(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 732 482**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2015 E 15825729 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3237416**

(54) Título: **Compuestos de carbamoilpiridona policíclica y su utilización farmacéutica**

(30) Prioridad:

23.12.2014 US 201462096291 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BACON, ELIZABETH M.;
CAI, ZHENHONG R.;
COTTELL, JEROMY J.;
JI, MINGZHE;
JIN, HAOLUN;
LAZERWITH, SCOTT E.;
MORGANELLI, PHILIP ANTHONY y
PYUN, HYUNG-JUNG

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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 carbamoilpiridona policíclica y su utilización farmacéutica

ANTECEDENTES

Campo

[0001] Se describen compuestos, composiciones y métodos que pueden usarse para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, se describen nuevos compuestos de carbamoilpiridona policíclicos y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

Descripción de la técnica relacionada

[0002] La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas son un problema de salud pública importante en todo el mundo. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Aunque los fármacos dirigidos a la transcriptasa inversa y la proteasa se usan ampliamente y han demostrado efectividad, particularmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad (Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338: 853-860; Richman, DD Nature (2001) 410: 995-1001). En consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH.

[0003] Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por VIH. Las pautas de tratamiento actuales publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias combinadas, es decir, varios medicamentos de al menos dos o más clases de medicamentos. (Panel sobre Pautas antirretrovirales para adultos y adolescentes. Pautas para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados con VIH-1, Departamento de Salud y Servicios Humanos. Disponible en http://aidsinfo.nih.gov/Content- Files/AdultandAdolescentGL.pdf. Sección visitada el 14 de marzo de 2013,) Además, las decisiones sobre el tratamiento de pacientes infectados por el VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras afecciones médicas (Id. en E-12). Debido a que el estándar de atención requiere el uso de múltiples medicamentos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras afecciones que el paciente pueda estar experimentando, el potencial de interacción del medicamento es un criterio para la selección de un régimen de medicamentos. Como tal, hay una necesidad de terapias antirretrovirales que tengan un potencial disminuido para interacciones farmacológicas.

[0004] Además, se sabe que el virus del VIH muta en sujetos infectados (Tang et al., Drugs (2012) 72 (9) e1-e25). Debido a la tendencia del virus VIH a mutar, existe la necesidad de que los medicamentos contra el VIH sean efectivos contra una variedad de variantes conocidas del VIH (Hurt et al., VIH/AIDS CID (2014) 58, 423-431).

[0005] El documento WO 2014/200880 A1 describe derivados de heterociclos tricíclicos fusionados y composiciones que comprenden al menos uno de dichos derivados, así como métodos para usar dichos derivados para tratar la prevención de la infección por VIH en un sujeto.

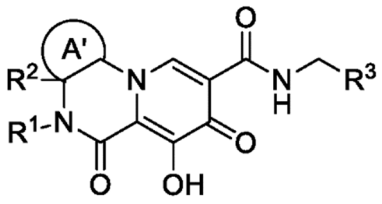
[0006] El documento WO 2014/100323 A1 describe compuestos para uso en el tratamiento de infección por VIH, y métodos asociados con la preparación y uso de tales compuestos.

[0007] El documento US 2014/221380 A1 describe un derivado de espiropirido[1,2-a]pirazina sustituido que es útil como agente anti-VIH.

BREVE RESUMEN

[0008] La presente invención está dirigida a nuevos compuestos de carbamoilpiridona policíclicos, que tienen actividad antiviral, incluyendo estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de infecciones por VIH, para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y/o para reducir la replicación del VIH. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser resistentes contra una serie de mutantes de VIH conocidos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden minimizar el potencial de interacciones de fármaco a fármaco cuando se administran conjuntamente con otros fármacos.

[0009] Se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):

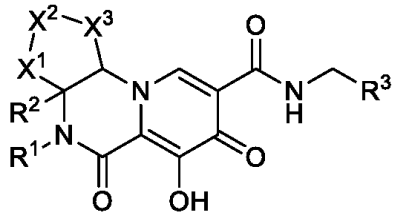


(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con al menos 3 grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X_1, X_2 y X_3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con tres grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0010] En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0011] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando para el ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0012] En otra realización, un se proporciona compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

[0013] En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[0014] En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un método de terapia. En particular, se describe un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o (Ib), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0015] En otra realización, un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VIH; y se describe un material de embalaje que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar la infección por VIH. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0016] En otra realización más, se describe un método para inhibir la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal del mismo, bajo condiciones donde se inhibe la replicación del VIH.

[0017] En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

[0018] En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

[0019] En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal del mismo, para inhibir la replicación del VIH.

[0020] En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como herramienta de investigación.

[0021] La presente invención también proporciona compuestos de cada una de las Fórmulas en este documento, así como cada subgrupo y realización del mismo, que incluye un compuesto seleccionado del grupo de Fórmula (Ia) y (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en cualquiera de los métodos de la invención, como se define aquí.

[0022] Otras realizaciones, objetos, características y ventajas pueden exponerse en la descripción detallada de las realizaciones que siguen, y en parte pueden ser evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica, de las realizaciones reivindicadas. Estos objetos y ventajas pueden realizarse y lograrse mediante los procesos y composiciones señalados en particular en la descripción escrita y las reivindicaciones de la misma. El Resumen anterior se realizó con el entendimiento de que debe considerarse como una síntesis breve y general de algunas de las realizaciones aquí descritas, se proporcionan únicamente para el beneficio y la conveniencia del lector, y no pretenden limitar de ninguna manera el alcance de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0023] En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de las diversas realizaciones descritas en el presente documento. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que las realizaciones descritas en el presente documento pueden ponerse en práctica sin estos detalles. La siguiente descripción de varias realizaciones se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como un ejemplo de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta divulgación se proporcionan solo por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas en cualquier partida pueden combinarse con las realizaciones ilustradas en cualquier otra partida.

Definiciones

[0024] A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente divulgación y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variaciones, tales como, "comprende" y "comprenden" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es como "incluyendo pero no limitado a".

[0025] La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" significa que una estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en al menos una realización descrita en este documento. Por lo tanto, las apariencias de las frases "en una realización" o "en una formulación" en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, las características, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[0026] "Amino" se refiere al radical $-NH_2$,

[0027] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

[0028] "Oxo" se refiere al sustituyente = O.

[0029] Un prefijo como "Cu-v" o (Cu-Cv) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "Alquilo C_{1-6}" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0030] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C_1-C_{12}), en ciertas realizaciones de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_1-C_8) o de uno a seis átomos de carbono (C_1-C_6 alquilo), y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo)), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares.

[0031] "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un hidrocarburo monocíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a quince átomos de carbono, en ciertas realizaciones que tienen de tres a diez átomos de carbono, y que es saturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple, o en el caso de A' unido al resto de la molécula por dos enlaces simples. Los cicloalquilos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[0032] "Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que se fusiona a una estructura de anillo existente en los compuestos descritos en este documento.

[0033] "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

[0034] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

[0035] "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo no aromático monocíclico saturado estable de 3 a 18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y se unen al resto de la molécula mediante un enlace simple, o en el caso de A' se unen al resto de la molécula mediante dos enlaces simples. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el heterociclilo.

[0036] Puede estar oxidado opcionalmente; El átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de tales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0037] Las realizaciones descritas en el presente documento también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Fórmulas (Ia) o (Ib) que están marcadas isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados con isótopos de Fórmulas (Ia) o (Ib), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, pueden ser útiles en estudios de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, pueden ser particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.

[0038] La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media in vivo puede aumentar o los requisitos de dosificación pueden reducirse. Por lo tanto, los isótopos más pesados pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

[0039] La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmulas (Ia) o (Ib), generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

[0040] Los métodos, composiciones, kits y artículos de fabricación proporcionados en el presente documento utilizan o incluyen compuestos (por ejemplo, (Ia) o (Ib)) o sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que se unen de 1 a n átomos de hidrógeno a un átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo

de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos o sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Efectos de isótopos de deuterio en estudios de metabolismo de fármacos", Trends Pharmacol. Sci., 5 (12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

[0041] Las realizaciones descritas en el presente documento también pretenden abarcar los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, las realizaciones descritas en el presente documento incluyen compuestos producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento en una dosis detectable a un animal, como rata, ratón, cobaya, mono o humano, lo que permite suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo y aísle sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

[0042] "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

[0043] "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como la vida silvestre y similares.

[0044] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa que el radical heterociclilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales heterociclilo sustituidos como radicales heterociclilo que no tienen sustitución.

[0045] El "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, colorante/tinte, potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente en suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido ensayado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

[0046] Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en el presente documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (donde X es alquilo C_1-C_4). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_1-C_4).

[0047] Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en el presente documento típicamente serán farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) u otro compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento.

[0048] Las sales metálicas se preparan típicamente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+, Na^+ y K^+. Una sal metálica menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

[0049] Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácidos de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4 H_3PO_4 o ácidos orgánicos sulfónicos, a centros básicos, típicamente aminas. Finalmente, debe entenderse que las composiciones en el presente documento comprenden compuestos descritos en este documento en su forma no ionizada, así como bipolar, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

[0050] A menudo, las cristalizaciones producen un solvato de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de las realizaciones descritas en este documento pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento pueden ser solvatos verdaderos, mientras que, en otros casos, un compuesto de las realizaciones divulgadas en el presente documento puede simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

[0051] Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0052] "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento, que cuando se administra a un paciente que lo necesite es suficiente para efectuar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos para los cuales los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta médica o biológica de un sistema de tejido o paciente que busca un investigador o clínico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de la excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o el trastorno que se está tratando y su gravedad, los medicamentos utilizados en combinación o coincidentemente con los compuestos de las realizaciones aquí descritas, y la edad, peso corporal y salud general., sexo y dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta divulgación.

[0053] El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en el presente documento para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en el presente documento después de la exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en este documento previene la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, por administración a la madre antes del parto y al niño en los primeros días de vida.

[0054] El término "agente antiviral", como se usa en este documento, pretende significar un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluidos, entre otros, agentes que interfieren ya sea con el huésped o con los mecanismos virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

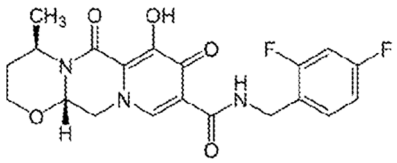
[0055] El término "inhibidor de la replicación del VIH", como se usa en este documento, pretende significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, ya sea in vitro, ex vivo o in vivo.

[0056] Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor o resolución de ópticamente puro adecuado del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

[0057] Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces

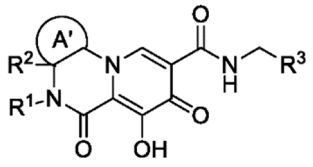
pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente divulgación contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

[0058] Un "tautómero" se refiere a un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente divulgación incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.
"Dolutegravir" o DTG es:



Compuestos

[0059] Como se indicó anteriormente, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con al menos 3 grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0060] En otra realización, A' es cicloalquilo monocíclico C_{5-6}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{5-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4; en donde cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.

[0061] En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo y ciclopentilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^4, en el que cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo y metilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un espiro dioxolano o un anillo de ciclopropilo fusionado.

[0062] En otra realización, A' está sustituido con dos grupos R^4, en donde los dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un espiro dioxolano o un anillo de ciclopropilo fusionado.

[0063] En otra realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloalquilo C_{1-2}, etilo y metilo.

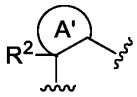
[0064] En otra realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, CHF_2 y metilo.

[0065] En otra realización, R^2 es hidrógeno.

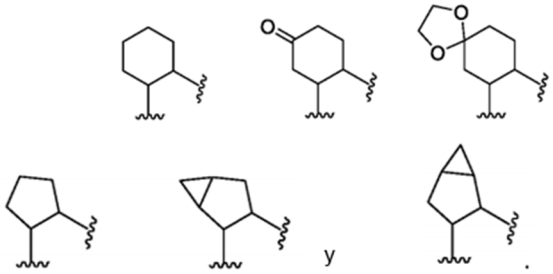
[0066] En otra realización, R^2 es haloC_1-C_3 alquilo,

[0067] En otra realización, R^2 es CHF_2,

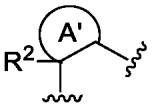
[0068] En otra realización,



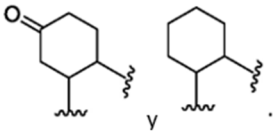
se selecciona del grupo que consiste en



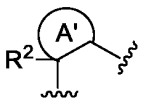
[0069] En otra realización,



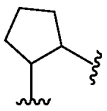
se selecciona del grupo que consiste en



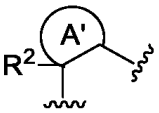
[0070] En otra realización,



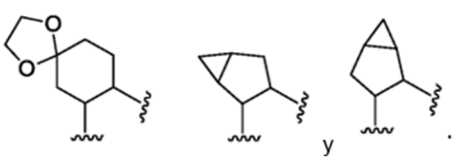
es



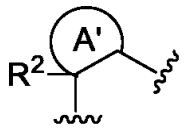
[0071] En otra realización,



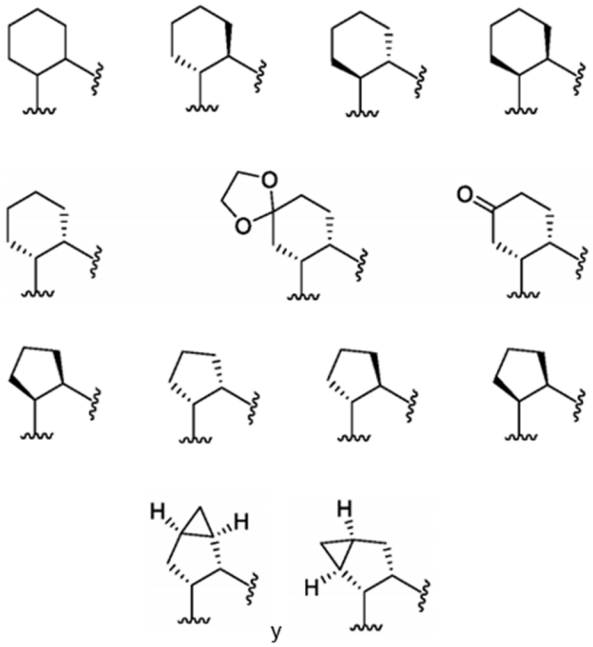
se selecciona del grupo que consiste en



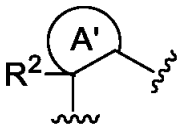
[0072] En otra realización,



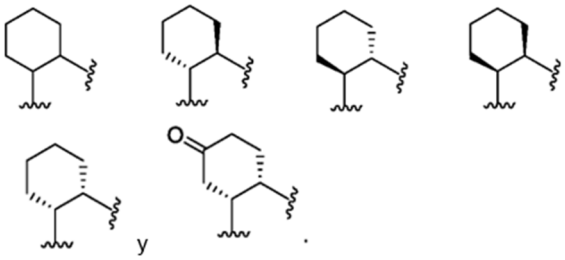
se selecciona del grupo que consiste en



[0073] En otra realización,

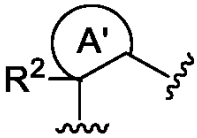


se selecciona del grupo que consiste en

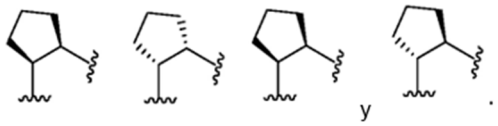


.

[0074] En otra realización,

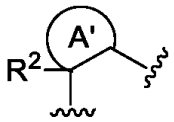


se selecciona del grupo que consiste en

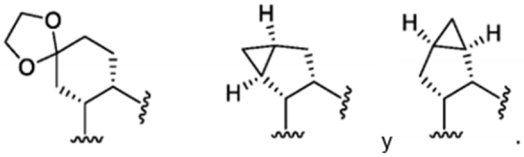


y .

[0075] En otra realización,



se selecciona del grupo que consiste en



y .

[0076] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo, haloalquilo C_{1-2} y cicloalquilo C_{3-4}.

[0077] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CH_2CF_3, CH_2CHF_2 y ciclopropilo.

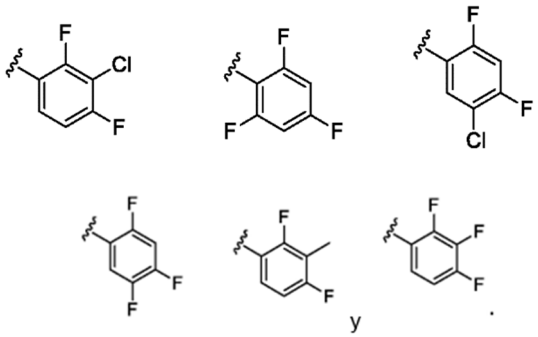
[0078] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}.

[0079] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en CH_2CF_3, CH_2CHF_2 y ciclopropilo.

[0080] En otra realización, R^1 es etilo.

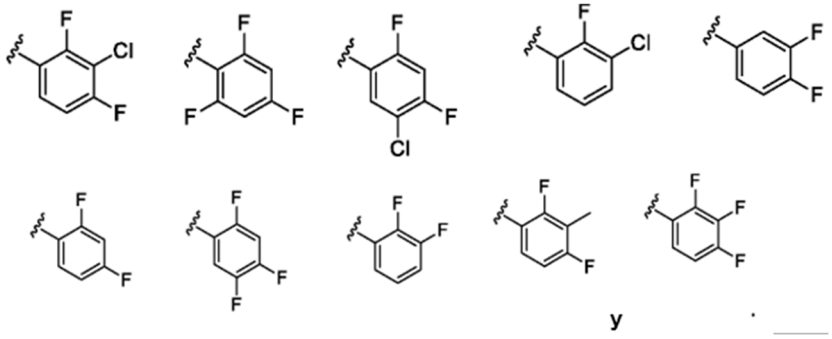
[0081] En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con tres grupos R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y halógeno.

[0082] En otra realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



y .

[0083] En otra realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

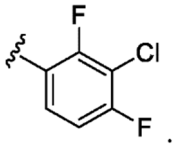


y .

[0084] En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con tres grupos R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo formado por flúor y cloro.

[0085] En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con dos grupos flúor y un grupo cloro.

[0086] En otra realización, R^3 es:



.

[0087] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

A' se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está sustituido con dos grupos R^4, en donde los dos R^4 están conectados al mismo o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} o de 4 a 6 miembros heterociclilo;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con uno a tres grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0088] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 es cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con uno a tres grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0089] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 es haloalquilo C_{1-4};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con uno a tres grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0090] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}; R^2 es haloC_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con 1 a 3 grupos R^5;
y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0091] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está sustituido con dos grupos R^4, en donde los dos R^4 están conectados al mismo o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} o de 4 a 6 miembros heterociclilo;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con uno a tres grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0092] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está sustituido con dos grupos R^4, en donde los dos R^4 están conectados al mismo o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} o de 4 a 6 miembros heterociclilo;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con tres grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0093] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 es cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con tres grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0094] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 es haloalquilo C_{1-4};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con tres grupos R^5; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

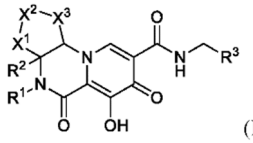
[0095] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 es haloC_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con 3 grupos R^5;
y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0096] En una realización, se describen compuestos de Fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está sustituido con dos grupos R^4, en donde los dos R^4 están conectados al mismo o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} o de 4 a 6 miembros heterociclilo;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con tres grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0097] En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X_1, X_2 y X_3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con tres grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0098] En otra realización, X_3 es CHR^4; y X_1 y X_2 son cada uno independientemente CHR^4 o C=O.

[0099] En otra realización, X_3 es CHR^4; y X_1 y X_2 son cada uno CHR^4.

[0100] En otra realización, R^4 es H.

[0101] En otra realización, -X_1-X_2-X_3- es -CH_2-CH_2-CH_2-.

[0102] En otra realización, uno de X_1 y X_3 es CH_2CHR^4 y el otro de X_1 y X_3 es CHR^4; y X_2 es CHR^4 o C=O.

[0103] En otra realización, X_1 es CH_2CHR^4, X_3 es CHR^4; y X_2 es CHR^4 o C=O.

[0104] En otra realización, X_3 es CH_2CHR^4, X_1 es CHR^4; y X_2 es CHR^4 o C=O.

[0105] En otra realización, R^4 es H.

[0106] En otra realización, -X_1-X_2-X_3- se selecciona del grupo que consiste en -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2 y -CH_2-C(O)-CH_2-CH_2.

[0107] En otra realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloalquilo C_{1-2}, metilo y etilo.

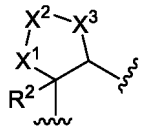
[0108] En otra realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y CHF_2,

[0109] En otra realización, R^2 es hidrógeno.

