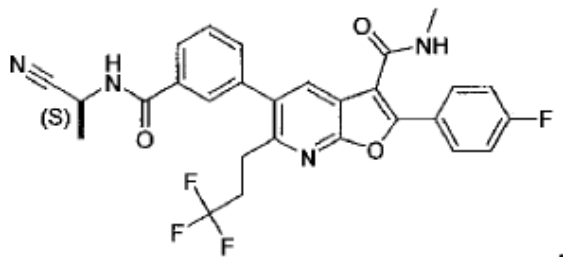
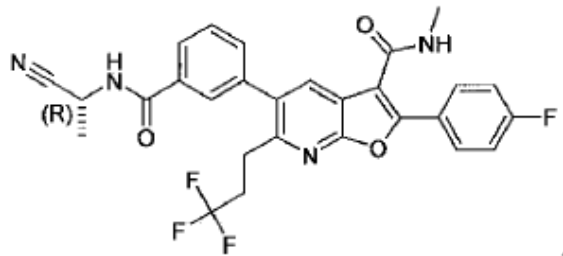
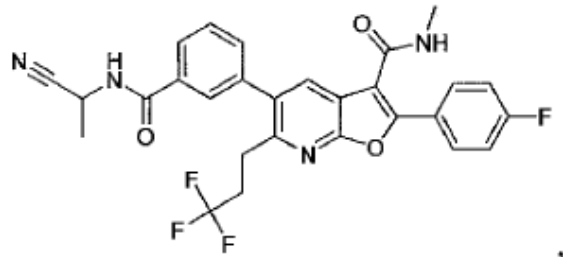
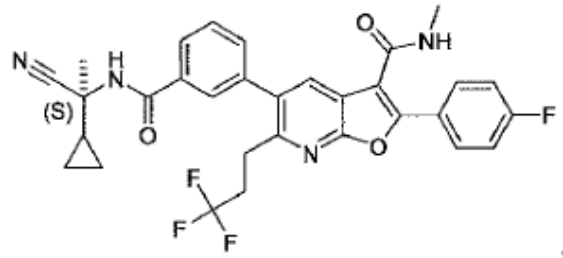
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno, flúor u -OCH<sub>3</sub>, R<sup>7a</sup> se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, fluorometilo y ciclopropilo, R<sup>7b</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluorometilo o ciclopropilo, o R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> forman juntos un anillo ciclopropilo o

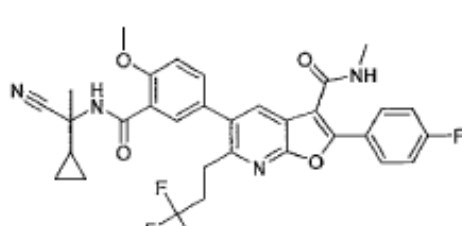
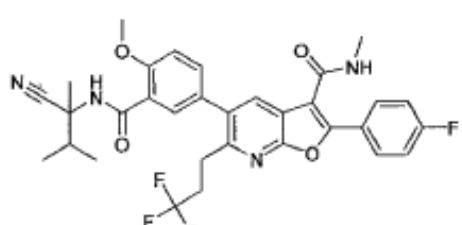
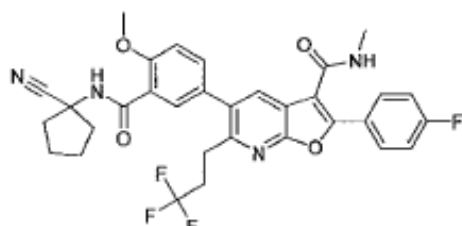
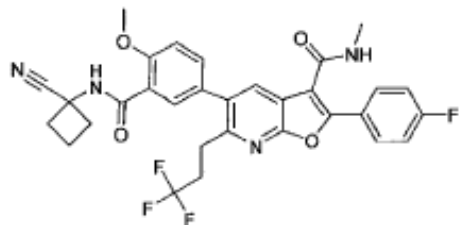
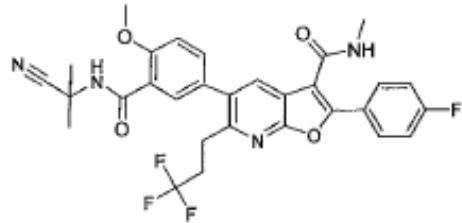
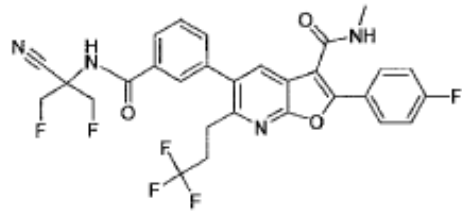
ciclobutilo; y  
 $R^{201}$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ .