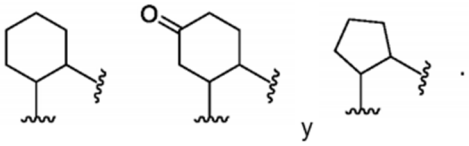
[0110] En otra realización, R^2 es haloC_1-C_3 alquilo,

[0111] En otra realización, R^2 es CHF_2,

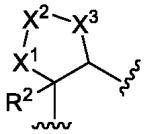
[0112] En otra realización:



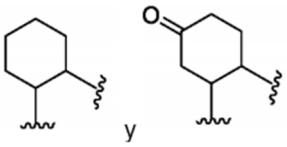
se selecciona del grupo que consiste en:



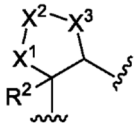
[0113] En otra realización,



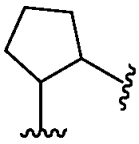
se selecciona del grupo que consiste en:



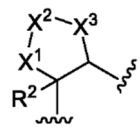
[0114] En otra realización,



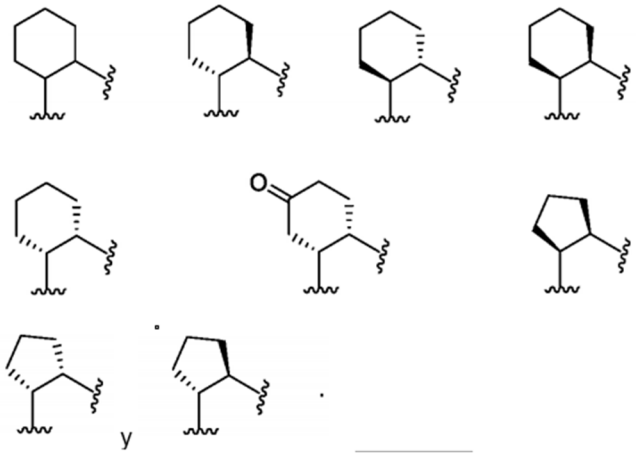
es:



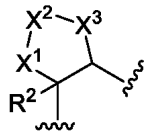
[0115] En otra realización:



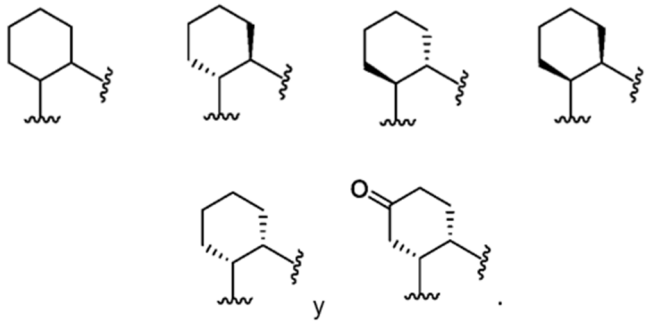
se selecciona del grupo que consiste en:



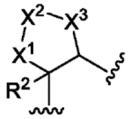
[0116] En otra realización,



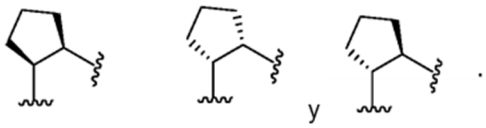
se selecciona del grupo que consiste en:



[0117] En otra realización,



se selecciona del grupo que consiste en:



[0118] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1-C_3 alquilo, haloalquilo C_{1-2} y cicloalquilo C_{3-5}.

[0119] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CH_2CF_3 y CH_2CHF_2 y ciclopropilo.

[0120] En otra realización, R^1 es etilo.

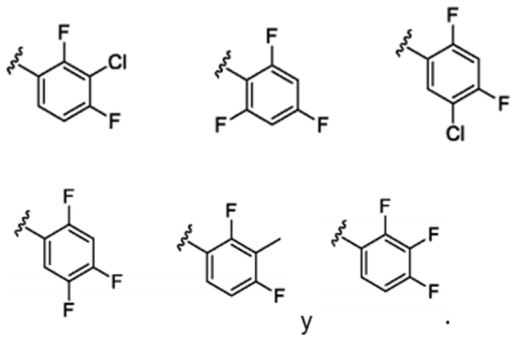
[0121] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6},

[0122] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en CH_2CF_3, CH_2CHF_2 y ciclopropilo.

[0123] En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con tres grupos R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y halógeno.

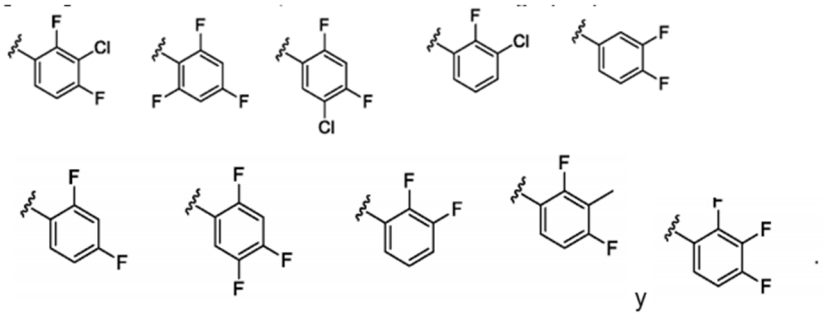
[0124] En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con tres grupos R^5, en donde cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, flúor y cloro.

[0125] En otra realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



y .

[0126] En otra realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

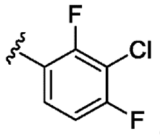


y .

[0127] En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con 3 halógenos.

[0128] En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con 2 grupos flúor y un grupo cloro.

[0129] En otra realización, R^3 es



.

[0130] En otra realización, los compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se describen en los que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X_1, X_2 y X_3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 es cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con 1 a 3 grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0131] En otra realización, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X_1, X_2 y X_3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 es haloalquilo C_{1-4};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con 1 a 3 grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0132] En otra realización, se describen compuestos que tienen la siguiente Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X_1, X_2 y X_3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 es haloC_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con 1 a 3 grupos R^5; cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0133] En otra realización, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X_1, X_2 y X_3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 es cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con 3 grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0134] En otra realización, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X_1, X_2 y X_3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 es haloalquilo C_{1-4};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con 3 grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0135] En otra realización, se describen compuestos que tienen la siguiente Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X_1, X_2 y X_3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 es haloC_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con 3 grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

[0136] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1-C_3 alquilo, haloalquilo C_{1-2} y cicloalquilo C_{3-5}.

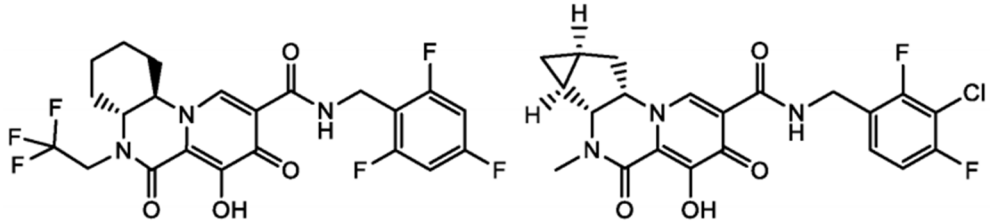
[0137] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CH_2CF_3, CH_2CHF_2 y ciclopropilo.

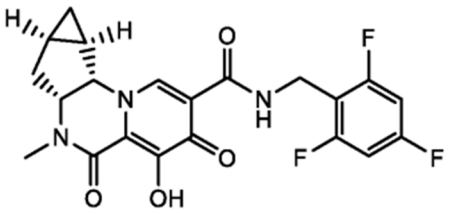
[0138] En otra realización, R^1 es etilo.

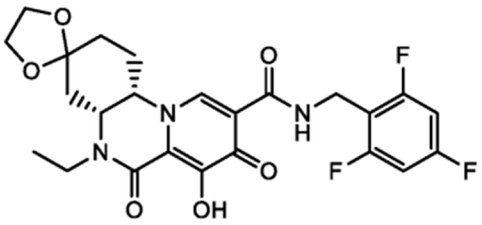
[0139] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6},

[0140] En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en CH_2CF_3, CH_2CHF_2 y ciclopropilo.

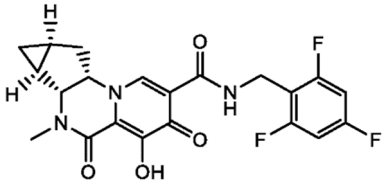
[0141] En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:





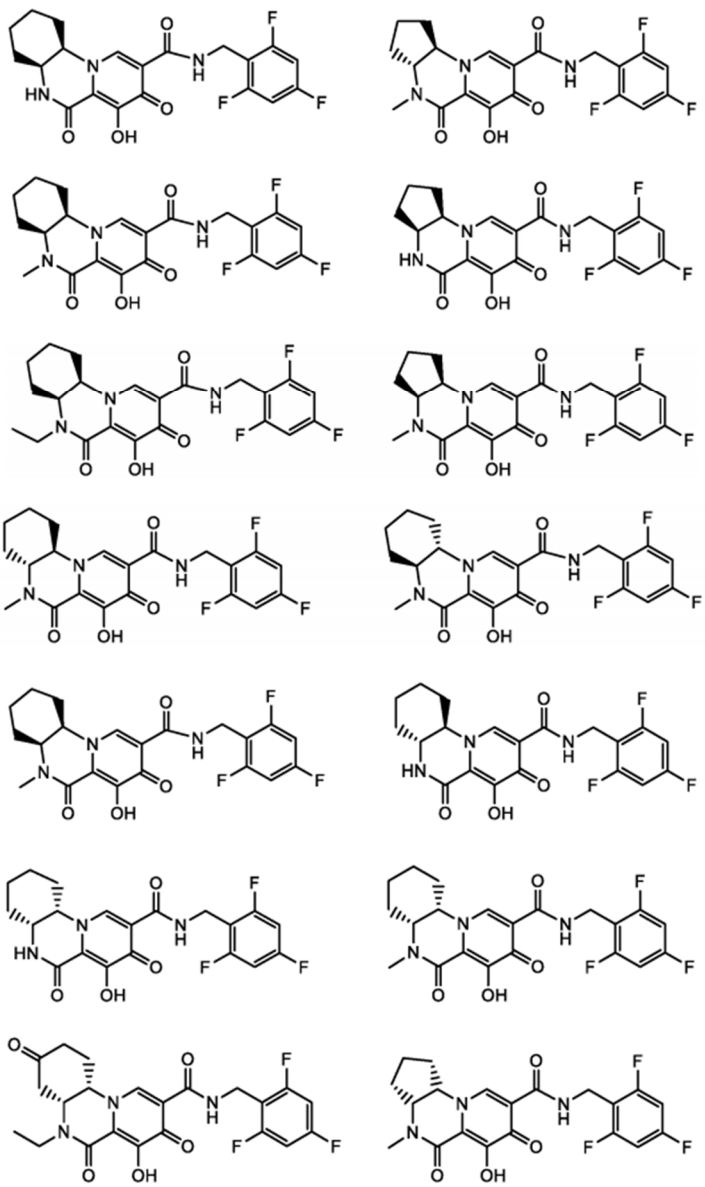


y

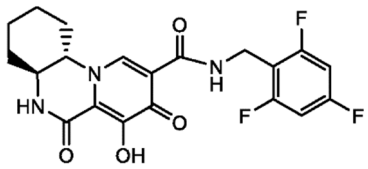


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0142] En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0143] En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o (Ib) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0144] En otra realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0145] En otra realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes anti-VIH.

[0146] En otra realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y

combinaciones de los mismos.

[0147] En otra realización, la composición farmacéutica comprende además un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, alafenamida de tenofovir de ala, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo formado por emtricitabina y lamivudina.

[0148] En otra realización, la composición farmacéutica comprende además tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina.

[0149] En otra realización, la composición farmacéutica comprende además hemofumarato de alafenamida tenofovir y emtricitabina.

[0150] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz. de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0151] En otra realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0152] En otra realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes anti-VIH adicionales.

[0153] En otra realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en VIH inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de los nucleótidos de la transcriptasa inversa, y sus combinaciones.

[0154] En una realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0155] En otra realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir disoproxil y emtricitabina.

[0156] En otra realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina.

[0157] En otra realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir alafenamida y emtricitabina.

[0158] En otra realización, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de hemifumarato de tenofovir alafenamida y emtricitabina.

[0159] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.

[0160] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmulas (Ia) o (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[0161] En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o (Ib) para uso en un método de terapia. En particular, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o (Ib), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA, o se proporciona un retraso en la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o (Ib), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0162] En otra realización, el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (25-M), (25b), (39-M) o (39) como se describe en el presente documento o se describe una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como herramienta de investigación.

[0163] En otra realización, un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VIH; y se describe un material de embalaje que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar la infección por VIH. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con estas realizaciones descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0164] En otra realización más, se describe un método para inhibir la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal del mismo, en condiciones donde se inhibe la replicación del VIH.

[0165] En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

[0166] En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una de sus sales, para inhibir la replicación del VIH.

[0167] La presente invención también proporciona compuestos de cada una de las Fórmulas en este documento, así como cada subgrupo y realización del mismo, que incluye un compuesto seleccionado del grupo de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en el presente documento, o una sal del mismo para uso en cualquiera de los métodos de la invención. como se define aquí.

[0168] Se entiende que cualquier realización de los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (Ia) o (Ib), como se expuso anteriormente, y cualquier sustituyente específico expuesto aquí grupo A', R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2 o X^3 en los compuestos de Fórmulas (Ia) o (Ib) como se expuso anteriormente, puede combinarse independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib), para formar realizaciones no expuestas específicamente anteriormente. Además, en el caso de que se enumere una lista de sustituyentes para cualquier A', R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2 o X^3 en particular en una realización y/o reivindicación particular, se entiende que cada sustituyente individual se puede eliminar de la realización particular y/o la reivindicación y se considerará que la lista restante de sustituyentes está dentro del alcance de las realizaciones descritas en este documento.

Composiciones farmacéuticas

[0169] Para los fines de administración. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran como un producto químico bruto o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento comprenden un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad particular o afección de interés. La actividad de los compuestos de Fórmulas (Ia) o (Ib) puede ser determinada por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos a continuación. Las concentraciones y dosis apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

[0170] La administración de los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes para servir a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones descritas en el presente documento pueden prepararse combinando un compuesto de las realizaciones descritas en este documento con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos., cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones descritas en el presente documento pueden formularse para permitir

que los ingredientes activos contenidos en los mismos estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, vea Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta descripción.

[0171] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que se pretende administrar por inyección puede prepararse combinando un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede agregar un surfactante para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de manera no covalente con el compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

[0172] Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinacion de drogas la severidad del trastorno o condición particular; y el sujeto sometido a terapia.

Terapia de combinación

[0173] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito aquí, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0174] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento para uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

[0175] Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) (por ejemplo, de 50 mg a 1000 mg de compuesto).

[0176] En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0177] En una realización, se describen los kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres).

[0178] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH. Inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de la gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión a CD4), inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia (por ejemplo, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores del

proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC) e inhibidores de la BRD4), compuestos dirigidos a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleótida p7 (NCp7) del VIH, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias basadas en el sistema inmunitario (p. ej., Pd-1 mes). duladores, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores de peaje, agonistas de IL-15,), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (por ejemplo, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados de Fab) incluidos los que se dirigen a gp120 o gp41 del VIH, medicamentos de combinación para el VIH, inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de la IL-13, moduladores de la isomerasa A de la peptidil-prolil cis-trans, inhibidores de la isomerasa del disulfuro de proteína, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, moduladores del gen VIH vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores del splicing del linaje mixto 3 (MLK-3), Inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, Inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 del dominio COMM, Inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibición dendrítica de la ICAM-3 no inhibina 1 Tors, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores complejos del inhibidor de la inhibición de la enzima reversa, inhibidores de la inhibición de la enzima reversa, inhibidores, compuestos tales como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y sus combinaciones.

[0179] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, Inhibidores de la integrasa VIH de sitios no catalíticos (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0180] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como los inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, los nucleósidos del VIH o los inhibidores de los nucleótidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores de la integrasa del VIH.

[0181] Inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0182] En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Fármacos combinados seleccionados del grupo que consiste en ATRIPLA® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina + tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir+cbicistat+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), dolutegravir + abacavir sulfato + lamivudina, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), lamivudina + nevirapina + zidovudina: emtricitabina + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidepsina, darunavir + tenofovir alafenamida hemifumarato + emtricitabina + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ritonavir), atazanavir sulfato + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina+lamivudina, AZT + 3TC), EPZICOM® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC), TRIZIVIR® (sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF + FTC), tenofovir + lamivudina y lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato;

(2) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosampre-navir calcio, indinavir, indinavir sulfato, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, nelfinavir mesilato, saquinavir, saquinavir mesilato, tipranavir, brecanavir, darunavir, y DG-17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310911;

(3) Inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC- 292;

(4) Inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddI), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina,

zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, abacavir sulfato, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, fosfacida, fozivudina tidoxilo, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir alafenamida fumarato, adefovir, adefovir dipivoxilo, y festinavir;

(5) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en la curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-descaicoquiniquínico, derivados del ácido 3,5-descafeilquinámico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirofostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir;

(6) Inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico del VIH, o alostéricos, seleccionados del grupo que consiste en CX-05168, CX-05045 y CX-14442;

(7) Inhibidores de la gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;

(8) Inhibidores de la entrada del VIH seleccionados del grupo que consiste en cenicriviroc;

(9) Inhibidores de la gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste en Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;

(10) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220), nifeviroc (TD-0232), TD-0680, y vMIP (Haimipu);

(11) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab;

(12) Inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste en plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;

(13) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y ritonavir;

(14) Terapias basadas en el sistema inmunitario seleccionadas del grupo que consiste en dermaVir, interleucina-7, plaquenil (hidroxicloroquina), proleukin (aldesleukin, IL-2), interferon alfa, interferon alfa-2b, interferon alfa-N_3, interferon pegilado alfa, interferón gamma, hidroxiurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-12, polímero polietilenoimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR- 22, BMS-936559, moduladores de los receptores tipo peaje (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), rintatolimod e IR-103;

(15) Vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste en vacunas de péptidos, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna de pseudovirión), vacunas de péptidos derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVCX), ALVAC VIH (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120)(RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN de hoja múltiple (rAd5), Pennvax-G, VRC-VIH MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna de Tat Oyi, AVX-201, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas con poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1 + MF-59, rVSVIN VIH-1 gag vacuna, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-VIH-PT1, NYVAC-VIH-PT4, DNA-VIH-PT123, rAAV1 - PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-VIH-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR^{7}C, EN41- FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V10 1, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01 y DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);

(16) Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab) que incluyen BMS-936559, TMB-360 y los que se dirigen al VIH gp120 o gp41 seleccionado del grupo que consiste en bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 y VRC07;

(17) Agentes de reversión de la latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, tales como Romidepsin, vorinostat, panobinostat; inhibidores del proteasoma como el Velcade; activadores de la proteína quinasa C (PKC), tales como indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas, ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1, disulfram y anfotericina B;

(18) Inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) seleccionados del grupo que consiste en azodicarbonamida;

(19) Inhibidores de la maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste en BMS-955176 y GSK-2838232;

(20) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, ner-atinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, geda-tolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR- 260301 y CLR-1401;

(21) Los compuestos descritos en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A_1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences);
y

(22) Otros medicamentos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimune, Prolastin, Ácido 1,5-Dicaffeoylquinic, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV- 43, MK-1376, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexona y PA-1050040 (PA-040).

[0183] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido del VIH y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa.

[0184] En una realización particular, un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + abacavir sulfato + lamivudina, raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (abacir lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), atazanavir, atazanavir sulfato, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, atazanavir sulfato + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, efavirenz, Combivir® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, indinavir sulfato, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, saquinavir mesilato, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, delavirdina mesilato, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfacida, lamivutina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir

disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[0185] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemihumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0186] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemihumarato.

[0187] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil,
tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0188] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0189] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenaramida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se incluyera específica e individualmente.

[0190] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) puede combinarse con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se incluyó específica e individualmente.

[0191] En ciertas realizaciones, cuando un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describió anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0192] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0193] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto descrito en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos están presentes en el cuerpo del paciente.

[0194] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos aquí antes

o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito aquí en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguidos, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

Procedimientos sintéticos generales

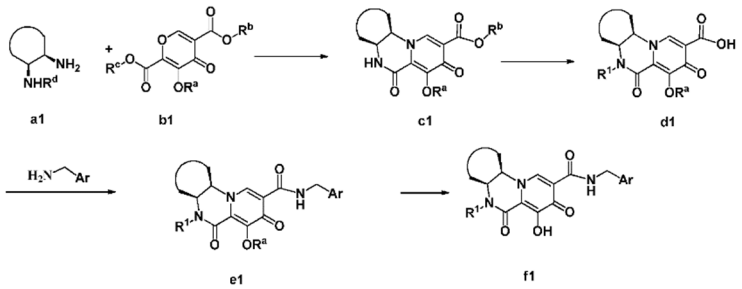
[0195] Algunas realizaciones también se dirigen a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos en cuestión o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0196] Las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse de manera adecuada de modo que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas a continuación pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares.

[0197] Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas a continuación, y los ejemplos particulares que siguen. Los esquemas 1 y 2 se proporcionan como realizaciones adicionales de la divulgación e ilustran métodos generales que se usaron para preparar compuestos que tienen la Fórmula (Ia) y (Ib) y que se pueden usar para preparar compuestos adicionales que tienen la Fórmula (Ia) y (Ib). La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

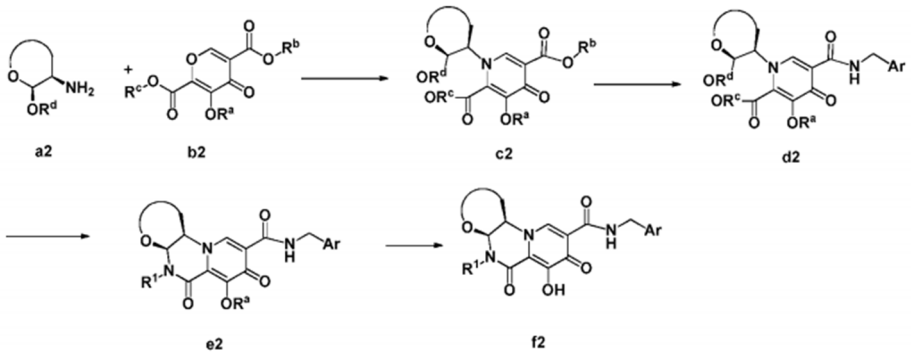
[0198] Debe entenderse que los ejemplos o esquemas de reacción que no están dirigidos a los compuestos de la invención son solo para fines ilustrativos.

Esquema 1



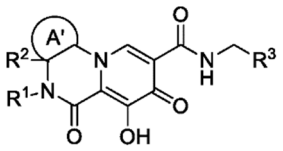
La diamina a1 protegida se puede combinar con una pirona b1 sustituida en presencia de una base débil como el bicarbonato de sodio en mezclas de agua y solventes alcohólicos. Después de la eliminación del grupo protector R^d con ácido fuerte o hidrogenación seguido de calentamiento con una base más fuerte como DBU, se forma el triciclo c1, c1 se puede tratar con un agente alquilante (como MeI o EtI) en presencia de una base seguido de hidrólisis del éster para generar el compuesto d1, d1 puede tratarse con una amina como una bencilamina sustituida en presencia de un reactivo de acoplamiento como HATU o EDCI para generar e1, e1 puede desprotegerse con un reactivo apropiado, tal como bromuro de magnesio o bromuro de litio o Pd en C, en presencia de una atmósfera de hidrógeno para dar f1.

Esquema 2



[0199] El amino-lactol a2 protegido puede combinarse con una pirona b2 sustituida en presencia de una base débil tal como bicarbonato de sodio en mezclas de agua y disolventes alcohólicos para dar el intermedio c2. La hidrólisis del éster indicado por -O-R^b se puede lograr con 1 equivalente de un reactivo de hidróxido apropiado tal como hidróxido de litio o sodio. En este punto, la transesterificación del éster indicado por -O-R^c se puede lograr usando un reactivo de alcóxido apropiado, como el isopropóxido de litio, después de lo cual una amida se acopla con un reactivo como HATU o EDCI y una bencilamina apropiada genera el intermedio d2, La desprotección de lactol usando un ácido fuerte como el ácido metanosulfónico seguido de calentamiento con una amina primaria (R^1NH_2) como etilamina o metilamina da como resultado el triciclo e2, e2 puede desprotegerse con un reactivo apropiado, tal como bromuro de magnesio o bromuro de litio o Pd en C, en presencia de una atmósfera de hidrógeno para dar f2,

[0200] Los siguientes ejemplos ilustran varios métodos para hacer compuestos de esta descripción, es decir, compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

Donde A', R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente. Se entiende que un experto en la técnica puede fabricar estos compuestos mediante métodos similares o combinando otros métodos conocidos por un experto en la materia. También se entiende que un experto en la técnica podría producir, de una manera similar a la descrita a continuación, otros compuestos de Fórmula (Ia) y (Ib) que no se ilustran específicamente a continuación utilizando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros del síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o pueden sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica (ver, para ejemplo, Química Orgánica Avanzada: Reacciones, Mecanismos y Estructura, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000) o preparado como se describe en este documento.

[0201] Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos, no limitativos.

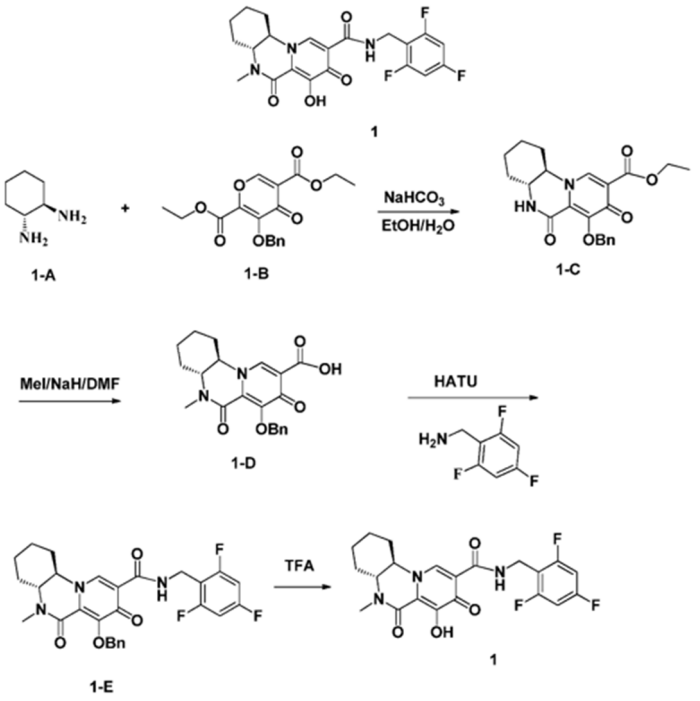
[0202] Los ejemplos 8-27, 30-39, 41-50 y 54-57 a continuación son ejemplos de referencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 1

[0203]



Paso 1

[0204] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml se cargó con el reactivo 1-A (0,165 g, 1,45 mmol), 1-B (0,50 g, 1,45 mmol) y $NaHCO_3$ (0,25 g, 2,9 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4, Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 1-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 397.

Paso 2

[0205] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 1-C (0,11 g, 0,27 mmol) en THF (5 ml). Se añadió NaH (0,033 g, 60% en aceite mineral, 0,81 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió MeI (0,04 g, 0,27 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y se usó el 1-D bruto para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 383.

Paso 3

[0206] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 1-D (crudo del paso 2, 0,27 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,084 g, 0,52 mmol), DIPEA (0,169 g), 1,3 mmol) y HATU (0,20 g, 0,52 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4, Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 1-E. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 526.

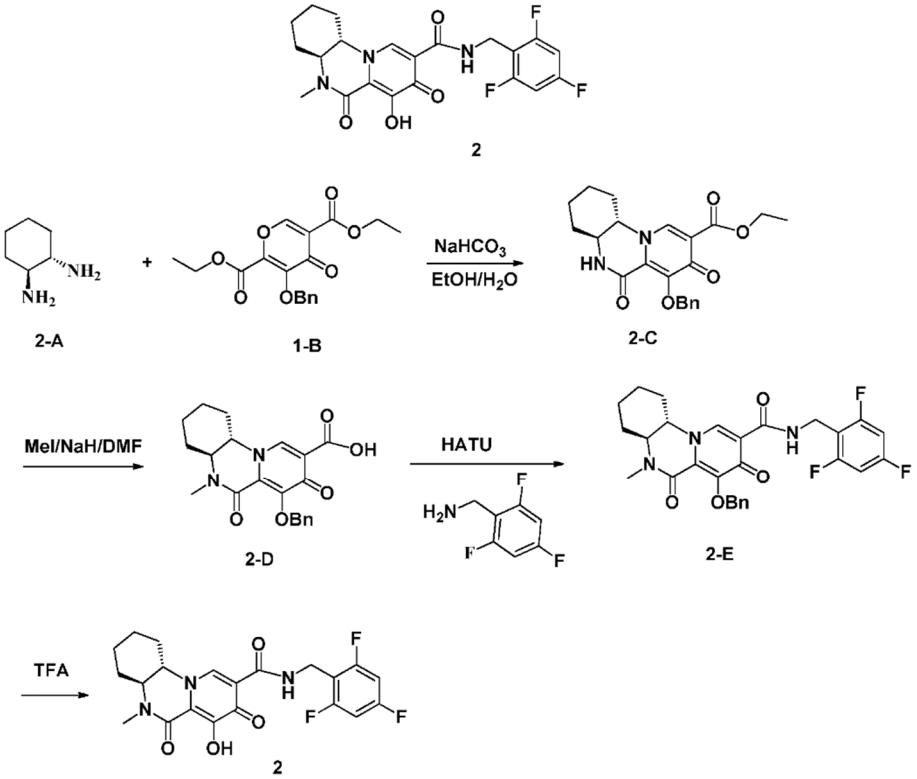
Pasos 4

[0207] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 1-E (0,03 g, 0,06 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por CombiFlash (12 g columna, cartucho usado) usando MeOH del 0 al 20% en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto 1, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73 (td, J = 10,6, 4,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,25 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,83-2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,30 (m, 1H), 2,23- 1,78 (m, 4 H), 1,76 - 1,21 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ-109,17 (t, J = 8,3 Hz, IF), -112,03 (t, J = 7,0 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 436.

Ejemplo 2

Preparación del Compuesto 2

[0208]



Paso 1

[0209] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 2-A (0,33 g, 2,9 mmol), 1-B (1,0 g, 2,9 mmol) y $NaHCO_3$ (0,5 g, 5,8 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4, Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 2-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 397.

Paso 2

[0210] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 2-C(0,22 g, 0,54 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió NaH (0,066 g, 60% en aceite mineral, 1,62 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió MeI (0,08 g, 0,54 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el 2-D bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 383.

Paso 3

[0211] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml con el reactivo 2-D (crudo del paso 2, 0,54 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,168 g, 1,04 mmol), DIPEA (0,34 g), 2,6 mmol) y HATU (0,40 g, 1,04 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 2-E. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 526.

Pasos 4

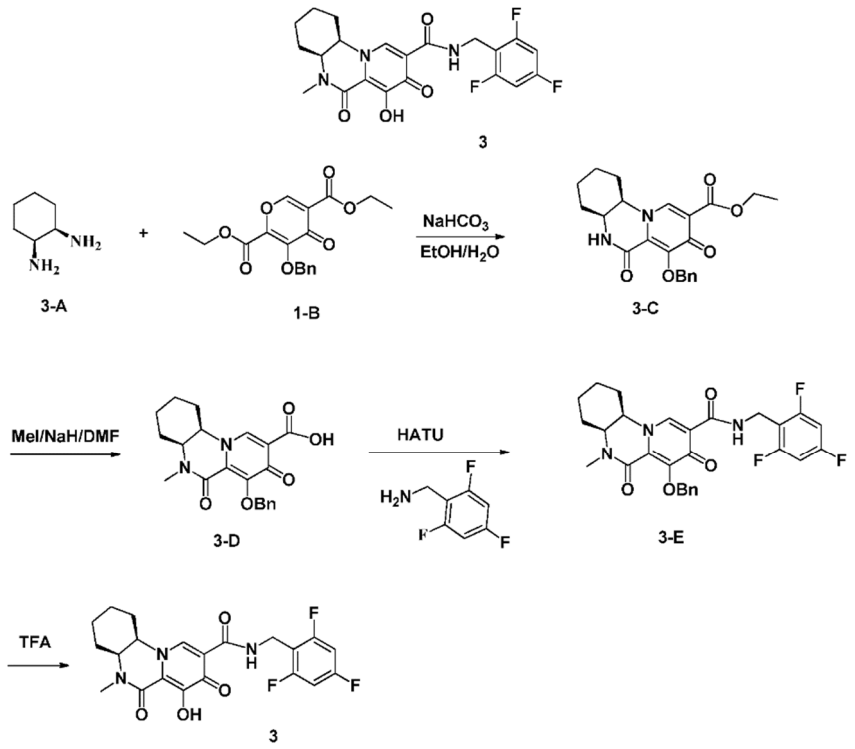
[0212] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 2-E (0,03 g, 0,06 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante CombiFlash (12 g de columna, cartucho usado) usando EtOAc-MeOH al 20% en EtOAc como

eluyentes para proporcionar el compuesto 2, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,48 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (td, J = 10,9, 4,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,90 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,40 (m, 1H), 2,07 (dd, J = 43,2, 12,6 Hz, 2H), 1,85-1,26 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-109,35 (m, IF), -112,49 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 436.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto 3

[0213]



Paso 1

[0214] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 3-A (0,66 g, 5,8 mmol), 1-B (2,0 g, 5,8 mmol) y $NaHCO_3$ (0,97 g, 11,6 mmol) en etanol (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4, Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 3-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 397.

Paso 2

[0215] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 3-C(0,11 g, 0,27 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió NaH (0,033 g, 60% en aceite mineral, 0,81 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió MeI (0,04 g, 0,27 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y se usó el 3-D bruto para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 383.

Paso 3

[0216] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 3-D (crudo del paso 2, 0,27 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,084 g, 0,52 mmol), DIPEA (0,169 g), 1,3 mmol) y HATU (0,20 g, 0,52 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. Dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-

EtOAc para obtener 3-E. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 526.

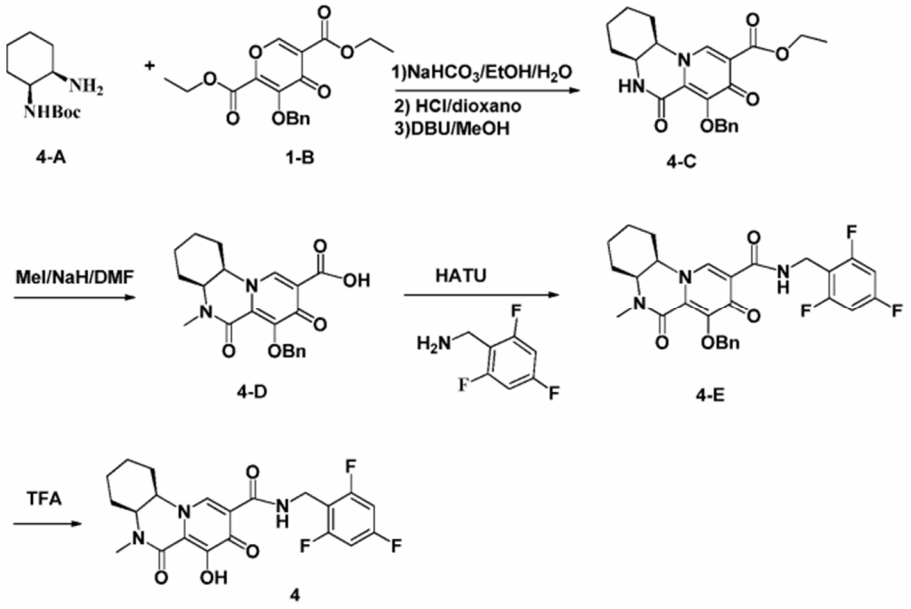
Paso 4

[0217] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 3-E (0,10 g, 0,19 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por CombiFlash (12 g de columna, cartucho usado) usando EtOAc-MeOH al 20% en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto 3 como una mezcla de enantiómeros cis. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,80 - 4,31 (m, 3H), 3,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,87 - 1,62 (m, 3H), 1,43 (d, J = 37,9 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ-74,89, -108,61 - -110,08 (m, 1 F), -112,47 (t, J = 7,2 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 436.

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 4

[0218]



Paso 1

[0219] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 4-A (1,86 g, 8,7 mmol), 1-B (3,0 g, 8,7 mmol) y $NaHCO_3$ (1,45 g, 17,3 mmol) en etanol (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto bruto se disolvió en 4N HCl/dioxano (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para eliminar el grupo protector Boc. La mezcla de reacción se concentró de nuevo. El residuo y DBU (6,5 g, 43,5 mmol) se disolvieron en EtOH y se calentaron a 50ºC durante 20 minutos. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 4-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 397.

Paso 2

[0220] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 4-C (0,4 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml). Se añadió NaH (0,08 g, 60% en aceite mineral, 2,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió MeI (0,142 g, 1,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (1 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el 4-D bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 383.

Paso 3

[0221] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml con reactivo 4-D (crudo del paso 2, 1,0 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,34 g, 2,1 mmol), DIPEA (0,68 g), 5,2 mmol) y HATU (0,80 g, 2,1 mmol) en DCM (10 ml).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 4-E. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 526.

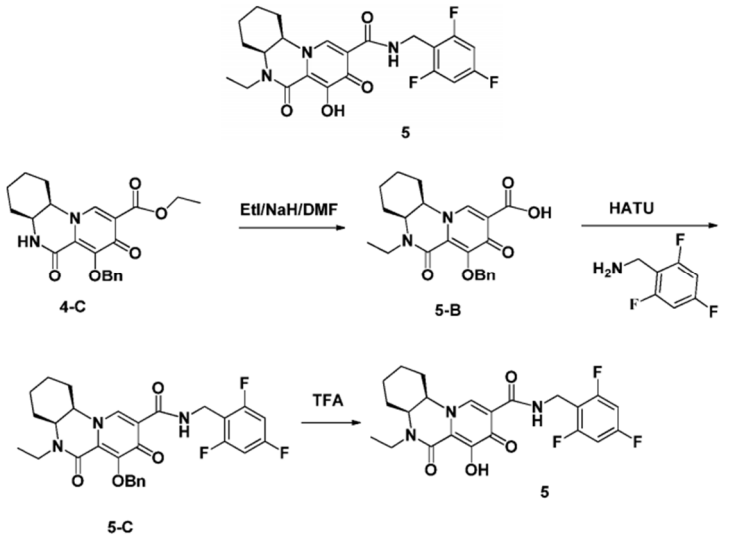
Paso 4

[0222] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 4-E (0,10 g, 0,19 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por CombiFlash (12 g columna, cartucho usado) usando EtOAc-MeOH al 20% en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto 4. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,80 - 4,31 (m, 3H), 3,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,87 - 1,62 (m, 3H), 1,43 (d, J = 37,9 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -108,61 - -110,08 (m, IF), -112,47 (t, J = 7,2 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 436.

Ejemplo 5

Preparación del compuesto 5

[0223]



Paso 1

[0224] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 4-C (0,4 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml). Se añadió NaH (0,2 g, 60% en aceite mineral, 5,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió yoduro de etilo (0,32 g, 2,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (1 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el 5-B crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 397.

Paso 2

[0225] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml con el reactivo 5-B (crudo del paso 2, 1,0 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,33 g, 2,0 mmol), DIPEA (0,65 g), 5,0 mmol) y HATU (0,77 g, 2,0 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 5-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 540,

Paso 3

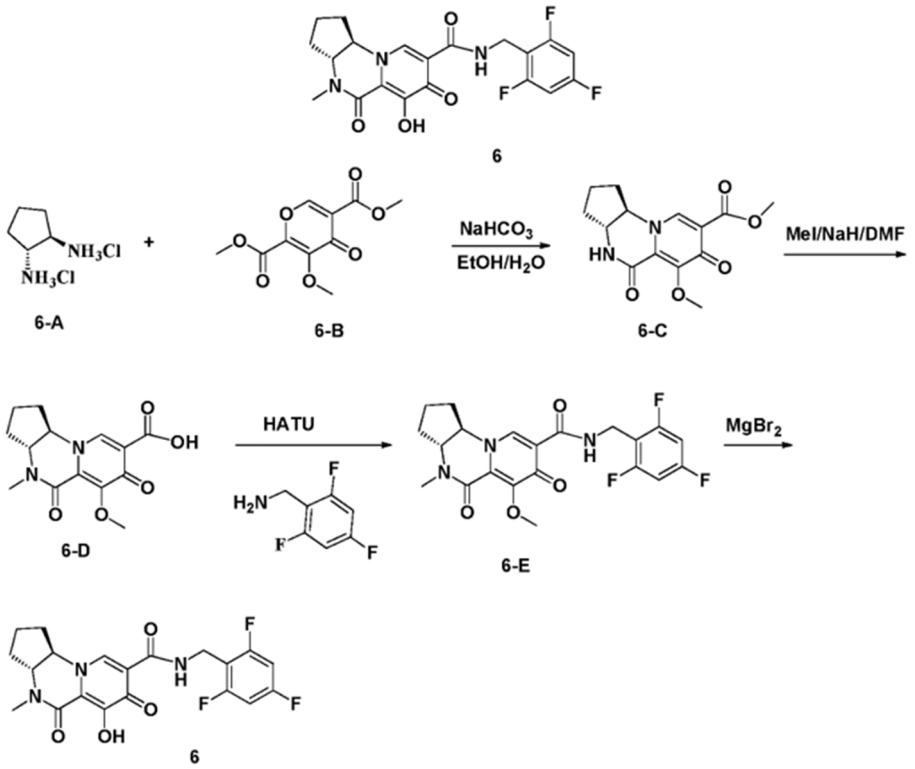
[0226] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 5-C (0,10 g, 0,19 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se

purificó por CombiFlash (12 g columna, cartucho usado) usando EtOAc-MeOH al 20% en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto 5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,3, 7,9 Hz, 2H), 4,69 - 4,43 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,06 - 3,79 (m, 2H), 3,31 - 3,01 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,98 - 1,58 (m, 3H), 1,61 - 1,34 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ-109,37 (m, IF), -111,01 - -114,55 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 450.

Ejemplo 6

Preparación del compuesto 6

[0227]



Paso 1

[0228] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 6-A (0,70 g, 4,1 mmol), 6-B (1,0 g, 4,1 mmol) y $NaHCO_3$ (0,69 g, 8,3 mmol) en metanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 6-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 293.

Paso 2

[0229] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 6-C (0,1 g, 0,34 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió NaH (0,041 g, 60% en aceite mineral, 1,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió MeI (0,1 g, 0,68 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el 6-D bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 293.

Paso 3

[0230] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 6-D (crudo del paso 2, 0,27 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,088 g, 0,55 mmol), DIPEA (0,177 g), 1,4 mmol) y HATU (0,21 g, 0,55 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró,

se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 6-E. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 436.