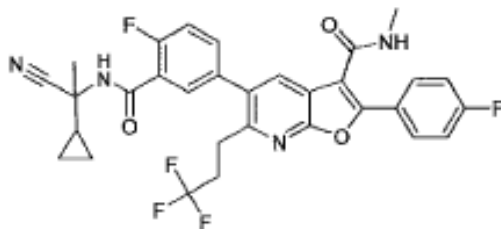
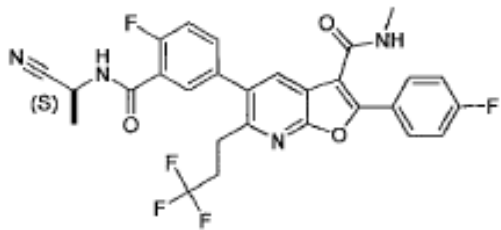
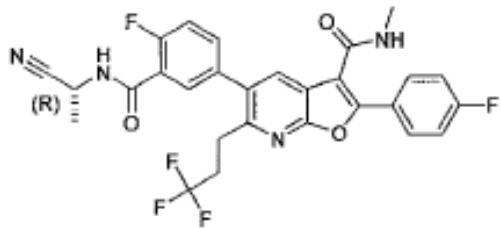
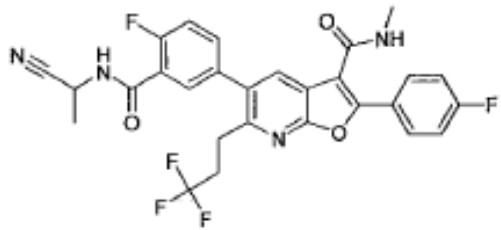
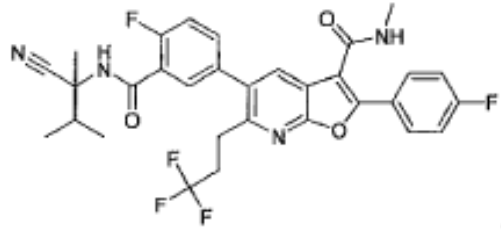
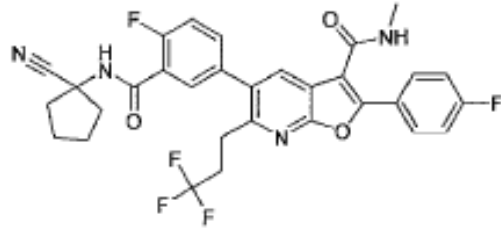
- 5 8. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que  $R^5$  es hidrógeno,  $R^6$  es flúor,  $R^{7a}$  es metilo,  $R^{7b}$  es ciclopropilo y  $R^9$  es  $R^{201}$ .