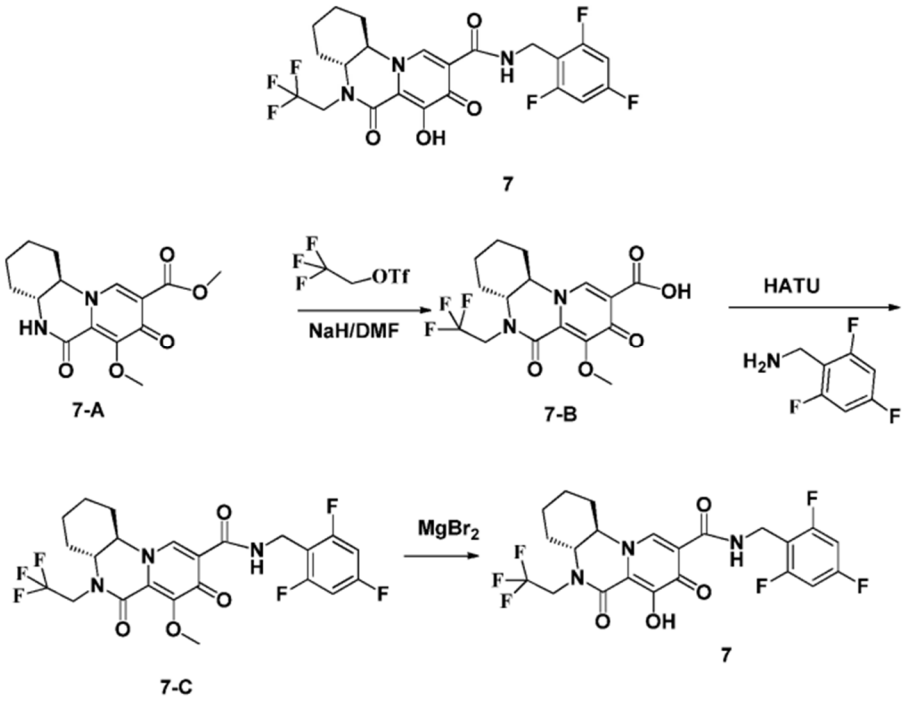
Paso 4

[0231] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 6-E (0,05 g, 0,11 mmol) y bromuro de magnesio (0,05 g, 0,3 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió algo de agua (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. El sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 6. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,79 - 6,54 (m, 2H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,01 (td, J = 10,5, 7,0 Hz, 1H), 3,72 (td, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,68 - 2,41 (m, 1H), 2,31 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,22 - 1,95 (m, 3H), 2,02 - 1,73 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-109,17 (m, 1F), -112,02 (t, J = 7,0 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 422.

Ejemplo 7

Preparación del compuesto 7

[0232]



Paso 1

[0233] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml con el reactivo 7-A (0,1 g, 0,33 mmol; se preparó 7-A de manera similar a 1-C usando 6-B en lugar de 1-B) en DMF (5 ml). Se añadió NaH (0,06 g, 60% en aceite mineral, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,23 g, 1,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el 7-B bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 375.

Paso 2

[0234] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml con el reactivo 7-B (crudo del paso 1, 0,33 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,13 g, 0,82 mmol), DIPEA (0,53 g, 4,0 mmol) y HATU (0,37 g, 0,98 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 7-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 518.

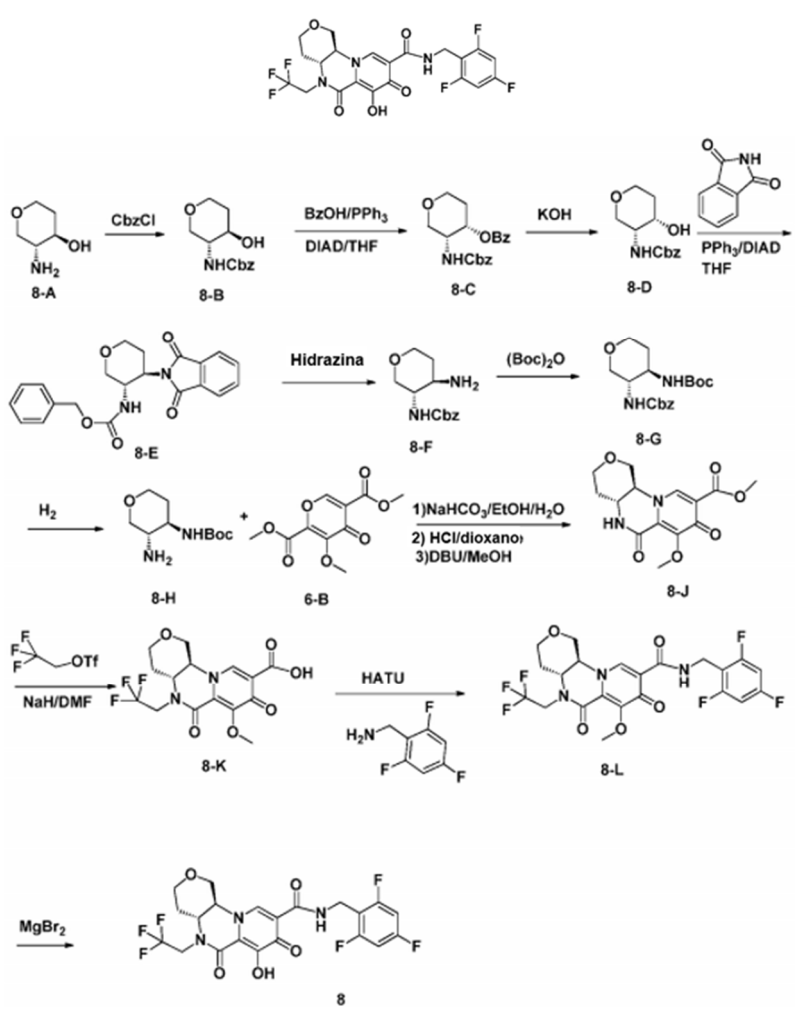
Pasos 3

[0235] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 7-C (0,02 g, 0,04 mmol) y bromuro de magnesio (0,02 g, 0,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. El sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 7, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) ð 10,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,79 (dd, J = 15,9, 8,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,78 (ddd, J = 15,0, 11,7, 6,1 Hz, 2H), 3,59 (td, J = 10,5, 4,4 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,03 (dd, J = 37,1, 9,3 Hz, 2H), 1,64 (q, J = 10,4, 8,3 Hz, 1H), 1,39 (q, J = 9,9, 7,5 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) 69 -69,01 (t, J = 8,5 Hz, 3F), -109,05 (t, J = 7,7 Hz, IF), -112,05 (t, J = 7,0 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^{+}$ (m/z): $[M+H]^{+}$ encontrado: 504,

Ejemplo 8

Preparación del compuesto 8

[0236]



Paso 1

[0237] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 250 ml se cargó con el reactivo 8-A (2,0 g, 17,1 mmol) y trietilamina (2,1 g, 20,7 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se añadió cloroformiato de bencil (3,2 g, 19,0 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 8-B. **LCMS-ESI**$^{+}$ (m/z): $[M+H]^{+}$; encontrado: 252.

Paso 2

[0238] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote y 250 ml con el reactivo 8-B (1,6 g, 6,4 mmol), ácido benzoico (1,24 g, 10,2 mmol) y trifenilfosfina (3,67 g, 14,0 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se añadió DIAD (3,0 g, 14,6 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hacia abajo; El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 8-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 356,

Pasos 3

[0239] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 8-C (0,36 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió KOH 1N (2 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 8-D. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 252.

Paso 4

[0240] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 250 ml se cargó con el reactivo 8-D (1,0 g, 4,0 mmol), ftalimida (0,94 g, 6,0 mmol) y trifenilfosfina (2,3 g, 9,0 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se añadió DIAD (1,77 g, 9,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 8-E. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 381.

Paso 5

[0241] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 100 ml con el reactivo 8-E (1,2 g, 3,0 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (0,79 g, 16,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró hacia abajo y a alto vacío durante 1 hora. El 8-F bruto se usó para el siguiente paso sin más purificación y caracterización. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 251.

Paso 6

[0242] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 250 ml se cargó con el reactivo 8-F (0,7 g, 2,8 mmol), DIPEA (1,3 g, 10 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 g, 5,6 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 8-G. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; enencontrado: 351.

Paso 7

[0243] Se añadió a la mezcla de reacción un matraz de fondo redondo de 1 bote de 100 ml con reactivo 8-G (0,23 g, 0,65 mmol) en etanol (20 ml) $Pd(OH)_2/C$ (0,05 g). La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 durante 1 hora. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró hacia abajo y a alto vacío durante 1 hora. El 8-H bruto se usó para el siguiente paso sin purificación y caracterización adicionales. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 217.

Paso 8

[0244] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo 8-H (0,13 g, 0,6 mmol), 6-B (0,14 g, 0,6 mmol) y $NaHCO_3$ (0,11 g, 1,3 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto bruto se disolvió en 4N HCl/dioxano (3,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para eliminar el grupo protector Boc. La mezcla de reacción se concentró de nuevo. El residuo y DBU (0,49 g, 3,0 mmol) se disolvieron en MeOH (10 ml) y se calentaron hasta 50ºC durante 20 minutos. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 8-J. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 309,

Paso 9

[0245] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con reactivo 8-J (0,01 g, 0,16 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió NaH (0,032 g, 60% en aceite mineral, 0,8 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (0,075 g, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (1 ml) gota a gota a

la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y se usó el 8-K bruto para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 377.

Paso 10

[0246] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 8-K (crudo del paso 1, 0,16 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,064 g, 0,4 mmol), DIPEA (0,26 g, 2,0 mmol) y HATU (0,18 g, 0,48 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (dos veces), se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 8-L. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 520.

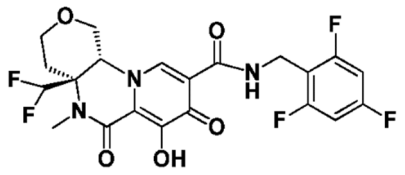
Paso 11

[0247] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 8-L (0,02 g, 0,04 mmol) y bromuro de magnesio (0,02 g, 0,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. El sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 8, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,82 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,41 - 4,12 (m, 1H), 3,90 (d, J = 63,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,48 (m, 2H), 2,53- 2,20 (m, 2H), 1,94 (d, J = 52,4 Hz, 1H), 1,63 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-69,01 (t, J = 8,3 Hz, 3F), -109,04 (d, J = 8,7 Hz, IF), -112,07 (d, J = 7,1 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 506.

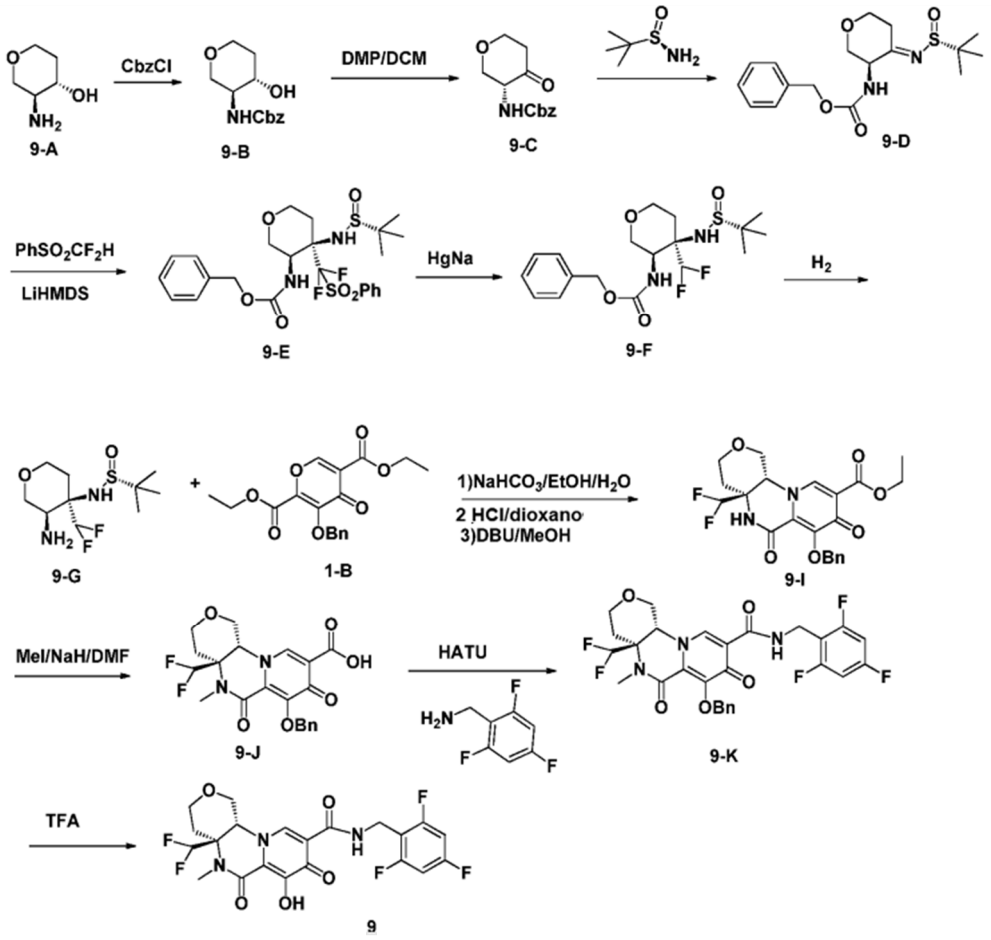
Ejemplo 9

Preparación del compuesto 9

[0248]



9



Paso 1

[0249] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 250 ml se cargó con el reactivo 9-A (2,0 g, 17,1 mmol) y trietilamina (2,1 g, 20,7 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se añadió cloroformiato de bencil (3,2 g, 19,0 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 9-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 252.

Paso 2

[0250] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 250 ml se cargó con el reactivo 9-B (2,0 g, 8,0 mmol) en DCM (34 ml). Se añadió periodinano Dess Martin (4,1 g, 9,6 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hacia abajo; El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 9-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 250.

Paso 3

[0251] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 100 ml se cargó con el reactivo 9-C (1,0 g, 4,0 mmol) y t-butil sulfinimida (0,58 g, 4,8 mmol) en THF (20 ml). Se añadió etóxido de titanio (1,8 g, 8,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con EtOAc (100 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de almohadilla de celite. El filtrado se concentró para eliminar el disolvente completamente y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 9-D. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 353.

Paso 4

[0252] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote de 250 ml con reactivo 9-D (0,5 g, 1,4 mmol) y difluometilfenilsulfonato (0,28 g, 0,14 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -78ºC. Se añadió LiHMDS (3 ml, 1N en THF, 3 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 30

minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se detuvo con agua (5 ml). Después de la separación de las capas, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 9-E. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 545.

Paso 5

[0253] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 100 ml se cargó con el reactivo 9-E (1,7 g, 3,1 mmol) y Na_2HPO_3 (4,4 g, 31,0 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -20ºC. Se añadió Na/Hg (4,2 g, 19,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -20ºC durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en otro matraz. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 9-F. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 405.

Paso 6

[0254] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 100 ml con reactivo 9-F (0,62 g, 1,5 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió $Pd(OH)_2/C$ (0,12 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 durante 1 hora. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró hacia abajo y a alto vacío durante 1 hora. El 9-G crudo se usó para el siguiente paso sin purificación y caracterización adicionales. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 271.

Paso 7

[0255] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml se cargó con el reactivo 9-G (0,39 g, 1,44 mmol), 1-B (0,5 g, 1,44 mmol) y $NaHCO_3$ (0,24 g, 2,8 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto bruto se disolvió en 4N HCl/dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para eliminar el grupo protector Boc. La mezcla de reacción se concentró de nuevo. El residuo y DBU (1,1 g, 7,0 mmol) se disolvieron en MeOH (10 ml) y se calentaron hasta 50ºC durante 20 minutos. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 9-1, **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 449.

Paso 8

[0256] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 9-1 (0,08 g, 0,18 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió NaH (0,022 g, 60% en aceite mineral, 0,54 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió MeI (0,05 g, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el disolvente por completo y el 9-J bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 435.

Paso 9

[0257] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 9-J (crudo del paso 1, 0,18 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,033 g, 0,2 mmol), DIPEA (0,25 g, 1,9 mmol) y HATU (0,18 g, 0,48 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 9-K. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 578.

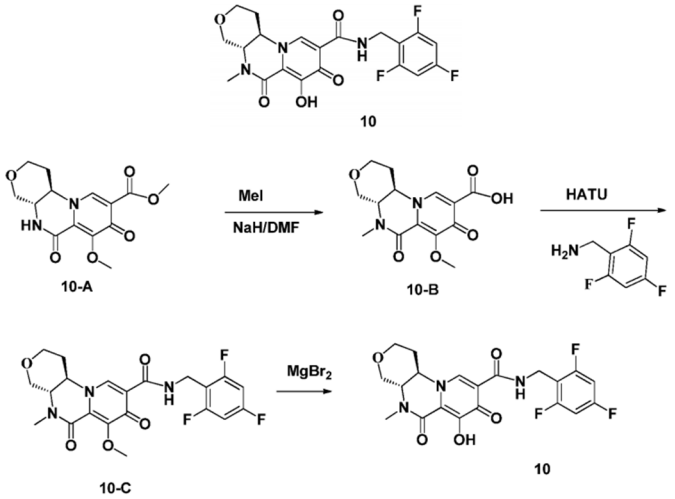
Paso 10

[0258] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 9-K (0,02 g, 0,04 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se concentró purificado por CombiFlash (12 g de columna, cartucho usado) usando EtOAc-MeOH al 20% en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto 9. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,48 (s, 1H), 6,98 - 6,82 (m, 2H), 6,13 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 5,05-4,85 (m, 1H), 4,72 - 4,55 (m, 2H), 4,15 - 3,86 (m, 2H), 3,74 - 3,47 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,51 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,19 - 1,97 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d4) δ-110,68 (m, IF), -114,27 (t, J = 7,3 Hz, 2F), -128,99 (dd, J = 288,0, 54,2 Hz, IF), -132,26 (dd, J = 288,0, 54,5 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 488.

Ejemplo 10

Preparación del compuesto 10

[0259]



Paso 1

[0260] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 10-A (0,15 g, 0,49 mmol, la síntesis de 10-A se ilustra en el ejemplo 35) en DMF (3 ml). Se añadió NaH (0,082 g, 60% en aceite mineral, 2,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió MeI (0,1 g, 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el 10-B bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 309.

Paso 2

[0261] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml con el reactivo 10-B (crudo del paso 1, 0,27 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,043 g, 0,27 mmol), DIPEA (0,33 g, 2,5 mmol) y HATU (0,18 g, 0,49 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 10-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 452.

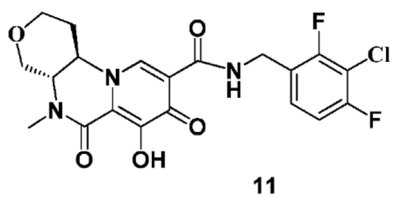
Paso 3

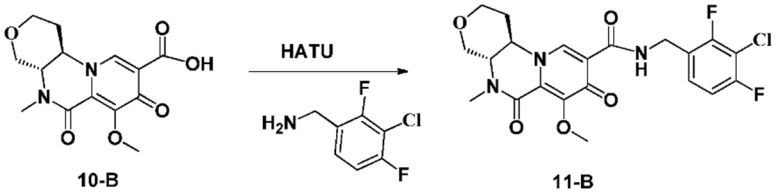
[0262] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con reactivo 10-C (0,01 g, 0,022 mmol) y bromuro de magnesio (0,01 g, 0,058 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. El sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 10. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,63-4,42 (m, 1H), 4,25 (td, J = 12,1, 5,8 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,76 (td, J = 10,6, 4,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 3,51 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,59 (d, J = 12,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d4) δ-110,71 (ddd, J = 8,9, 6,2, 2,7 Hz, 1F), -114,26 (t, J = 7,1 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 438.

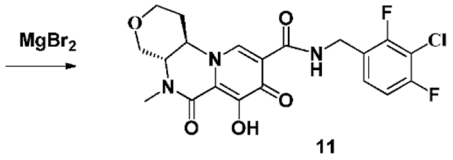
Ejemplo 11

Preparación del compuesto 11

[0263]







Paso 1

[0264] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 10-B (0,075 g, 0,24 mmol), (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina (0,047 g, 0,27 mmol), DIPEA (0,33 g, 2,5 mmol) y HATU (0,18 g, 0,49 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 11-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 468.

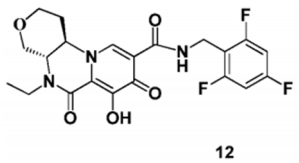
Paso 2

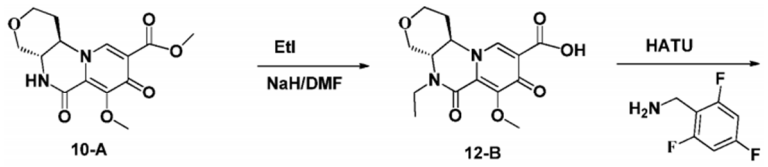
[0265] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con 11-B (0,03 g, 0,064 mmol) y bromuro de magnesio (0,03 g, 0,167 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. El sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 11. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 10,9, 4,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,07 (m, 2H), 3,78 (td, J = 10,7, 4,6) Hz, 1H), 3,60 (td, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,58 (ddt, J = 14,4, 4,2, 2,0 Hz, 1H), 2,03 (qd, J = 12,0, 5,0 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol-d4) δ-117,31 (s, 1F), -119,84 (d, J = 7,8 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 454.

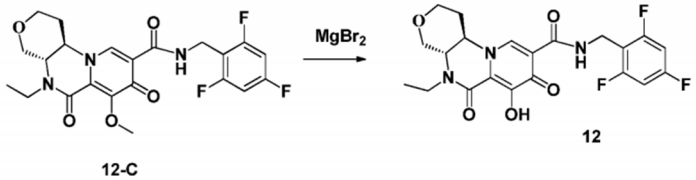
Ejemplo 12

Preparación del compuesto 12

[0266]







Paso 1

[0267] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 10-A (0,1 g, 0,32 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió NaH (0,064 g, 60% en aceite mineral, 1,6 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió EtI (0,1 g, 0,64 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el 12-B bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 323.

Paso 2

[0268] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 12-B (0,075 g, 0,23 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,041 g, 0,26 mmol), DIPEA (0,33 g, 2,5 mmol) y HATU (0,18 g, 0,49 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 12-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 466,

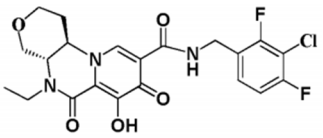
Paso 3

[0269] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 12-C (0,03 g, 0,066 mmol) y bromuro de magnesio (0,03 g, 0,174 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. Luego, el sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 12. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,42 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 9,0, 7,9 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,49 (dd, J = 11,1,4,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,80 (m, 2H), 3,67 - 3,43 (m, 2H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,18 - 1,99 (m, 2H), 1,21 (dt, J = 17,1, 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d4) δ-109,27 - -111,99 (m, IF), -114,23 (t, J = 7,1 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 452.

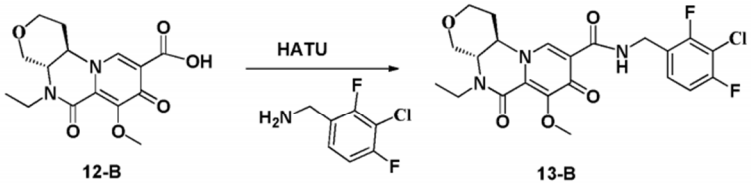
Ejemplo 13

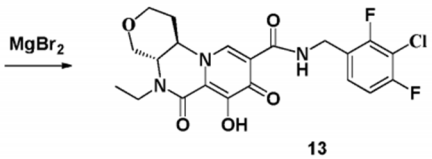
Preparación del compuesto 13

[0270]



13





13

Paso 1

[0271] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 12-B (0,04 g, 0,12 mmol), (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina (0,024 g, 0,14 mmol), DIPEA (0,17 g, 1,28 mmol) y HATU (0,094 g, 0,25 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró,

se disolvió nuevamente en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 13-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 483.

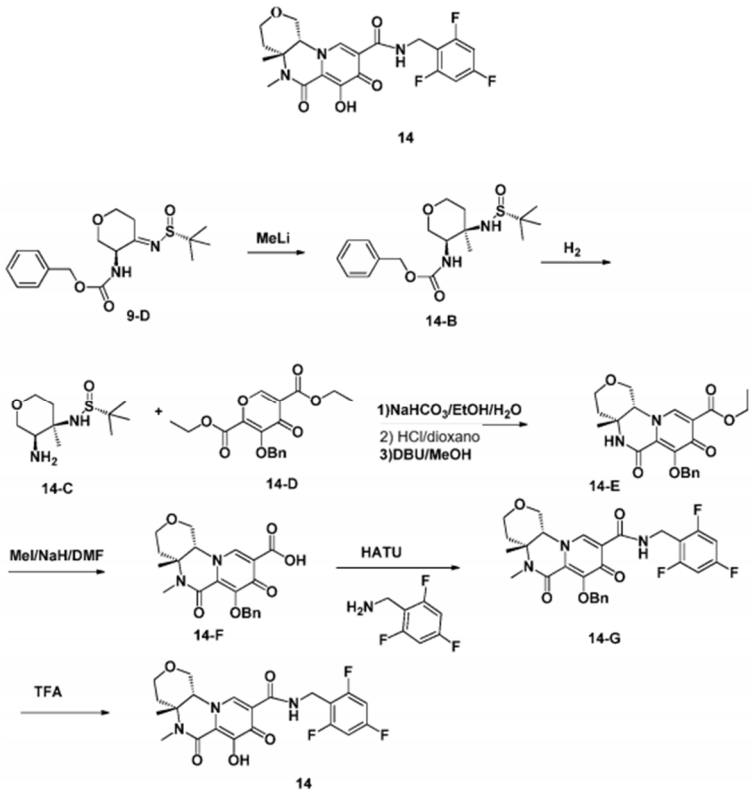
Paso 2

[0272] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 13-B (0,015 g, 0,031 mmol) y bromuro de magnesio (0,015 g, 0,081 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. Luego, el sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 13. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,44 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,50 (dd, J = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 4,27 (qd, J = 11,5, 4,6 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 3H), 3,65 - 3,48 (m, 2H), 2,60 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,21 (q, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d4) δ-117,31 (s, IF), -119,84 (d, J = 7,8 Hz, 1F). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 469.

Ejemplo 14

Preparación del compuesto 14

[0273]



Paso 1

[0274] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 250 ml con reactivo 9-D (0,6 g, 1,7 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -78ºC. Se añadió metil litio (3,86 ml, 1,14 M en dietil éter, 4,4 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se detuvo con agua (5 ml). Después de la separación de las capas, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 14-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 369,

Paso 2

[0275] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 100 ml se cargó con el reactivo 14-B (0,13 g, 0,35 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió $Pd(OH)_2/C$ (0,03 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 durante 1 hora. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró hacia abajo y a alto vacío durante 1 hora. El 14-

C bruto se usó para el siguiente paso sin purificación y caracterización adicionales. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 235.

Paso 3

[0276] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 14-C (0,08 g, 0,38 mmol), 14-D (0,13 g, 0,38 mmol) y $NaHCO_3$ (0,064 g, 0,75 mmol) en etanol (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto bruto se disolvió en 4N HCl/dioxano y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró de nuevo. El residuo y DBU (0,15 g, 1,0 mmol) se disolvieron en EtOH (5 ml) y se calentaron hasta 50ºC durante 20 minutos. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 14-E. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 413.

Paso 4

[0277] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 14-E (0,05 g, 0,12 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió NaH (0,014 g, 60% en aceite mineral, 0,36 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió MeI (0,034 g, 0,24 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar el éster y formar el ácido. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y se usó el 14-F bruto para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 399.

Paso 5

[0278] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml con el reactivo 14-F (0,048, 0,12 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,033 g, 0,2 mmol), DIPEA (0,25 g, 1,9 mmol). y HATU (0,18 g, 0,48 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 14-G. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 542.

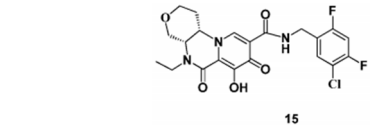
Paso 6

[0279] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 14-G (0,07 g, 0,13 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por CombiFlash (12 g columna, cartucho usado) usando EtOAc-MeOH al 20% en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto 14. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 9,0, 7,9 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (dd, J = 11,1, 5,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 11,4, 5,4 Hz, 2H), 3,51 (dt, J = 29,8, 11,8 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,40 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 1H), 1,33 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d4) δ-109,24 - -112,06 (m, IF), -114,26 (t, J = 7,2 Hz, 2F).LCMS- ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 452.

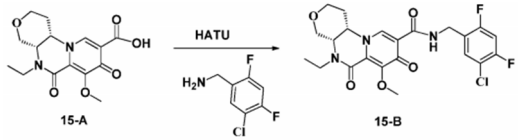
Ejemplo 15

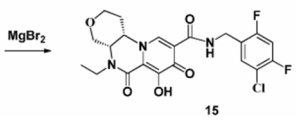
Preparación del compuesto 15

[0280]



15





15

Paso 1

[0281] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml con el reactivo 15-A (0,015 g, 0,047 mmol, la síntesis de 15-A se describe en el ejemplo 41), (5-cloro-2,4-difluorofenilo). metanamina (0,009 g, 0,05 mmol), DIPEA (0,06 g, 0,47 mmol) y HATU (0,035 g, 0,09 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 15-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 483.

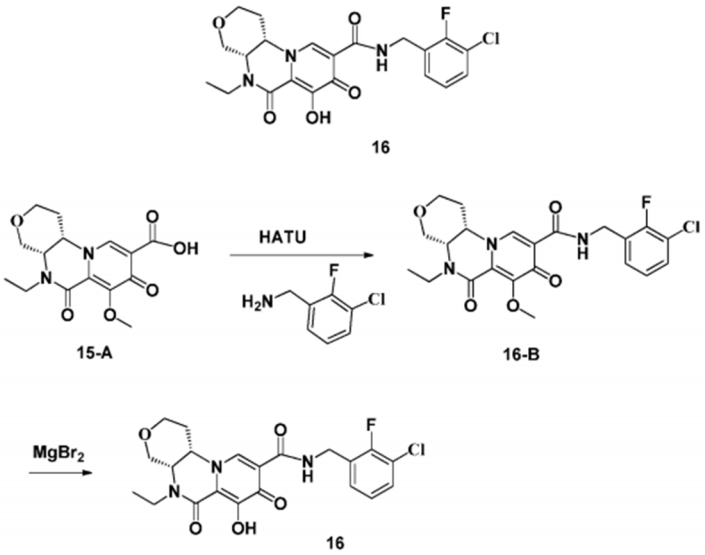
Paso 2

[0282] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con reactivo 15-B (0,015 g, 0,031 mmol) y bromuro de magnesio (0,015 g, 0,081 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. Luego, el sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 15, ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,48 (s, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,34 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 14,4, 7,4 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,83-3,63 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 2,35 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d4 δ-115,23 (q, J = 8,2 Hz, IF), -117,95 (d, J = 8,6 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 469.

Ejemplo 16

Preparación del compuesto 16

[0283]



Paso 1

[0284] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 15-A (0,015 g, 0,047 mmol), (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina (0,008 g, 0,05 mmol), DIPEA (0,06 g, 0,47 mmol) y HATU (0,035 g, 0,09 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 16-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 465.

Paso 2

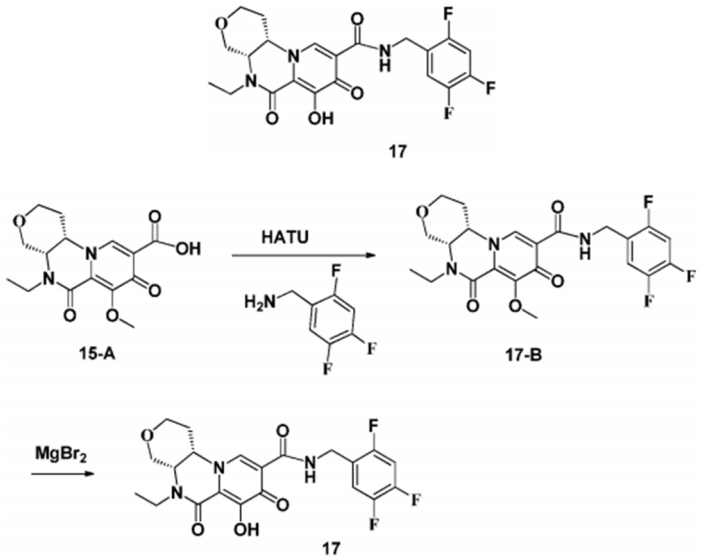
[0285] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 16-B (0,015 g, 0,032 mmol) y bromuro de magnesio (0,015 g, 0,081 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. Luego, el sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 16, ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,49 (s, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 2H), 7,19 -

7,05 (m, 1H), 4,78 (dt, J = 11,1,4,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,34 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 2H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 3,78 - 3,59 (m, 2H), 3,58-3,41 (m, 1H), 2,31 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,80 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol-d4) δ-123,45 (s, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 451.

Ejemplo 17

Preparación del compuesto 17

[0286]



Paso 1

[0287] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 15-A (0,015 g, 0,047 mmol), (2,4,5-trifluorofenil) metanamina (0,008 g, 0,05 mmol), DIPEA (0,06 g, 0,47 mmol) y HATU (0,035 g, 0,09 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 17-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 466.

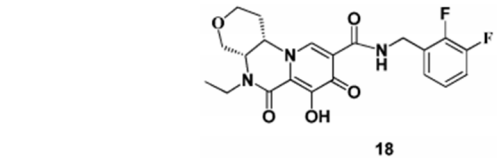
Paso 2

[0288] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 17-B (0,015 g, 0,032 mmol) y bromuro de magnesio (0,015 g, 0,081 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Agua adicional (~ 5 ml) se añadió y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. Luego, el sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 17. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,25 - 7,09 (m, 1H), 6,92 (td, J = 9,6, 6,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,52 (m, 2H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 4,24 (t, J = 14,9 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 3,77 - 3,58 (m, 2H), 3,42 (dq, J = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,11-1,85 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-120,46 (dd, J = 10,1, 6,3 Hz, IF), -134,38 - -136,34 (m, 1F), -140,61 - -145,04 (m, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 452.

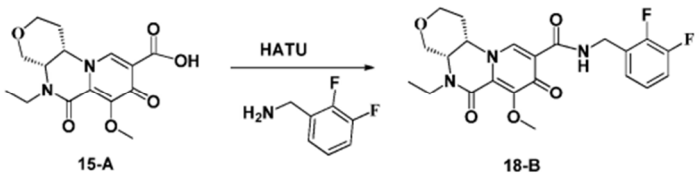
Ejemplo 18

Preparación del compuesto 18

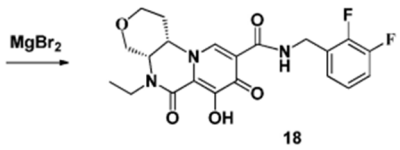
[0289]



18



15-A 18-B



18

Paso 1

[0290] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml se cargó con reactivo 15-A (0,015 g, 0,047 mmol), (2,3-difluorofenil) metanamina (0,007 g, 0,05 mmol), DIPEA (0,06 g, 0,47 mmol) y HATU (0,035 g, 0,09 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 18-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 448.

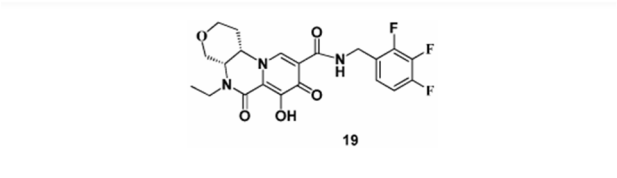
Paso 2

[0291] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 18-B (0,02 g, 0,045 mmol) y bromuro de magnesio (0,015 g, 0,081 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. Luego, el sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 18. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,62 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,20 - 6,97 (m, 3H), 4,86 - 4,59 (m, 2H), 4,43 (dt, J = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,06 (m, 2H), 4,00 (d, J = 17,8 Hz, 2H), 3,78 - 3,53 (m, 2H), 3,43 (dq, J = 14,2, 6,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 1H), 1,95 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ-138,97 (ddd, J = 20,8, 9,7, 5,1 Hz, IF), -143,93 (dt, J = 20,7, 6,5 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 434.

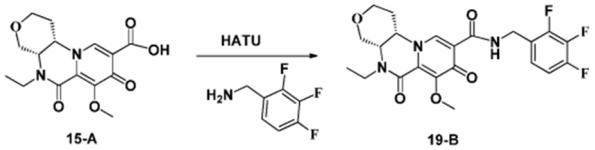
Ejemplo 19

Preparación del compuesto 19

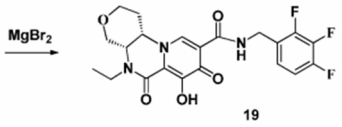
[0292]



19



15-A 19-B



19

Paso 1

[0293] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 15-A (0,015 g, 0,047 mmol), (2,3,4-trifluorofenil) metanamina (0,008 g, 0,05 mmol), DIPEA (0,06 g, 0,47 mmol) y HATU (0,035 g, 0,09 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 19-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 466.

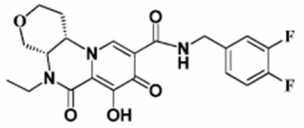
Paso 2

[0293] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 19-B (0,015 g, 0,032 mmol) y bromuro de magnesio (0,015 g, 0,081 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. Luego, el sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 19, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,59 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,08 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (tdd, J = 9,1, 6,9, 2,1 Hz, 1H), 4,81 - 4,53 (m, 2H), 4,43 (dt, J = 10,7, 4,1 Hz, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 4,15 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,77 - 3,59 (m, 2H), 3,43 (dq, J = 14,1, 6,8 Hz, 1H), 2,40 - 2,13 (m, 1H), 1,95 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-134,81 - -137,16 (m, IF), -139,27 (dt, J = 20,1, 7,0 Hz, 1F), -158,56-162,98 (m, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 452.

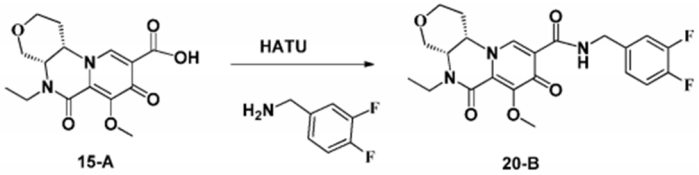
Ejemplo 20

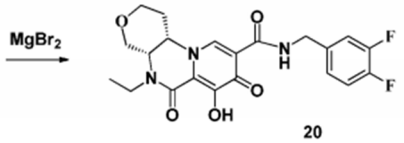
Preparación del compuesto 20

[0295]



20





20

Paso 1

[0296] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 15-A (0,015 g, 0,047 mmol), (3,4-difluorofenil) metanamina (0,007 g, 0,05 mmol), DIPEA (0,06 g, 0,47 mmol) y HATU (0,035 g, 0,09 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado dos veces, se lavó con NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 20-B. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 448.

Paso 2

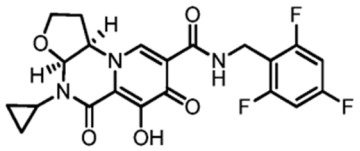
[0297] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 20-B (0,02 g, 0,045 mmol) y bromuro de magnesio (0,015 g, 0,081 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Se añadió agua adicional (~ 5 ml) y el sólido formado se filtró y se lavó con agua. Luego, el sólido se transfirió a un vial y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto 20. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,79-10,57 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,22

- 6,96 (m, 3H)), 4,58 (qd, J = 15,2, 5,9 Hz, 2H), 4,46 (dt, J = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,91 (m, 2H), 3,80 - 3,58 (m, 2H), 3,43 (dq, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 1,97 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-137,90 (ddd, J = 21,2, 11,0, 7,5 Hz, IF), -139,18 - -141,35 (m, 1F). **LCMS-ESI**$^{+}$ (m/z): $[M+H]^{+}$ encontrado: 434.

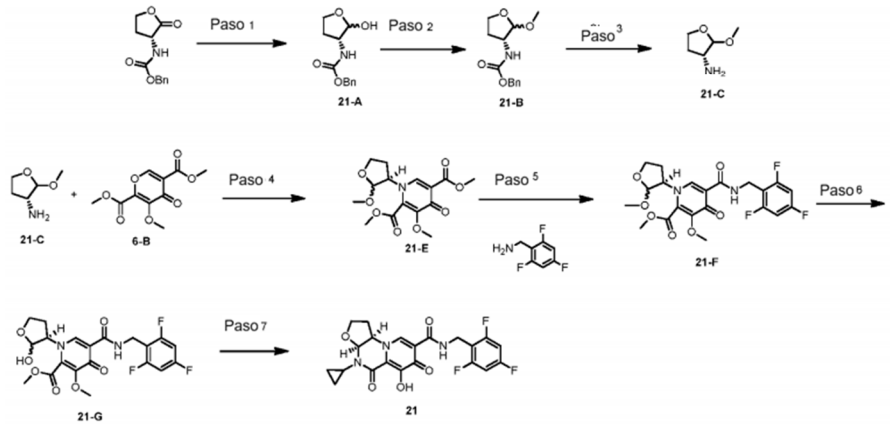
Ejemplo 21

Preparación del compuesto 21

[0298]



21



Paso 1

[0299] El carbamato de (R)-bencil (2-oxotetrahidrofuran-3-il) (3,29 g, 14,0 mmol) se secó azeotrópicamente por evaporación de tolueno y se disolvió en diclorometano (25 ml). La solución se enfrió en un baño a -78ºC dando como resultado la precipitación. La mezcla se dejó calentar hasta que fue casi homogénea y se añadió DIBAL-H (29,4 ml, 1,0 M en tolueno, 29,4 mmol) mientras la mezcla de reacción se volvía a enfriar a -78ºC. Se añadió diclorometano adicional (10 ml) para mantener la homogeneidad. La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 2 horas y luego se detuvo mediante la adición de acetato de etilo (2-3 ml). Posteriormente, se añadió la sal de Rochelle (20 ml, solución acuosa saturada) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de repartir entre acetato de etilo y agua, se agregó solución salina de Rochelle adicional para proporcionar capas bifásicas homogéneas. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio (anhidro), se filtraron y se concentraron para proporcionar lactol 21-A bruto como una mezcla de diastereómeros.

Paso 2

[0300] Se disolvió Lactol 21-A (3,18 g, 13,4 mmol) en metanol (65 ml) y se trató con ácido metanosulfónico (0,044 ml, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, aproximadamente la mitad del disolvente se eliminó al vacío y la solución restante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-60%: hexanos) para proporcionar el cetal 21-B deseado.