- 10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que existe como un enantiómero individual, que es: (R)-5-(3-((1-ciano-1-ciclopropiletil)carbamoi)-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.
- 15 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que existe como un enantiómero individual, que es: (S)-5-(3-((1-ciano-1-ciclopropiletil)carbamoi)-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)furo[2,3-b]piridin-3-carboxamida.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:



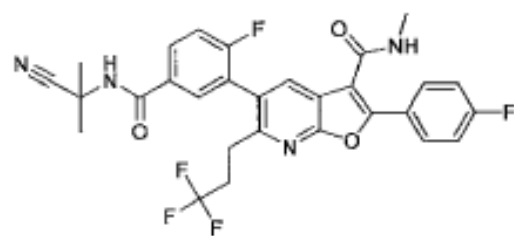
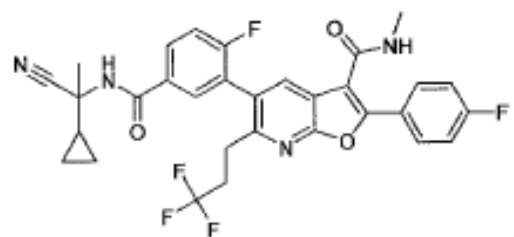
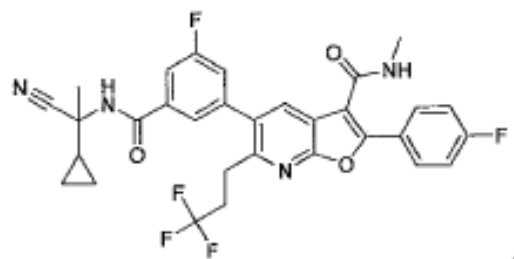
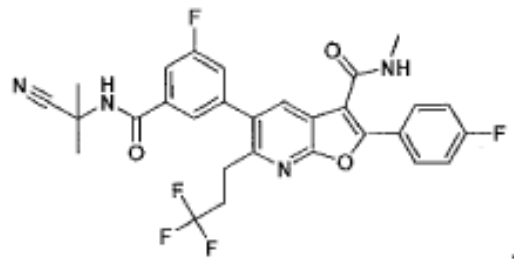
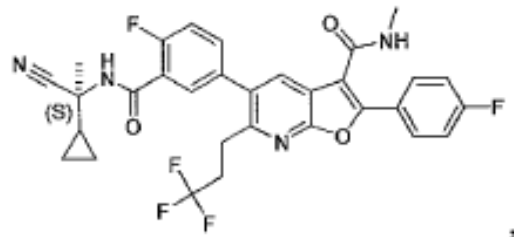
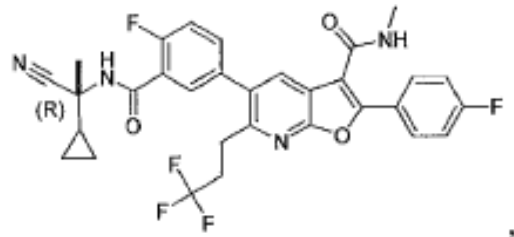


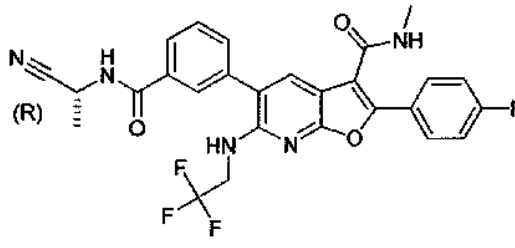