Paso 3

[0301] Ketal 21-B (2,14 g, 8,52 mmol) y paladio al 10% sobre carbono se combinaron en un matraz de fondo redondo, se purgaron con nitrógeno y se suspendieron en etanol (35 ml). La mezcla de reacción se purgó al vacío con gas hidrógeno (por medio de un globo) tres veces y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de purgar al vacío con nitrógeno varias veces, la mezcla se filtró a través de celite. La torta del filtro se lavó varias veces con

metanol y la solución resultante se concentró cuidadosamente hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. Esta solución de amino-ketal 21-C en bruto se llevó en crudo al siguiente paso.

Paso 4

[0302] Se diluyó amino-cetal 21-C(8,5 mmol) en etanol (~ 20 ml) con agua (20 ml) y se trató con dimetil-3-metoxi-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato 6, -B (2,06 g, 8,5 mmol) y bicarbonato de sodio (1,43 g, 17,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró hasta un sólido naranja. El residuo se resuspendió en metanol y se agitó 16 h a 50ºC. Después de enfriarse, la mayor parte del disolvente se eliminó al vacío y el resto se repartió entre acetato de etilo y agua. La materia orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa acuosa se trató con cloruro de sodio (sólido) y se extrajo de nuevo con acetato de etilo y 2-butanol. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el diéster en bruto 21-E.

Paso 5

[0303] Se disolvió el diéster bruto 21-E (2,15 g, 6,30 mmol) en THF (8 ml) y metanol (4 ml) y se trató con hidróxido de litio (2,36 ml, solución acuosa 2 M, 4,72 mmol) durante aproximadamente 2 minutos. Después de agitarse durante 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se detuvo cuidadosamente con HCl (12,6 ml, solución acuosa 0,5 M). Después de separar las capas, la capa acuosa se trató con salmuera y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido carboxílico bruto: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{18}F_3N_3O_5$: 328,10; encontrado: 328,0.

[0304] El compuesto intermedio crudo de ácido carboxílico (2,1 g, 6,41 mmol) y 2,4,6-trifluorobencilamina (1,14 g, 7,06 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml) y se trataron con N-etilo-N-isopropilpropan-2, -amina (1,24 g, 9,6 mmol) y HATU (2,68 g, 7,05 mmol). Después de agitarse durante 1 ha temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 0,5 M y agua. Después de secarse sobre sulfato de sodio, la solución se filtró y se concentró. La cromatografía flash (acetato de etilo al 0-40%: diclorometano) produjo la amida deseada 21-F: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_2O_7$: 471,14; encontrado: 471,1.

Paso 6

[0305] La amida 21-F (0,476 g, 1,01 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (3,6 ml) y ácido acético (0,4 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,020 ml, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó en un baño a 75ºC. Después de 18 h, se añadió agua (0,040 ml) y la mezcla se agitó a 75°C durante 16 h adicionales para producir lactol 21-G crudo: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{20}F_3N_2O_7$: 457,12; encontrado: 457,1.

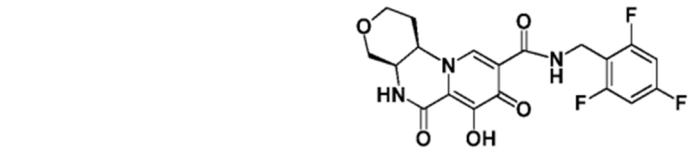
Paso 7

[0306] Una porción de la solución cruda de lactol del Paso 6 (solución de 1 ml, 0,25 mmol) se diluyó con acetonitrilo (1 ml), se trató con ciclopropilamina (0,069 ml, 1,00 mmol), se tapó y se agitó a 75°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetonitrilo (1 ml) y se trató con bromuro de magnesio (0,129 g, 0,7 mmol). La mezcla se tapó y se agitó a 50ºC durante 15 min, se enfrió y se repartió entre diclorometano y HCl 0,5M. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrarse y concentrarse al vacío, el residuo se purificó por HPLC prep. (Gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto 21 deseado como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,35 - 7,04 (m, 2H), 5,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,09 (dt, J = 7,6, 5,6 Hz, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 14,6, 5,7 Hz, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,01 - 0,88 (m, 1H), 0,87 - 0,73 (m, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{19}F_3N_3O_5$: 450,13; encontrado: 450.2.

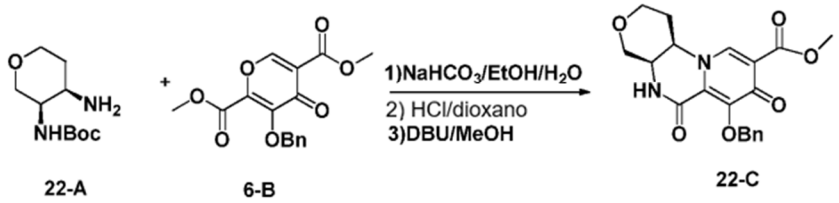
Ejemplo 22

Preparación del compuesto 22

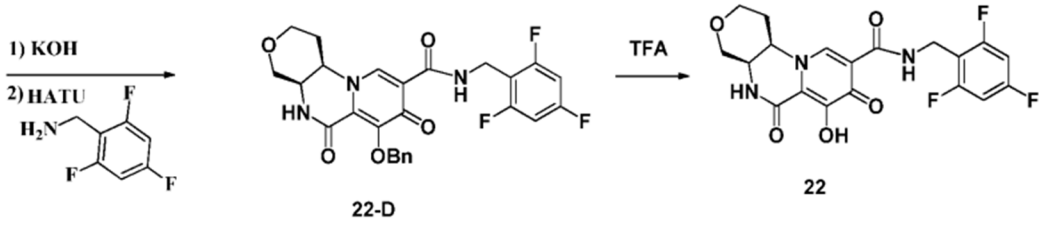
[0307]



22



22-A 6-B 22-C



22-D 22

Paso 1

[0308] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 22-A (0,50 g, 2,31 mmol), 6-B (0,80 g, 2,31 mmol) y $NaHCO_3$ (0,39 g, 4,6 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2x) y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto bruto se disolvió en 4N HCl/dioxano (11 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas a de-Boc. La mezcla de reacción se concentró de nuevo. El residuo y DBU (1,58 g, 10,4 mmol) se disolvieron en EtOH (10 ml). Se calienta a 50°C durante 20 minutos. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 22-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 399.

Paso 2

[0309] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 22-C (0,10 g, 0,25 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió KOH_1 N en agua (1,0 ml) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el aicd crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. El ácido bruto (0,25 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,08 g, 0,5 mmol), DIPEA (0,169 g, 1,3 mmol) y HATU (0,20 g, 0,52 mmol) en DCM (10 ml) se agitaron a Temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x), NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 22-D. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 514.

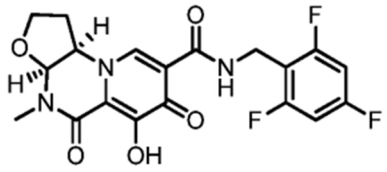
Paso 3

[0310] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 22-D (0,10 g, 0,19 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por CombiFlash (12 g columna, cartucho usado) usando EtOAc-MeOH al 20% en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto 22. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,65 - 10,18 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,66 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,15 - 1,43 (m, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ 120,53- -120,85 (m, IF), -134,68 - -136,79 (m, 1F), -142,26 - -144,11 (m, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 424.

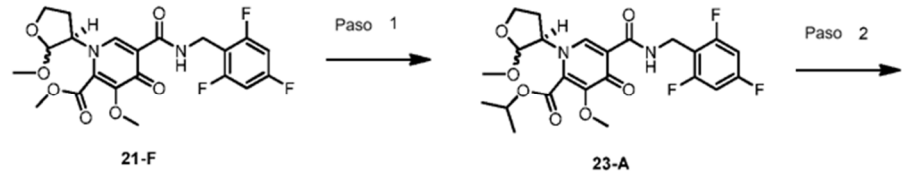
Ejemplo 23

Preparación del compuesto 23

[0311]



23



Paso 1

[0312] La amida 21-F (0,102 g, 0,217 mmol) en 2-metil-THF (1 ml) se trató con una solución de isopropóxido de litio en THF (0,119 ml, solución 2 M, 0,239 mmol), se tapó y se agitó a temperatura ambiente. Después de unos minutos, se agregó isopropóxido de litio adicional en THF (0,109 ml, solución 2 M, 0,217 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y HCl 0,5M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el éster isopropílico 23-A que se llevó en crudo a el siguiente paso: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{26}F_3N_2O_7$: 499,17; encontrado: 499,1.

Paso 2

[0313] El éster isopropílico 23-A (0,102 g, 0,205 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml), se trató con ácido metanosulfónico (0,004 ml, 0,06 mmol), ácido acético (0,1 ml) y agua (0,009 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 75°C durante 16 h para proporcionar una solución bruta de lactol 23-B: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{22}H_{24}F_3N_2O_7$: 485,15; encontrado: 485,1.

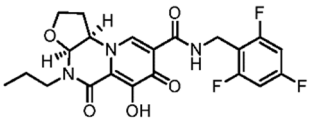
Paso 3

[0314] Se diluyó una porción de la solución cruda de lactol del paso 2 (solución de 0,5 ml, 0,1 mmol) con acetonitrilo (0,3 ml), se trató con metilamina (0,200 ml, 2M en THF, 0,40 mmol), se tapó y se agitó a 50ºC. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió y se trató con bromuro de magnesio (0,074 g, 0,4 mmol). La mezcla se tapó y se agitó a 50ºC durante 15 min, se enfrió y se repartió entre diclorometano y HCl 0,5M. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrarse y concentrarse al vacío, el residuo se purificó por HPLC prep. (gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto deseado 23 como una mezcla de enantiómeros: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,80 - 4,58 (m, 3H), 4,22 - 3,97 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,74 - 2,57 (m, 1H), 2,22 - 2,04 (m, 1H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_3O_5$: 424,11; encontrado: 424,1.

Ejemplo 24

Preparación del compuesto 24

[0315]



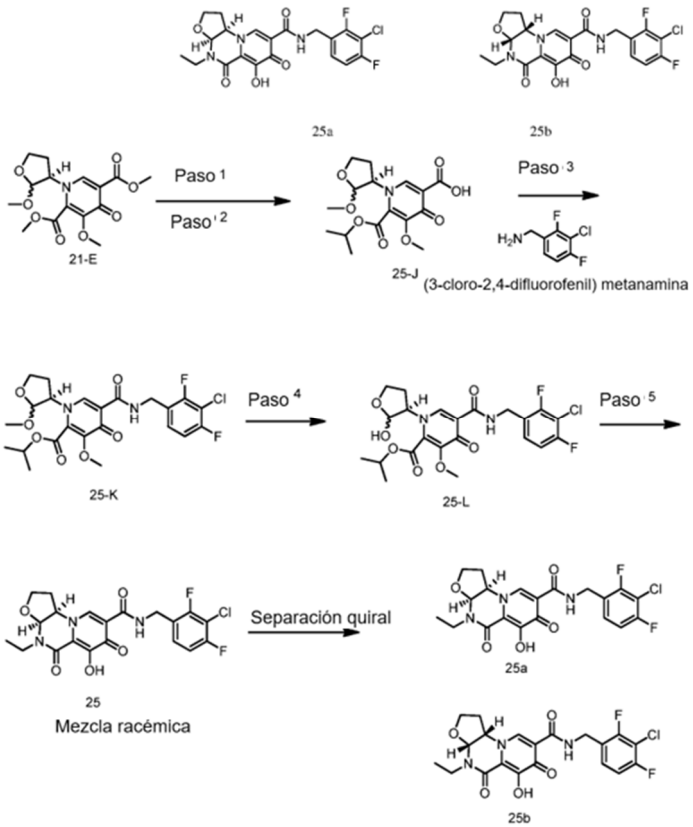
24

[0316] El compuesto 24 se preparó de una manera similar al compuesto 23 usando propilamina a 75ºC en lugar de metilamina en la etapa final, proporcionando 24 como una mezcla de enantiómeros: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,2 hz, 2H), 5,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,82 - 4,52 (m, 3H), 4,23- 3,99 (m, 2H), 3,76 - 3,58 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 2,77 - 2,57 (m, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 1H), 1,87 - 1,56 (m, 2H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_3O_5$: 452,14; encontrado: 452,1.

Ejemplo 25

Preparación de los compuestos 25a y 25b

[0317]



Pasos 1 y 2

[0318] El diéster 21-E (3,80 g, 11,1 mmol) se agitó en THF (14 ml) y metanol (11 ml) hasta casi disolverse. Se añadió hidróxido de litio (6,97 ml, solución acuosa 2 M, 13,9 mmol) en porciones durante aproximadamente 2 h. Después de agitarse 1 hora adicional, la mezcla de reacción se trató con HCl 0,5 M (35 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se trató con salmuera y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir ácido bruto que se llevó a cabo en: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{18}NO_8$: 328,10; encontrado: 328,1.
Se añadió ácido bruto (0,500 g, 1,53 mmol) en metil-THF (6 ml) a una solución de isopropóxido de litio (preparado por tratamiento de isopropanol (0,351 ml) en metil-THF con n-BuLi (1,528 ml, 2,5 M en hexanos) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla se repartió entre HCl 0,5 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. se secaron sobre sulfato

de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener el éster isopropílico deseado 25-J:
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{22}NO_8$: 356,13; encontrado: 356,1.

Paso 3

[0319] El éster isopropílico 25-J (0,543 g, 1,53 mmol) y (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina (0,326 g, 1,83 mmol) se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con DIEA (0,546 mL, 3,06 mmol) y HATU (0,697 g, 1,834 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,5M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-60%: hexanos) para proporcionar la amida deseada 25-K: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculada para $C_{23}H_{26}ClF_2N_2O_7$: 515,14; encontrado: 515,2.

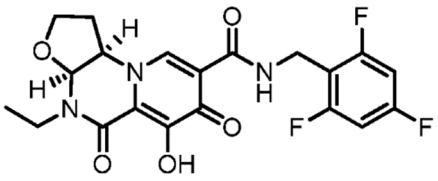
Pasos 4 y 5

[0320] Las etapas 4 y 5 se realizaron de manera similar a los pasos 2 y 3 para el Compuesto 23 usando etilamina en lugar de metilamina en el paso final, proporcionando una mezcla de enantiómeros que se separó mediante HPLC quiral en una columna ChiralPak Ad-H (EtOH) para proporcionar los enantiómeros individuales 25a y 25b.
Para 25a: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 10,40 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,26 - 5,14 (m, 1H), 4,68 - 4,48 (m, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,64 - 3,42 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}ClF_2N_3O_5$: 454,2; encontrado: 454,1.
Para 25b: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 10,40 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (td, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,20 (td, J = 9,8, 9,3, 5,7 Hz, 1H), 4,68 - 4,49 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,63- 3,44 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 4H).
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}ClF_2N_3O_5$: 454,2; encontrado: 454,1.

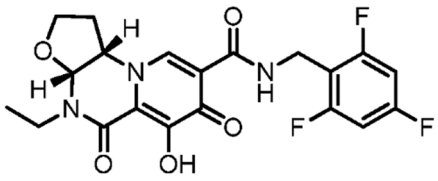
Ejemplo 26

Preparación de los compuestos 26a y 26b

[0321]



26a



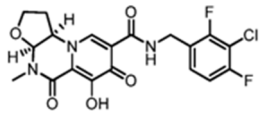
26b

[0322] Los compuestos 26a y 26b se prepararon de una manera similar al compuesto 23 usando etilamina en lugar de metilamina en el paso final, proporcionando una mezcla de enantiómeros que se separó por HPLC quiral en una columna ChiralPak Ad-H (EtOH) para proporcionar enantiómeros individuales 26a y 26b.
Para 26a: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 10,44 - 10,25 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,33 - 7,07 (m, 2H), 5,56 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,29 - 5,09 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 14,6, 5,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 14,2, 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 2H), 3,61 - 3,42 (m, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5$: 438,13; encontrado: 438,2,
Para 26b: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 10,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,56 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,19 (td, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 14,8, 6,0 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 14,6, 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 2H), 3,63- 3,42 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz), ^{3}H).
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5$: 438,13; encontrado: 438,2.

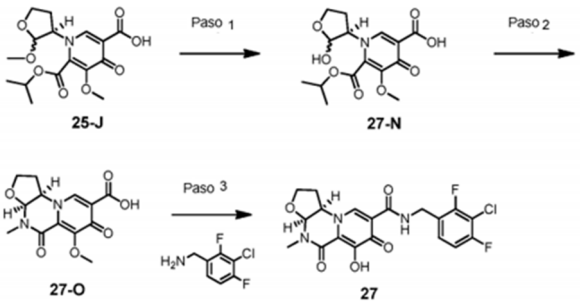
Ejemplo 27

Preparación del compuesto 27

[0323]



27



Paso 1

[0324] El éster isopropílico 25-J (0,232 g, 0,65 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1,8 ml) y ácido acético (0,2 ml) que contenía ácido metanosulfónico (0,013 ml) y agua (0,002 ml). La mezcla se tapó y se agitó a 75ºC. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió para proporcionar el lactol 27-N deseado y se llevó en crudo a el siguiente paso: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{20}NO_8$: 342,12; encontrado: 342,1.

Paso 2

[0325] La solución bruta de lactol 27-N (0,119 g, 0,35 mmol) del paso anterior (~ 1 ml) se trató con carbonato de potasio (0,097 g, 0,70 mmol) y metilamina (0,467 ml, solución 2 M en THF, 0,70 mmol), tapado y agitado a 50°C. Después de 50 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se trató con TFA (0,134 ml, 1,7 mmol). La mezcla se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía flash (5% de EtOH: diclorometano) para proporcionar ácido 27-O: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{15}N_2O_6$: 295,09; encontrado: 295,1.

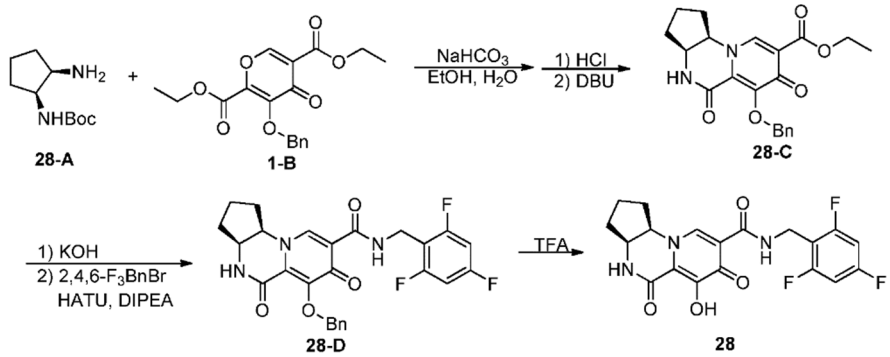
Paso 3

[0326] El ácido 27-O (0,044 g, 0,150 mmol) y (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina (0,053 g, 0,30 mmol) se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con DIEA (0,053 ml, 0,30 mmol) y HATU (0,068 g, 0,179 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante unos pocos minutos a temperatura ambiente y se almacenó a 10ºC. Después de 3 días, la amida bruta se trató con bromuro de magnesio (0,083 g, 0,45 mmol) y se agitó a 50ºC durante 10 min. Se añadió una porción adicional de acetonitrilo (1 ml) y bromuro de magnesio (0,041 mg) y la mezcla se agitó a 50ºC durante unos pocos minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y HCl 0,5M. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash sobre gel de sílice (0-10% de etanol: diclorometano) produjo el producto deseado 27 como una mezcla de enantiómeros: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{15}N_2O_6$: 440,08; encontrado: 440,2.

Ejemplo 28

Preparación del compuesto 28

[0327]



Paso 1

[0328] Una mezcla del compuesto 28-A (501 mg, 2,502 mmol), la pirona 1-B (865 mg, 2,498 mmol) y $NaHCO_3$ (424 mg, 5,047 mmol) en agua (5 mL) y etanol (5 mL). Se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,25 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de lavar los extractos con agua, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se secó al vacío durante 30 min, se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con 4N HCl en dioxano (6 ml) durante 1 h. La solución se concentró, se coevaporó con tolueno (x 1) y se secó al vacío durante 30 min. Una mezcla del residuo y DBU (1,5 ml, 10,03 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a un baño a 100ºC. Una vez que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió con diclorometano, la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) usando acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 28-C. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,41 (s, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,41 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 4,14 (m, 1H), 2,45 - 2,20 (m, 2H), 2,11 - 1,80 (m, 4H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}N_2O_5$: 383,16; encontrado: 383,24.

Paso 2

[0329] Una mezcla del reactivo 28-C (50 mg, 0,131 mmol) en THF (1 ml) y etanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente y se añadió 1 N KOH (0,26 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con éter (x 1). Después de que la fracción acuosa se acidificó con 1 N HCl (0,3-0,4 ml), el producto se extrajo con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron y se secaron al vacío para obtener el ácido bruto. Una mezcla del ácido bruto, 2,4,6-trifluorobencilamina (28 mg, 0,174 mmol) y HATU (76 mg, 0,200 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (0,2 ml, 1,148 mmol) fue añadido. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto 28-D. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,32 (dddd, J = 12,2, 7,0, 4,5, 2,3 Hz, 3H), 6,74 - 6,60 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,37 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,58 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,07 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,11 - 1,77 (m, 5H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ - 109,05 (s, IF), -111,85 (s, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_3O_4$: 498,16; encontrado: 498,10.

Paso 3

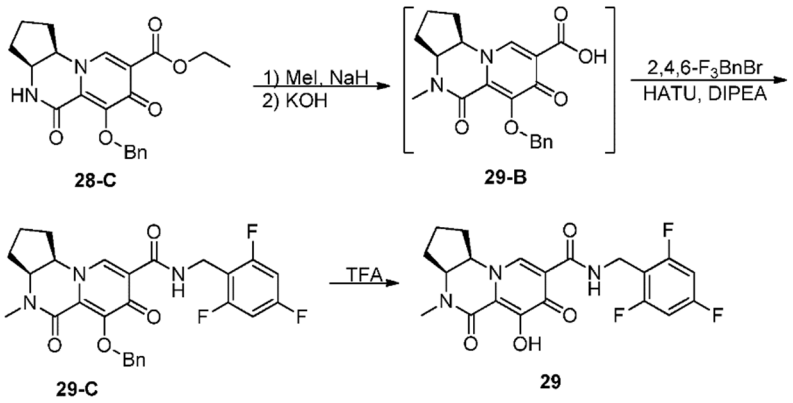
[0330] El compuesto 28-D (35 mg, 0,070 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la solución se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano. Después de lavar la solución con HCl 0,1 N (x 1), la fracción acuosa se extrajo con diclorometano (x 2). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron.

[0331] El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano-metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para dar el compuesto 28, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,35 (s, 1H), 10,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,74 - 6,52 (m, 2H), 4,70 (dd, J = 14,5, 5,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 14,5, 5,6 Hz, 1H), 4,52 (td, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 4,35 - 4,18 (m, 1H), 2,32 (dq, J = 11,8, 7,6, 6,3 Hz, 1H), 2,22 - 1,97 (m, 3H), 1,90 (dq, J = 17,2, 10,0, 8,1 Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ- 108,93 (ddd, J = 15,1, 8,6, 6,0 Hz, IF), -112,07 (t, J = 6,9 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_3O_4$: 408,12; encontrado: 408,12.

Ejemplo 29

Preparación del compuesto 29

[0332]



Paso 1

[0333] A una mezcla del compuesto 28-C (129 mg, 0,337 mmol) en THF (3 ml) se le añadió un 60% de NaH (30 mg, 0,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió MeI (0,03 ml, 0,482 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua (~ 3 ml) a la mezcla. Después de aproximadamente 15 minutos, se añadió 1 N KOH (0,5 ml) para completar la hidrólisis. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con éter (x 1). La fracción acuosa se acidificó con 1 N HCl (~ 1 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (x 3). Después de lavar los extractos con agua (x 1), los extractos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener los ácidos en bruto 29-B. Una mezcla del ácido bruto 29-B, la 2,4,6-trifluorobencilamina (75 mg, 0,465 mmol) y HATU (195 mg, 0,513 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA. Se añadió (0,55 ml, 3,158 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando acetato de etilo como eluyente para obtener 126 mg del compuesto 29-C parcialmente purificado. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{25}F_3N_3O_4$: 512,18; encontrado: 512,16.

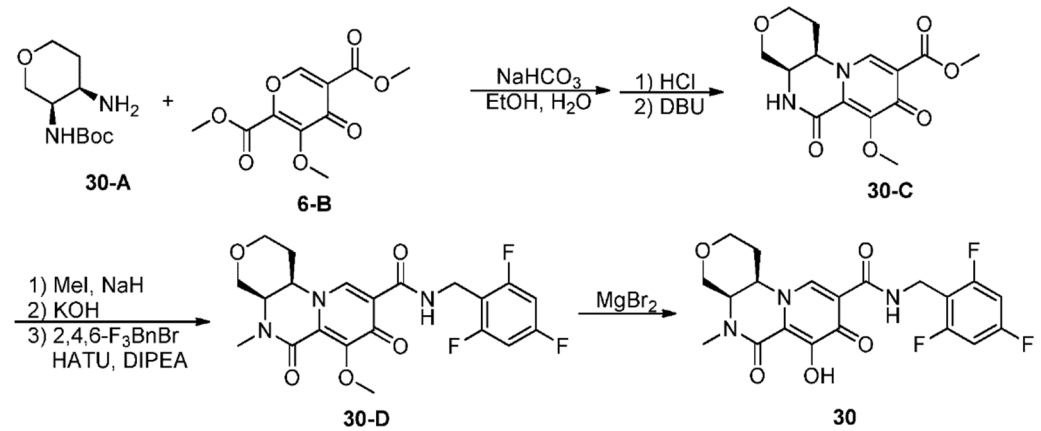
Paso 2

[0334] El compuesto parcialmente purificado 29-C (126 mg) se disolvió en TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la solución se concentró y el residuo se disolvió en DMF antes de filtrar (~ 2,8 ml). La solución se inyectó en HPLC preparativa. La fracción combinada del producto deseado se concentró para eliminar la mayor parte del acetonitrilo, y el producto se extrajo con diclorometano (x 2), los extractos se lavaron con agua (x 1), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto 29, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,79 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,78 - 6,45 (m, 2H), 4,69 (dd, J = 14,5, 5,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,50 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,31 (dq, J = 14,0, 7,3 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 7,3, 4,4 Hz, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-109,22 (p, J = 7,7 Hz, IF), -111,83 - -112,22 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_3O_4$: 422,13; encontrado: 422,19.

Ejemplo 30

Preparación del compuesto 30

[0335]



Paso 1

[0336] Una mezcla del compuesto 30-A (553 mg, 2,556 mmol), la pirona 6-B (619 mg, 2,556 mmol) y $NaHCO_3$ (435 mg, 5,178 mmol) en agua (5 mL) y etanol (5 ml). Se agitó mL a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y el residuo se mezcló con diclorometano (aproximadamente 40 ml) y se agitó vigorosamente antes de secar ($MgSO_4$). La solución seca se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con 4N HCl en dioxano (6 ml). Después de 40 minutos, la mezcla se concentró y se secó al vacío durante la noche. Una mezcla del residuo y DBU (1,9 ml, 12,71 mmol) en tolueno (19 ml) se agitó a 100ºC. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en diclorometano y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto impuro 30-C. El compuesto impuro 30-C se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto 30-C en una mezcla 1:1 con ácido trifluoroacético. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroforma-d) δ 9,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,51 (dt, J = 12,2, 4,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 12,3, 2,2 Hz, 1H), 2,24 (qd, J = 12,6, 4,8 Hz, 1H), 1,94 (dd, J = 13,1,4,9 Hz, 1H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{17}N_2O_6$: 309,11; encontrado: 309,17.

Paso 2

[0337] A una mezcla del compuesto 30-C, se añadió THF (3 ml) a temperatura ambiente, a TFA (85 mg, 0,201 mmol) y NaH al 60% (40 mg, 1 mmol). Después de 5 min, se añadió MeI (0,04 ml, 0,643 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 minutos, se añadió DMF (1 ml). Después de agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se añadió 1 N HCl (~ 1,5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se concentró a casi sequedad para obtener el ácido bruto.

[0338] Una mezcla del ácido bruto, 2,4,6-trifluorobencilamina (96 mg, 0,596 mmol) y HATU (204 mg, 0,537 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (0,5 ml), 2,871 mmol) fue agregado. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando acetato de etilo-metanol al 20% en acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto 30-D ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 6,81 - 6,54 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 13,4, 1,9 Hz, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,23 (qd, J = 10,8, 4,5 Hz, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ-108,92 (s, IF), -112,01 (s, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{21}F_3N_3O_5$: 452,14; encontrado: 452,11.

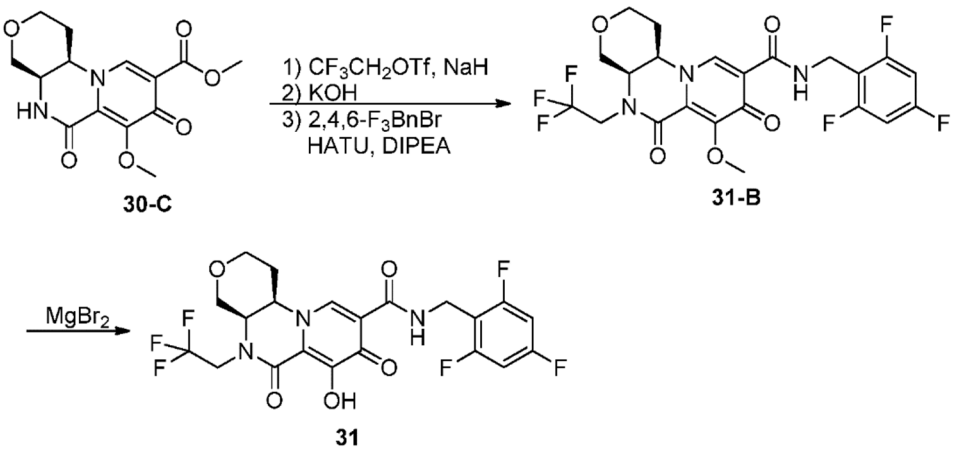
Paso 3

[0339] A una solución de compuesto 30-D (48 mg, 0,106 mmol) en MeCN (3 ml) se le añadió $MgBr_2$ (60 mg, 0,326 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50ºC. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (aproximadamente 1 ml) para hacer que la mezcla fuera una solución y se diluyó con agua antes de extraer el producto con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano y metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto 30, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 6,81 - 6,54 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H)), 4,02 (s, 3H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 13,4, 1,9 Hz, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,23 (qd, J = 10,8, 4,5 Hz, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ-108,92 (s, IF), -112,01 (s, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_3O_5$: 438,13; encontrado: 438,29.

Ejemplo 31

Preparación del compuesto 31

[0340]



30-C

31-B

31

Paso 1

[0341] A una mezcla del compuesto 30-C (97 mg, 0,230 mmol) y 60% de NaH (46 mg, 1,15 mmol) se añadió THF (2 ml) y DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió CF_3CH_2OTf (0,1 ml, 0,694 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 min, se añadió DMF adicional (1 ml). Después de 2 h, se añadió agua (~ 2 ml) a la mezcla de reacción y después de aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se agitó en un baño de hielo mientras se añadía 1 N KOH (0,5 ml). Después de aproximadamente 30 minutos, la mezcla resultante se acidificó con 1 N HCl (2 ml) y se concentró hasta casi sequedad para obtener el ácido bruto.
Una mezcla del ácido bruto, 2,4,6-trifluorobencilamina (96 mg, 0,596 mmol) y HATU (272 mg, 0,715 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (0,5 ml, 2,871 mmol). fue añadido. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 12 g) usando acetato de etilo -20% de metanol en acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto 31-B, que contenía 10 ~ 15% de impurezas. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,30 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,16 (dq, J = 18,5, 9,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,50 (m, 2H), 4,43 (dt, J = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,79 (dq, J = 16,3, 8,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,9, 2,6 Hz, 1H), 2,23- 2,07 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 12,4, 4,0 Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ-69,91 (t, J = 8,8 Hz, 3F), -71,39, -73,29, -108,51 (s, IF), -112,21 (t, J = 7,0 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{20}F_6N_3O_5$: 520,13; encontrado: 520,22.

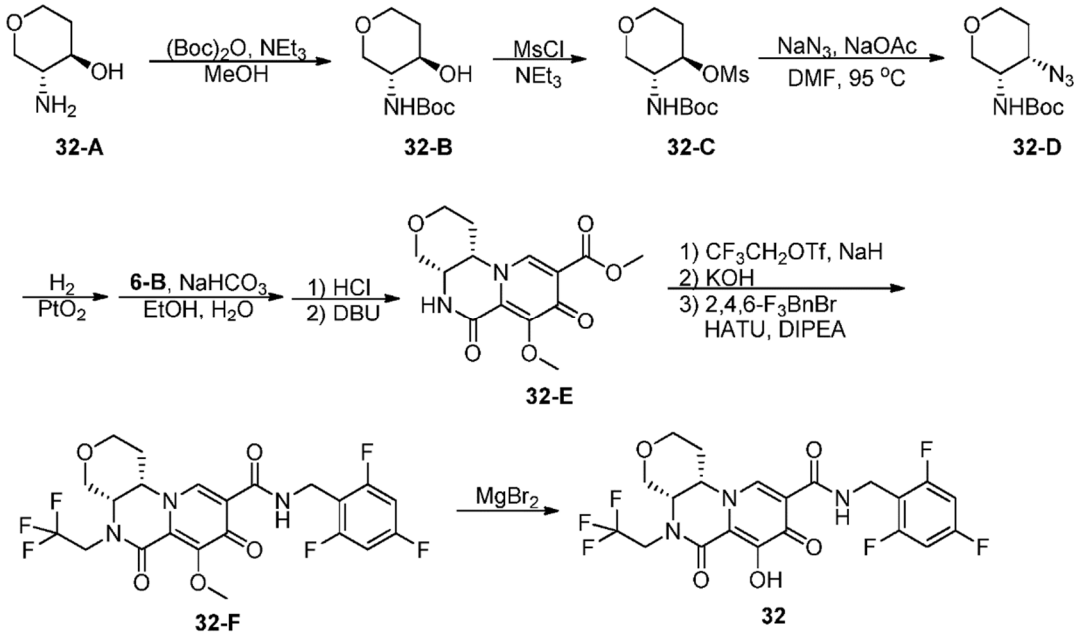
Paso 2

[0342] A una solución del reactivo 31-B (32 mg, 0,062 mmol) en MeCN (3 ml) se le añadió $MgBr_2$ (34 mg, 0,185 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer de la mezcla una solución (~ 1 ml). La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes el producto se extrajo con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para obtener el compuesto 31 en una mezcla 1:1 con CF_3COOH. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,09 (dq, J = 18,3, 9,2 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 14,5, 5,2 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,06 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,80 (dq, J = 17,1, 9,1, 8,6 Hz, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,94 (d, J = 13,9 Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ-69,07 (t, J = 8,6 Hz, 3F), -76,38 (s, 3F), -108,45 (m, IF), -112,06 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{18}F_6N_3O_5$: 506,12; encontrado: 506,33.

Ejemplo 32

Preparación del compuesto 32

[0343]



Paso 1

[0344] Se agitó una solución de compuesto 32-A (2010 mg, 17,160 mmol) y $BoCl_2O$ (4128 mg, 18,910 mmol) en metanol (40 ml) a 0°C mientras se añadía NEt_3 (2,9 ml, 20,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 2 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo antes de lavar con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 32-B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,67 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 11,3, 4,2 Hz, 1H), 3,91 (dt, J = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 7,1, 6,6 Hz, 1H), 3,47 (br, 1H), 3,44 (ddd, J = 12,0, 9,4, 3,1 Hz, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 2,01 (dtd, J = 13,7, 4,7, 3,1 Hz, 1H), 1,64 (dtd, J = 13,4, 9,1,4,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H-C_4H_8]^+$ calculado para $C_6H_{12}NO_4$: 162,08; encontrado: 161,93.

Paso 2

[0345] Una solución de compuesto 32-B (2493 mg, 11,47 mmol) y trietilamina (1,95 mL, 13,99 mmol) en diclorometano (40 mL) se agitó a 0°C como cloruro de mesilo (1 mL, 12,92 mmol) Se añadió gota a gota. Después de 20 min a 0ºC, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el compuesto 32-C Después de secarse al vacío. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,96 (s, 1H), 4,74 (td, J = 6,7, 4,0 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 11,9, 3,6 Hz, 1H), 3,86 (ddd, J = 11,5, 7,7, 3,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,60 (ddd, J = 11,4, 6,6, 3,9 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,9, 5,9 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,19 (ddd, J = 12,2, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H-C_4H_8]^+$ calculado para $C_7H_{14}NO_6S$: 240,05; encontrado: 239,73.

Paso 3

[0346] Se agitó una mezcla de compuesto 32-C (3389 mg, 11,47 mmol), acetato de sodio (1890 mg, 23,04 mmol) y azida de sodio (1496 mg, 23,01 mmol) en DMF (20 ml) a un baño de 95°C durante 6,5 h. La mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de lavar los extractos con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 32-D. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,82 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,74 m, 1H), 3,62 (dt, J = 9,6, 4,9 Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 11,4, 7,5 Hz, 1H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Paso 4

[0347] Una mezcla de compuesto 32-D (2,066 g, 8,528 mmol) y PtO_2 (201 mg, 0,885 mmol) en etanol (30 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2, Después de 2,5 h, la mezcla se filtró a través de celite. Después, la almohadilla de celite se lavó con etanol (~ 10 ml), el filtrado y el lavado se concentraron para obtener la amina bruta.

[0348] La mezcla de la amina bruta, el compuesto 6-B (2,070 mg, 8,547 mmol), y bicarbonato de sodio (1432 mg,

17,05 mmol) en agua (~ 15 ml) y etanol (~ 20 ml) se agitó a la habitación temperatura. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y el residuo se disolvió en diclorometano (~ 100 ml). Después de que la mezcla resultante se secó ($MgSO_4$) y se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano (8 ml) y se trató con 4N HCl en dioxano (24 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2,5 h, la mezcla se concentró y se secó al vacío.

[0349] El residuo y el DBU (6,4 ml, 42,64 mmol) se disolvieron en MeOH (50 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la dilución con tolueno (~ 20 ml), la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) utilizando acetato de etilo - MeOH al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 32-E. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,43- 4,29 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 13,1, 1,6 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 12,4, 2,2 Hz, 1H), 2,26 (qd, J = 12,7, 4,9 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 13,3, 4,8 Hz, 1H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{17}N_2O_6$: 309,11; encontrado: 309,06.

Paso 5

[0350] A una mezcla del compuesto 32-E (251 mg, 814 mmol) y 60% de NaH (132 mg, 3,300 mmol) se añadió THF (4 ml) y DMF (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió CF_3CH_2OTf (0,35 ml, 2,429 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante -30 min, la mezcla de reacción se agitó a 0ºC mientras se añadía 1 N KOH (2 ml). Después de 10 minutos, la mezcla resultante se acidificó con HCl concentrado (~ 0,45 ml) y se concentró hasta casi sequedad para obtener el ácido bruto.

[0351] Una mezcla de ácido bruto, 2,4,6-trifluorobencilamina (153 mg, 0,950 mmol) y HATU (626 mg, 1,647 mmol) en diclorometano (7 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (1 ml), 5,741 mmol) fue agregado. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1), $NaHCO_3$ saturado (x 2), agua (x 1) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando hexano - acetato de etilo - MeOH al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 32-F. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,29 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,77 - 6,50 (m, 2H), 5,15 (dq, J = 18,4, 9,5 Hz, 1H), 4,72 - 4,56 (m, 2H), 4,33 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (dq, J = 16,3, 8,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 2,28 - 2,09 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -69,87 (t, J = 8,8 Hz, 3F), -108,85 (p, J = 7,5 Hz, IF), -112,05 (t, J = 6,9 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{20}F_6N_3O_5$: 520,13; encontrado: 520,34.

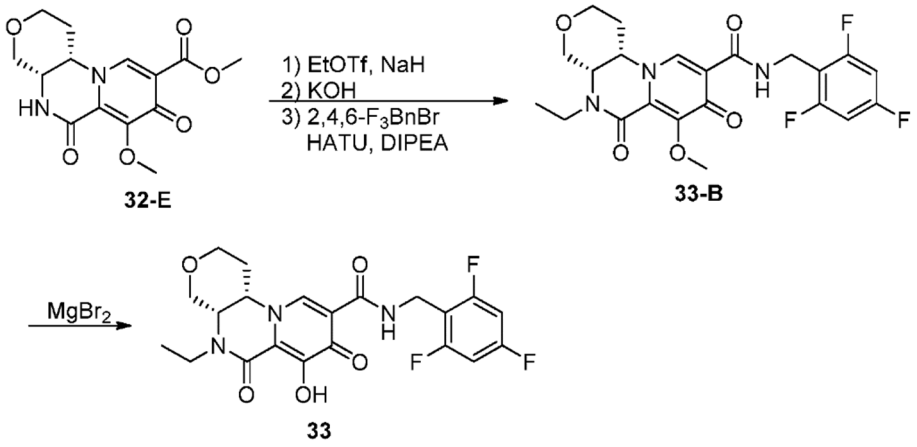
Paso 6

[0352] A una solución del compuesto 32-F (139 mg, 0,268 mmol) en MeCN (3 ml) se le añadió $MgBr_2$ (129 mg, 0,701 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50ºC en un baño a 30ºC. min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~ 1 ml) para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) usando diclorometano - MeOH al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto 32, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,84 (s, 1H), 10,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,83- 6,49 (m, 2H), 5,08 (dq, J = 15,6, 9,2 Hz, 1H), 4,76 - 4,54 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,39 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,80 (dt, J = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 2,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 13,0 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-69,10 (t, J = 8,5 Hz, 3F), -108,95 (s, IF), -111,36 - - 112,46 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{18}F_6N_3O_5$: 506,12; encontrado: 506,31.

Ejemplo 33

Preparación del compuesto 33

[0353]



32-E 33-B 33

Paso 1

[0354] A una mezcla de compuesto 32-E (132 mg, 428 mmol) y 60% de NaH (75 mg, 1,875 mmol) se añadió THF (2 ml) y DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió EtOTf (0,17 ml, 1,311 mmol). Después de 1 h, se añadieron 60% de NaH (35 mg, 0,875 mmol) y EtOTf (0,08 ml, 0,617 mmol) adicionales. Después de 30 minutos, se añadió agua (0,5 ml) a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el residuo residual se coevaporó con tolueno (x 1) para obtener el ácido bruto.