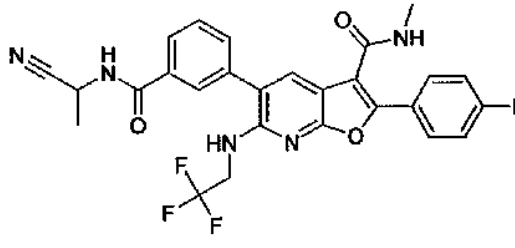
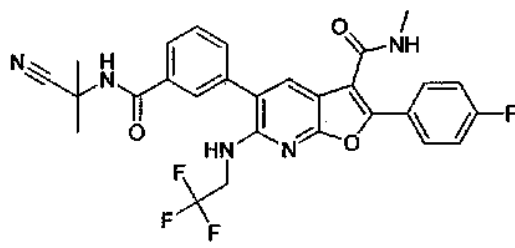
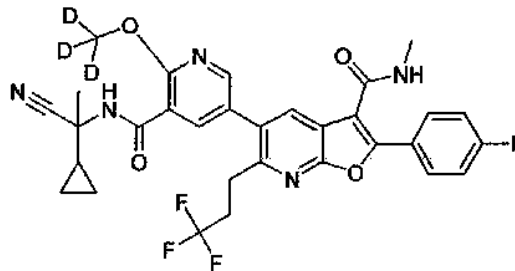
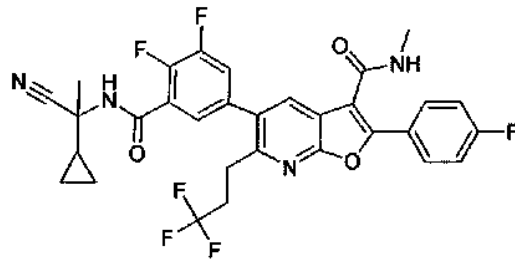
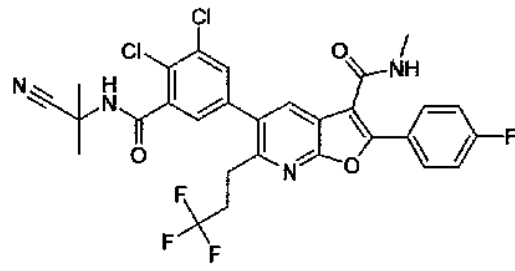


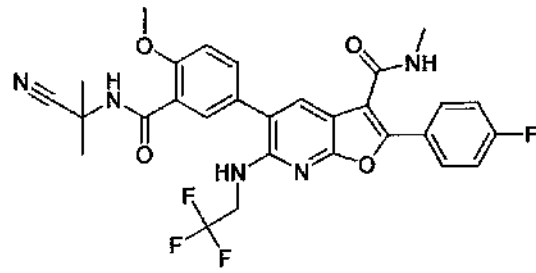
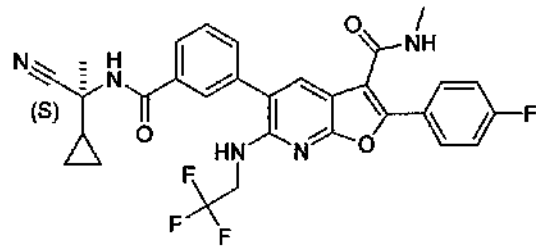
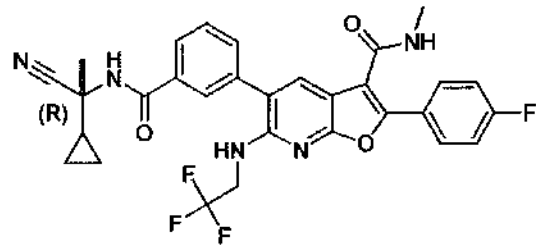
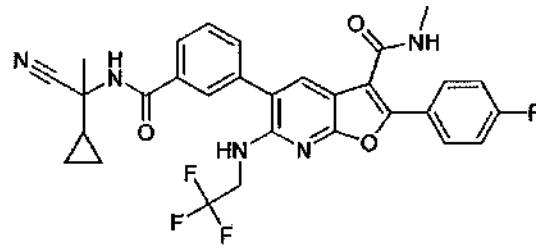
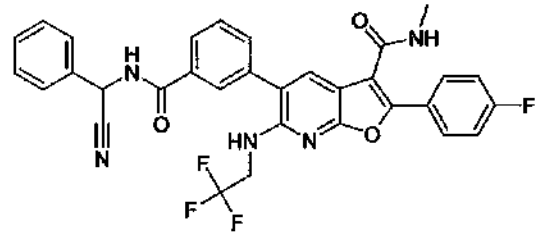
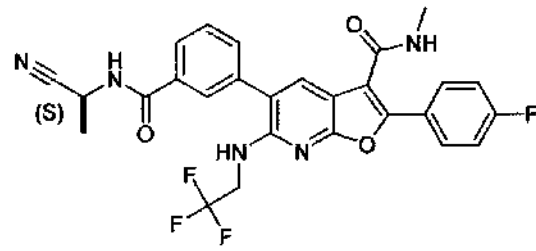


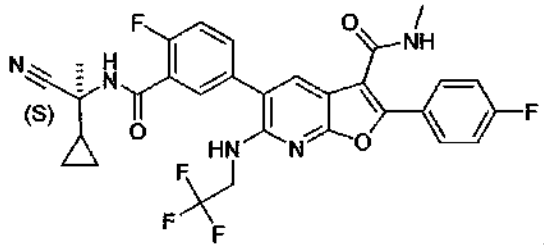
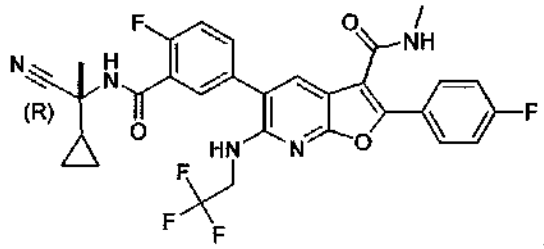
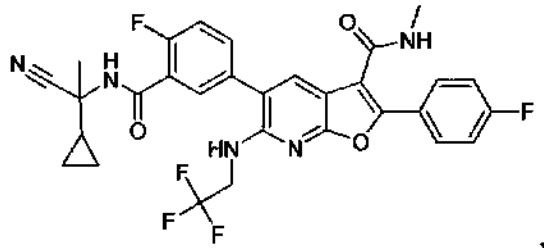
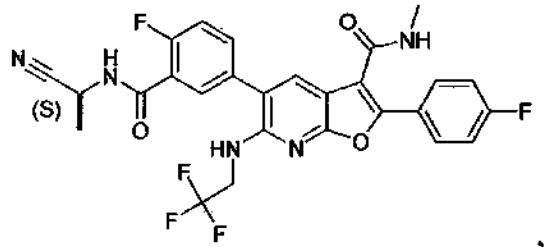
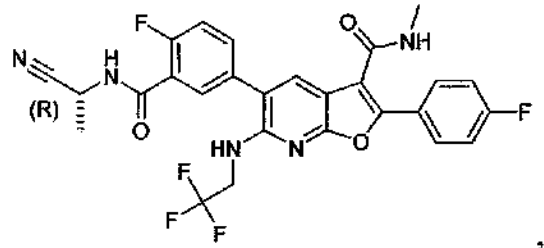
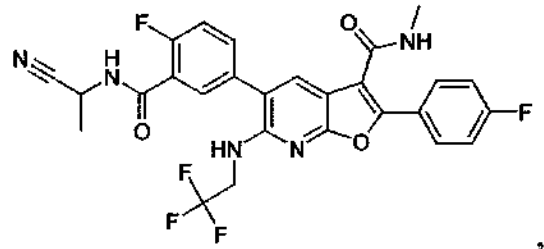


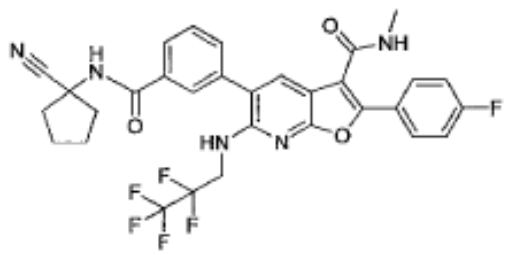
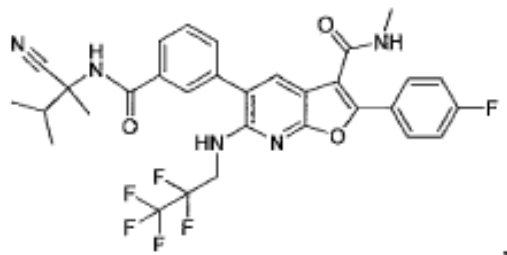
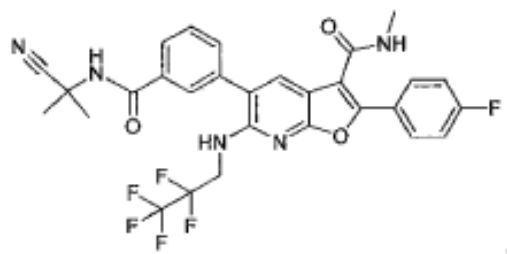
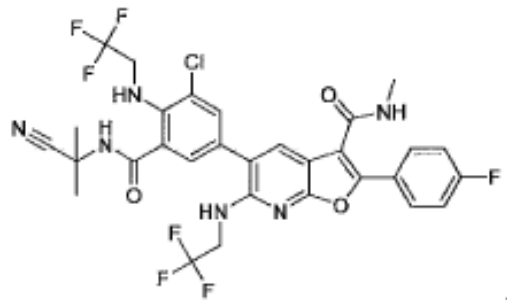
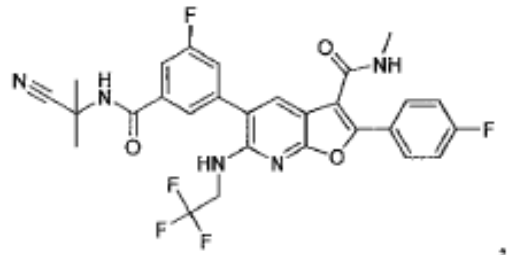
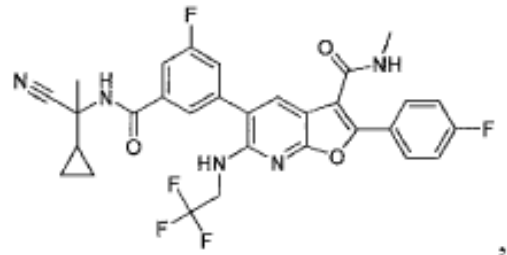


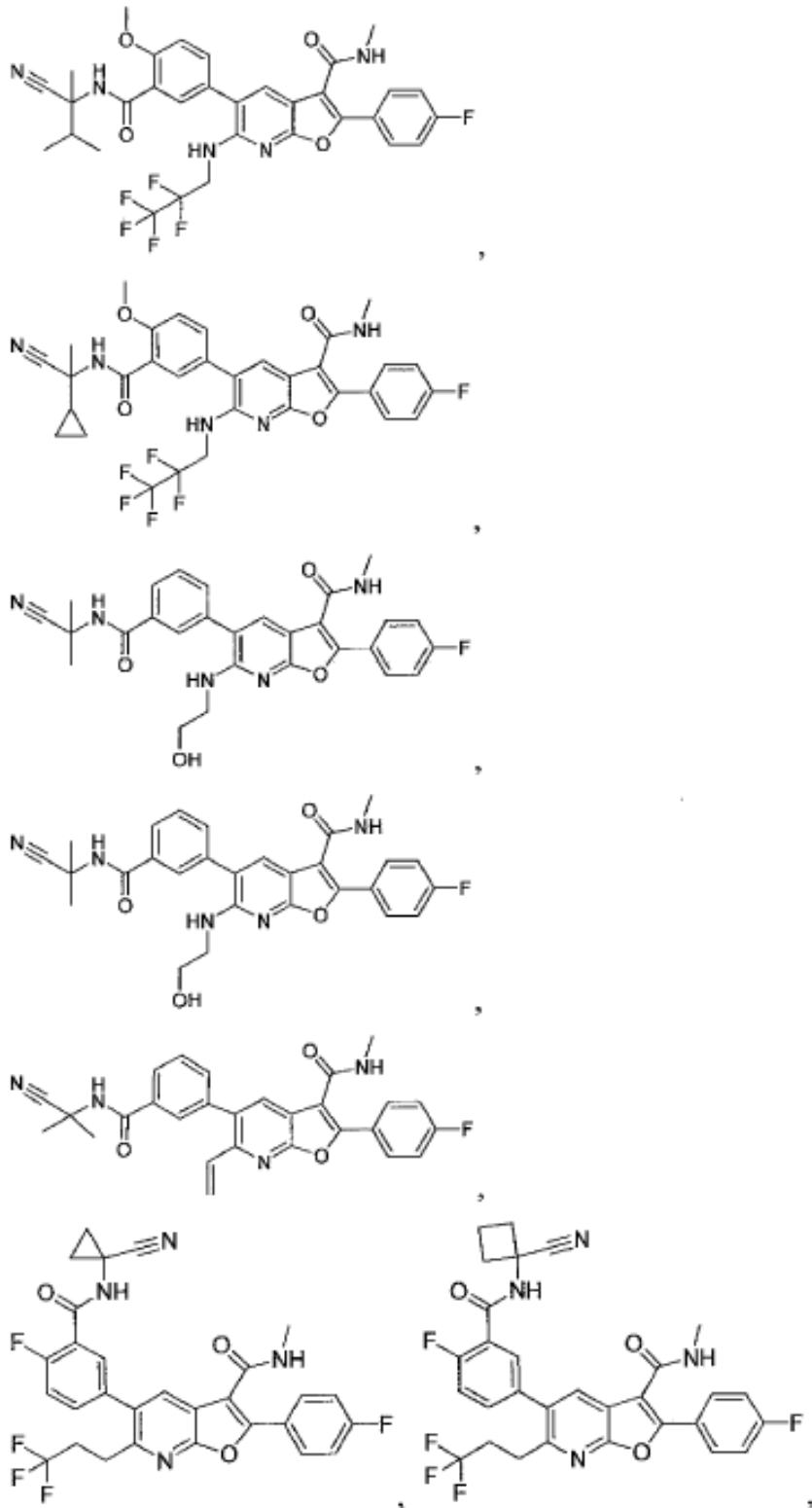


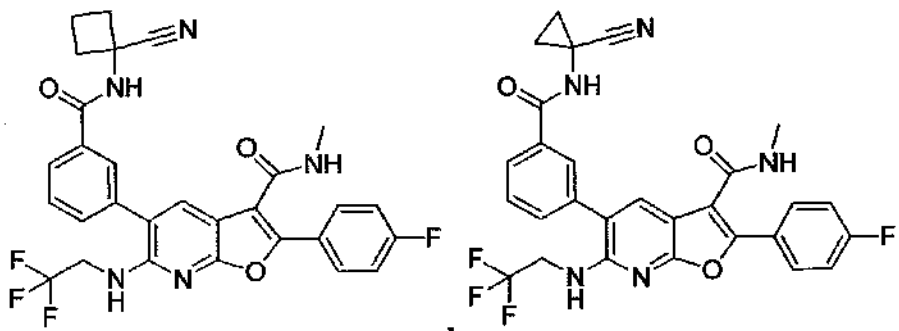
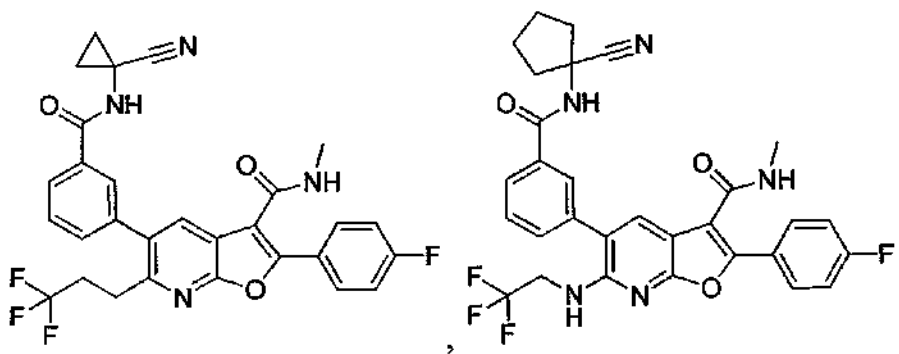
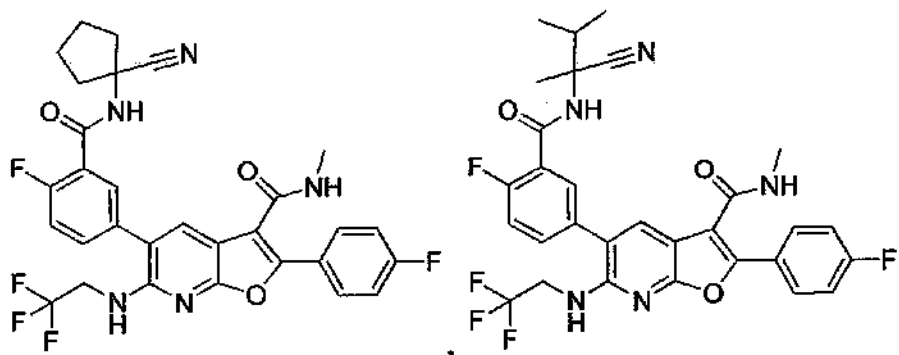
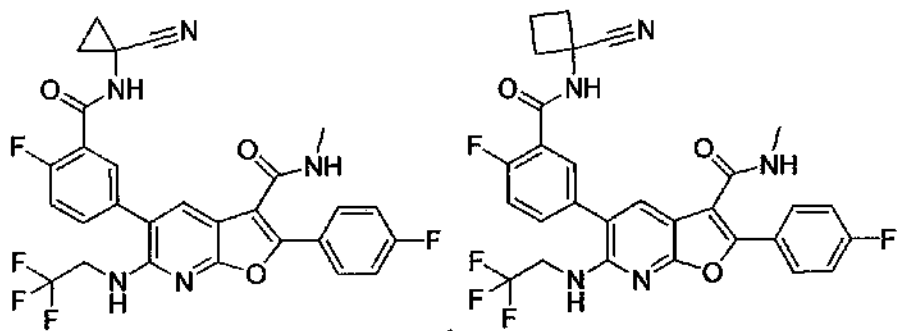
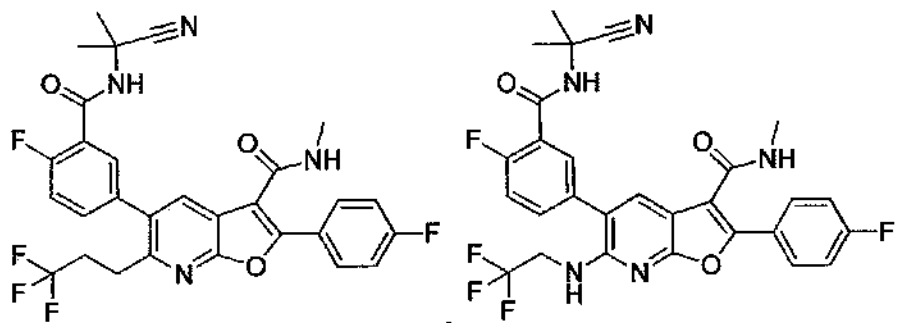






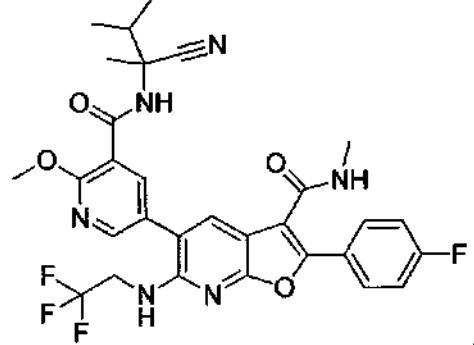
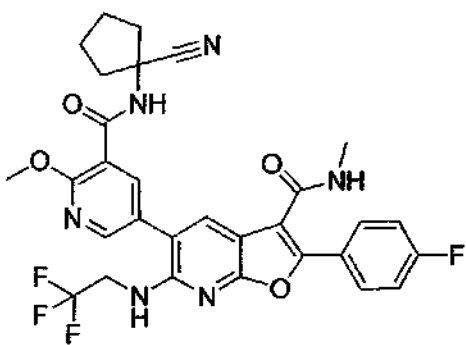
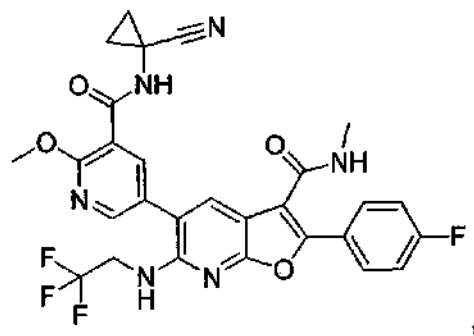
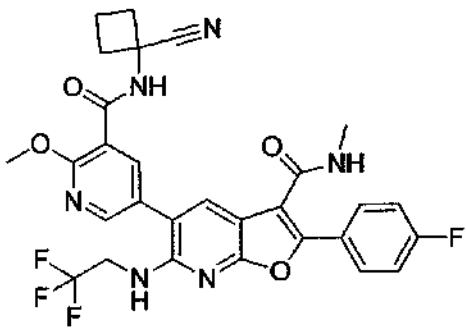
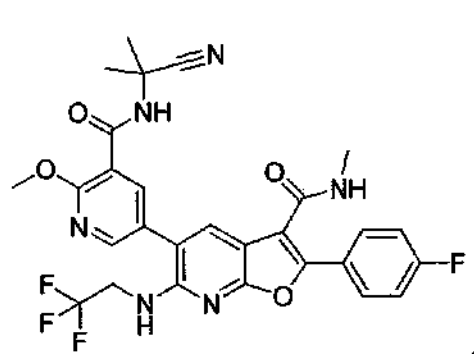
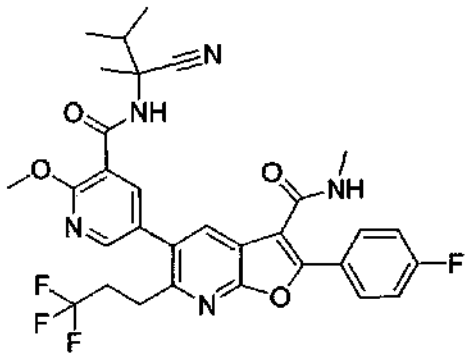
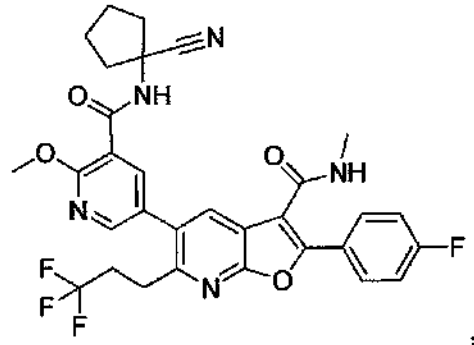
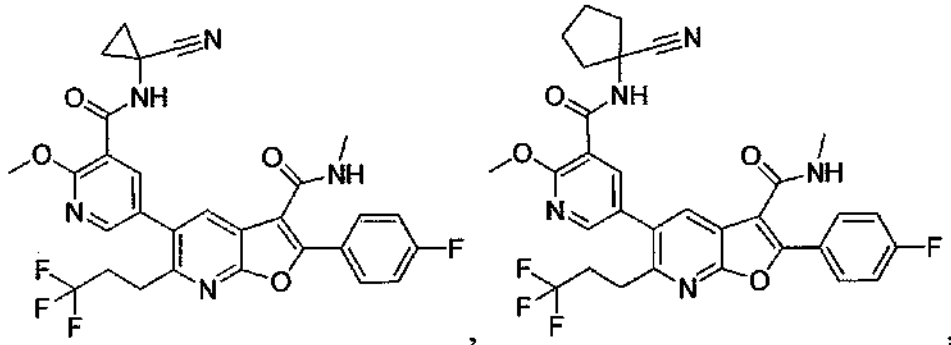


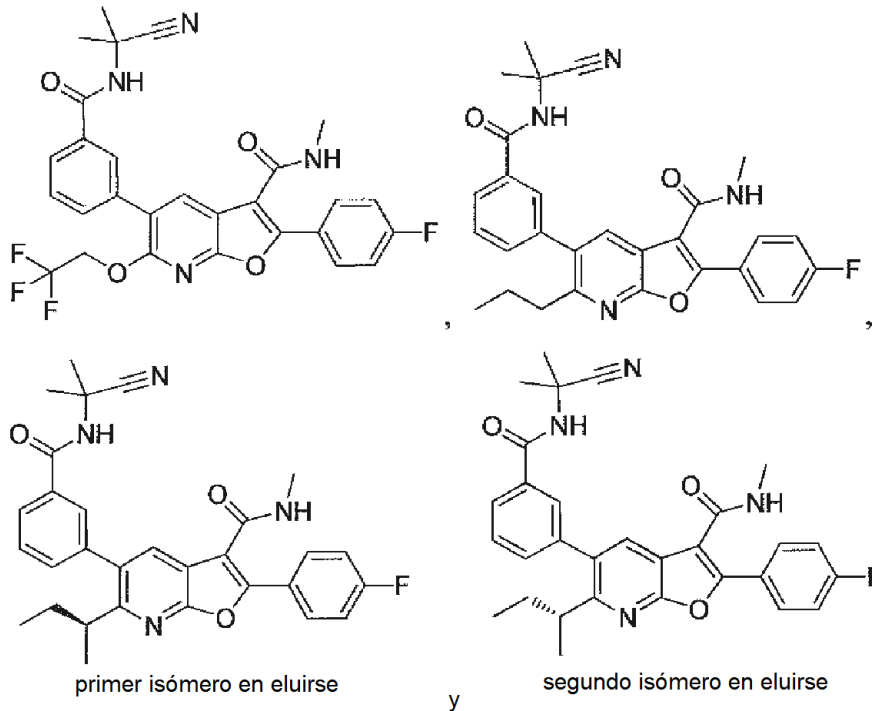












12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:

5