[0355] Una mezcla de ácido bruto, 2,4,6-trifluorobencilamina (833 mg, 0,515 mmol) y HATU (327 mg, 0,860 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (0,55 ml). Se agregaron 3,158 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para eliminar MeCN. La mezcla acuosa restante se neutralizó con bicarbonato de sodio, se diluyó con salmuera y el producto se extrajo con diclorometano (x 3). Después de lavar los extractos con agua (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el compuesto 33-B.

[0356] ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,51 - 10,17 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,74 - 4,54 (m, 2H), 4,33 (dt, J = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 4,11 (dt, J = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 3,84 (dq, J = 8,2, 5,0, 3,8 Hz, 2H), 3,67 (dtd, J = 11,9, 8,9, 7,7, 4,1 Hz, 2H), 3,37 (dq, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 2,37 (dtd, J = 13,3, 9,0, 4,0 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F 19F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-108,99 (p, J = 7,5 Hz, IF), -111,82 - -112,20 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}F_3N_3O_5$: 466,16; encontrado: 466,24.

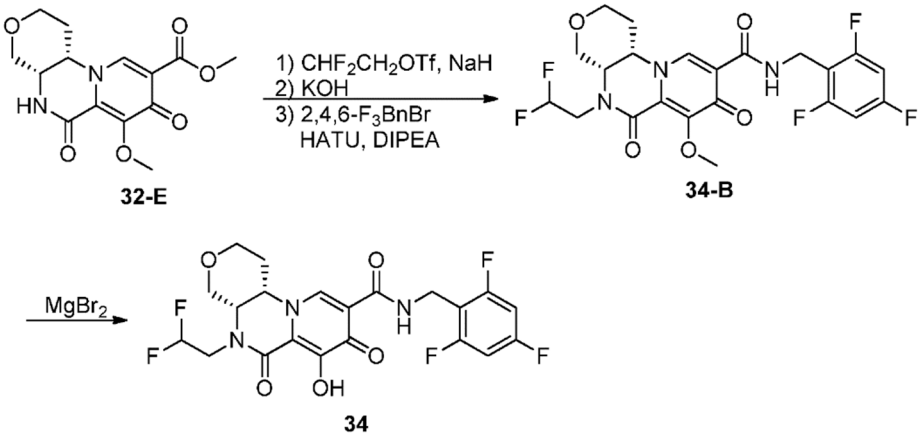
Paso 2

[0357] A una solución del compuesto 33-B (32 mg, 0,062 mmol) en MeCN (3 ml) se le añadió $MgBr_2$ (34 mg, 0,185 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a un baño a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~ 1 ml) para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para obtener el compuesto 33 en una mezcla 1:1 con CF_3COOH. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz, 2H), 4,76 - 4,57 (m, 2H), 4,43 (dt, J = 10,7, 4,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,15 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,42 (dq, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 2,40 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -76,38 (s, 3F), - 108,50 (ddd, J = 15,2, 8,8, 6,5 Hz, IF), -112,04 (t, J = 7,1 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{21}F_3N_3O_5$: 452,14; encontrado: 452,43.

Ejemplo 34

Preparación del compuesto 34

[0358]



32-E **34-B** **34**

Paso 1

[0359] A una mezcla de compuesto 32-E (162 mg, 0,525 mmol) y 60% de NaH (90 mg, 2,25 mmol) se añadió DMF (4 ml) a 0ºC. Después de 20 min, se agregó CHF_2CH_2OTf (~ 0,22 mL, 360 mg, 1,681 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante ~15 min, la mezcla de reacción se agitó a 0ºC y se añadió 1 N KOH (1 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se acidificó con HCl concentrado (0,35 ml) y se concentró casi hasta sequedad para obtener el ácido bruto. Una mezcla del ácido bruto, 2,4,6-trifluorobencilamina (95 mg, 0,590 mmol) y HATU (400 mg, 1,052 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (0,65 ml, 3,732 mmol) fue añadido. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1, + algo de salmuera), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando hexano - acetato de etilo - MeOH al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 34-B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,73 - 6,56 (m, 2H), 6,03 (dddd, J = 57,1, 54,5, 6,4, 2,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,50 (m, 3H), 4,42 - 4,23 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,65 (ddt, J = 21,7, 14,4, 4,9 Hz, 3H), 2,31 - 2,15 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 14,0, 3,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-108,79 (dq, J = 14,7, 7,2, 6,5 Hz, IF), -112,08 (t, J = 7,0 Hz, 2F), -120,33 (ddt, J = 291,1, 54,4, 8,1 Hz, IF), -123,23 (dddd, J = 290,8, 57,2, 26,6, 13,6 Hz, IF). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}F_5N_3O_5$: 502,14; encontrado: 502,19.

Paso 2

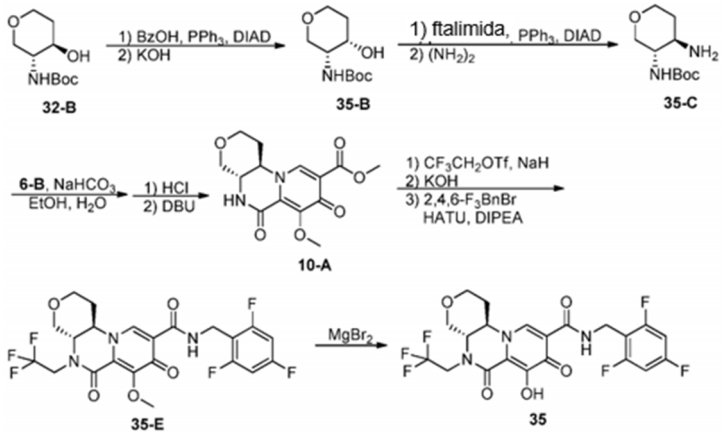
[0360] A una solución del compuesto 34-B (86 mg, 0,172 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió $MgBr_2$ (84 mg, 0,456 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a un baño a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0ºC y se añadió 1 N HCl para hacer que la mezcla fuera una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano - MeOH al 20% en diclorometano y las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron para obtener el compuesto 34, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,02 (s, 1H), 10,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,78 - 6,49 (m, 2H), 6,07 (dddd, J = 56,8, 54,3, 6,3, 2,2 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 14,5, 5,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 14,5, 5,6 Hz, 1H), 4,52 (ddd, J = 15,3, 9,9, 2,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 2H), 4,02 (dt, J = 12,0, 3,7 Hz, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 3H), 2,21 (tq, J = 11,0, 4,7 Hz, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -108,99 (ddd, J = 15,0, 8,9, 6,4 Hz, IF), -112,11 (t, J = 7,0 Hz, 2F), -119,30 - -120,56 (ddt, J = 293,0, 52,7, 9,4 Hz, IF), -122,96 (dddd, J = 293,0, 57,3, 25,9, 13,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z):

$[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{19}F_5N_3O_5$: 488,12; encontrado: 488,34.

Ejemplo 35

Preparación del compuesto 35

[0361]



Paso 1

[0362] Una mezcla de compuesto 32-B (2086 mg, 9,601 mmol), ácido benzoico (2006 mg, 16,43 mmol) y trifenilfosfina (5560 mg, 21,2 mmol) en THF (40 ml) se agitó en un baño a 0° C como DIAD (4,35 ml, 22,09 mmol) se añadió. Después de 5 min a 0ºC, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La solución se concentró y el jarabe residual se purificó parcialmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) utilizando acetato de etilo - hexanos como eluyentes para obtener una fracción principal (5,324 g).

[0363] La fracción principal se disolvió en THF (20 ml) y MeOH (20 ml) y se agitó a 0ºC cuando se añadió 1 N KOH (10 ml). Después de 1, 25 h de agitación a 0ºC, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró a ~ 1/2 volumen y se diluyó con agua (a ~ 100 ml) antes de la extracción con diclorometano (2 x ~ 100 ml). Después de lavar los extractos con agua (x 1), las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 35-B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,12 (s, 1H), 3,96 (dt, J = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 3,84 (dt, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 11,8, 8,3, 3,6 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 1H), 1,72 (dtd, J = 13,7, 8,4, 4,1 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H-C_4H_8]^+$ calculado para $C_6H_{12}NO_4$: 162,08; encontrado: 161,90

Paso 2

[0364] Una mezcla del compuesto 35-B (1824 mg, 8,395 mmol), ftalimida (2017 mg, 13,71 mmol) y PPh_3 (4872 mg, 18,58 mmol) en THF (50 ml) se agitó en un baño a 0°C cuando se añadió gota a gota DIAD (3,75 ml, 19,05 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a jarabe, se disolvió en éter (~ 200 ml) y el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) utilizando hexanos-acetato de etilo como eluyentes para obtener un producto de ftalimida impura. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H-C_4H_8]^+$ calculado para $C_{14}H_{15}N_2O_5$: 291,10; encontrado: 291,08

[0365] A una solución de producto de ftalimida impura (3,309 g) en etanol (50 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (1,65 ml, 33,92 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a 70ºC en un baño durante 3 h. La mezcla se diluyó con éter, se agitó a temperatura ambiente y se filtró el material insoluble. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua con aproximadamente 1 N HCl y se lavó con acetato de etilo (x 1). La fracción acuosa se neutralizó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con diclorometano (x 3) y se desechó. La fracción acuosa se saturó con NaCl y se extrajo de nuevo con diclorometano (x 6), se combinó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el compuesto 35-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H-C_4H_8]^+$ calculado para $C_6H_{13}N_2O_3$: 161,09; encontrado: 161,00.

Paso 3

[0366] La mezcla del compuesto 6-B (810 mg, 3,345 mmol), el compuesto 35-C (724 mg, 3,348 mmol) y $NaHCO_3$ (566 mg, 6,738 mmol) en agua (6 ml) y EtOH (8 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml). La mezcla resultante se secó ($MgSO_4$) y se concentró.

[0367] El residuo concentrado se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con 4N HCl en dioxano (10 ml). Después

de 2 h, la mezcla se concentró y se secó al vacío.

[0368] El residuo concentrado y DBU (2,5 ml, 42,64 mmol) se disolvieron en MeOH (20 ml) y se agitaron a 50ºC en un baño. Después de 15 minutos, la solución se concentró y el residuo se trituró con diclorometano (20 ml) mediante la calefacción. La mezcla se filtró y se recogió el compuesto insoluble 10-A. El filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) utilizando acetato de etilo - MeOH al 20% en acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto 10-A. Se combinaron dos cultivos del compuesto 10-A y se trituraron con metanol (25 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego a 0°C durante 30 minutos antes de la filtración. Los sólidos se lavaron con metanol y se secaron al vacío durante la noche para obtener el compuesto 10-A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,23 (s, 1H), 6,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,10 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,36 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 11,5, 5,2 Hz, 1H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{17}N_2O_6$: 309,11; encontrado: 309,06

Paso 4

[0369] A una mezcla de compuesto 10-A (133 mg, 0,431 mmol) y 60% de NaH (92 mg, 2,300 mmol) se añadió DMF (3 ml) a 0°C. Después de 15 min, se añadió CF_3CH_2OTf (0,25 ml, 1,735 mmol). Después de agitarse 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N KOH (0,9 ml). Después de 30 minutos, la mezcla resultante se acidificó con HCl concentrado (0,35 ml) y la mezcla se concentró hasta casi sequedad.

[0370] Una mezcla del residuo anterior, 2,4,6-trifluorobencilamina (182 mg, 0,509 mmol) y HATU (343 mg, 0,902 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (0,55 ml). Se agregaron 3,158 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con $NaHCO_3$ saturado y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (x 3), se combinó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el compuesto 35-E. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,66 - 8,42 (m, 1H), 6,78 - 6,53 (m, 2H), 4,85 (dq, J = 17,8, 9,1) Hz, 1H), 4,64 (qd, J = 14,5, 5,4 Hz, 2H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,06 (td, J = 11,0, 4,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,77 (td, J = 10,3, 4,6 Hz, 1H), 3,63-3,45 (m, 2H), 3,38 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,06 (qd, J = 12,3, 5,3 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-69,94 (t, J = 8,6 Hz, 3F), -109,00 (t, J = 8,2 Hz, IF), -111,70 - -112,47 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{20}F_6N_3O_5$: 520,13; encontrado: 520,18

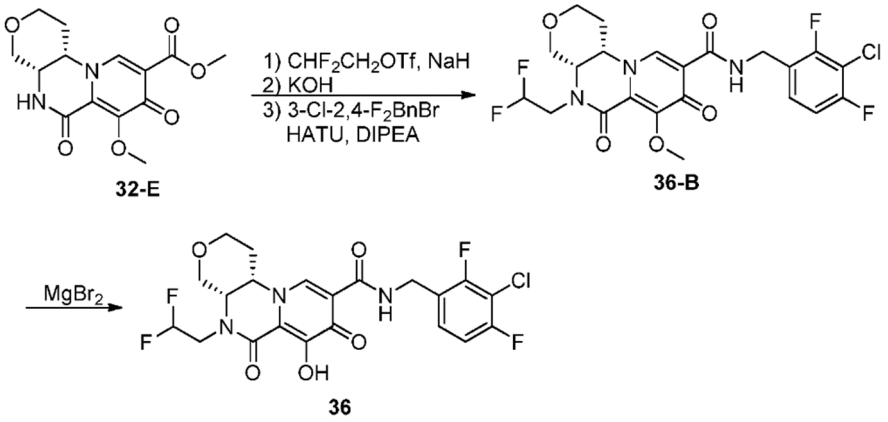
Paso 5

[0371] A una solución del compuesto 35-E (42 mg, 0,081 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió $MgBr_2$ (42 mg, 0,228 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50ºC en un baño. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~ 0,6 ml) para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano - MeOH al 20% en diclorometano para obtener el compuesto 35. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,32 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,77 - 6,49 (m, 2H), 4,72 - 4,55 (m, 3H), 4,48 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,14 (td, J = 11,5, 11,0, 4,1 Hz, 1H), 3,83 (td, J = 10,3, 4,3 Hz, 1H), 3,72 (dq, J = 16,8, 8,9, 8,5 Hz, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,43 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,09 (qd, J = 12,8, 12,4, 5,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-69,17 (t, J = 8,4 Hz, 3F), -108,90 (h, J = 7,9, 6,9 Hz, IF), -111,77 - -112,55 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{18}F_6N_3O_5$: 506,12; encontrado: 506,25

Ejemplo 36

Preparación del compuesto 36

[0372]



32-E

36-B

36

Paso 1

[0373] A una mezcla de compuesto 32-E (148 mg, 0,480 mmol) y 60% de NaH (77 mg, 1,92 mmol) se añadió DMF (3 ml) a 0ºC. Después de 20 min, se añadió CHF_2CH_2OTf (360 mg, 1,681 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante -30 min, la mezcla de reacción se agitó a 0ºC y se añadió 1 N KOH (0,5 ml) a la mezcla. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se acidificó con HCl concentrado (0,35 ml) y se concentró hasta casi sequedad.

[0374] Una mezcla del residuo anterior, 3-cloro-2,4-difluorobencilamina (103 mg, 0,580 mmol) y HATU (385 mg, 1,013 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (Se añadieron 0,7 ml, 4,019 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), agua (x 1, + algo de salmuera), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando hexano - acetato de etilo - MeOH al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 36-B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,42 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,04 (dddd, J = 57,1, 54,4, 6,4, 2,2 Hz, 1H), 4,78 - 4,50 (m, 3H), 4,43 - 4,20 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,65 (dddd, J = 15,1, 13,8, 7,3, 4,4 Hz, 3H), 2,35 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 1,93 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ-114,75 (q, J = 5,3, 3,8 Hz, 1F), -117,28 (d, J = 7,7 Hz, IF), -120,31 (ddt, J = 291,4, 54,6, 8,1 Hz, IF), -123,21 (dddd, J = 290,8, 57,4, 26,5, 13,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}ClF4N_3O_5$: 518,11; encontrado: 518,30

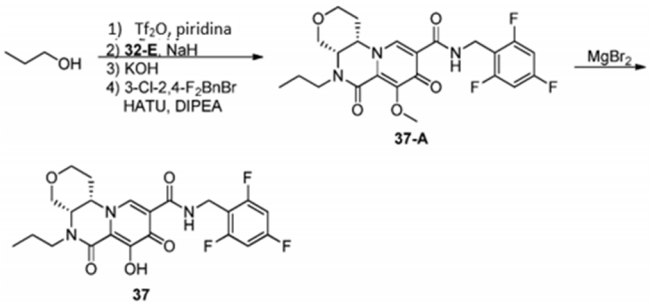
Paso 2

[0375] A una solución del compuesto 36-B (85 mg, 0,164 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió $MgBr_2$ (83 mg, 0,451 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a un baño a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~ 1 ml) para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para obtener el compuesto 36. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 11 - 9 (br, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,42 - 7,15 (m, 1H), 6,94 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,30 - 5,82 (m, 1H), 4,77 - 4,41 (m, 6H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,3, 4,3 Hz, 1H), 3,70 (td, J = 12,5, 6,0 Hz, 3H), 2,31 - 2,08 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,41 (s, 3F), -114,13 (d, J = 7,7 Hz, IF), -117,04 (s, IF), -119,86 (ddt, J = 293,4, 54,4, 8,6 Hz, IF), -122,96 (dddd, J = 293,0, 56,7, 24,7, 14,3 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{19}ClF4N_3O_5$: 504,09; encontrado: 504,30

Ejemplo 37

Preparación del compuesto 37

[0376]



Paso 1

[0377] Se agitó una solución de n-PrOH (0,667 ml, 8,964 mmol) y piridina (0,72 ml, 8,918 mmol) en diclorometano (12 ml) a un baño de -40°C como anhídrido tríflico (1,5 ml, 8,918 mmol). añadido gota a gota. La temperatura del baño se calentó a 0ºC durante 30 min. Después de eso, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0ºC y la mezcla se diluyó con pentano anhidro (12 ml). Después de 20 minutos, la mezcla se vertió a través de una almohadilla de celita. El filtrado se almacenó en el congelador hasta su uso. (Suponiendo un rendimiento del 100%, la concentración de la solución fue 0,3716 mM). A una mezcla del compuesto 32-E (103 mg, 0,334 mmol) y 60% NaH (58 mg, 1,45 mmol) se añadió DMF (2 ml) a 0ºC. Después de 15 minutos, se añadió la solución anterior de n-PrOTf (2,7 ml, ~ 1,003 mmol). Después de agitarse a 0ºC durante 30 min, se añadió 1 N KOH (0,5 ml) a la mezcla. Después de 1 h, la mezcla de reacción se acidificó con HCl concentrado (0,35 ml) y se concentró hasta casi sequedad.

[0378] Una mezcla del residuo anterior, 2,4,6-trifluorobencilamina (64 mg, 0,397 mmol) y HATU (280 mg, 0,736 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (0,6 ml). Se añadió 3,445 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con $NaHCO_3$ saturado (~ 2 ml), se diluyeron con salmuera (20 ml) y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (x 3), se combinó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el compuesto 37-A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 6,78 - 6,54 (m, 2H), 4,77 - 4,51 (m, 2H), 4,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 5H), 3,84 (s, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 3,22 (ddd, J = 14,5, 9,5, 5,5 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 1,75 - 1,51 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-108,95 (s, IF), -111,96 (d, J = 10,7 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_3O_5$: 480,17; encontrado: 480,45

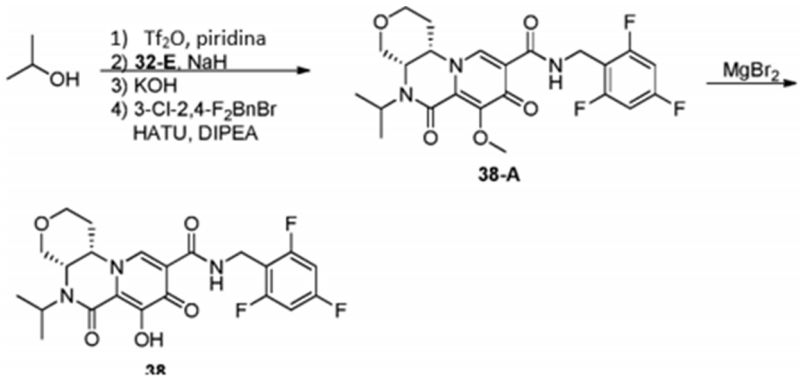
Paso 2

[0379] A una solución del compuesto 37-A (26 mg, 0,054 mmol) en MeCN (2 ml) se le añadió $MgBr_2$ (28 mg, 0,152 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a un baño a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~ 1 ml) para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para obtener el compuesto 37. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,52 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,79 - 4,65 (m, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 15,5, 8,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,80 - 3,55 (m, 2H), 3,36 - 3,19 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,94 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,66 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,43 (s, 3F), -108,54 (p, J = 7,2 Hz, IF), -111,64 - -112,56 (m, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}F_3N_3O_5$: 466,16; encontrado: 466,19

Ejemplo 38

Preparación del compuesto 38

[0380]



Paso 1

[0381] Se agitó una solución de i-PrOH (0,685 ml, 8,948 mmol) y piridina (0,72 ml, 8,929 mmol) en diclorometano (12 ml) a -40°C mientras se añadía anhídrido tríflico (1,5 ml, 8,918 mmol) gota a gota. La temperatura del baño se calentó a 0ºC durante 30 min. Después de eso, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0ºC y la mezcla se diluyó con pentano anhidro (12 ml). Después de 20 minutos, la mezcla se vertió a través de una almohadilla de celita. El filtrado se almacenó en el congelador hasta su uso. (Suponiendo un rendimiento del 100%, la concentración de la solución fue de 0,3716 mM).

[0382] A una mezcla del compuesto 32-E (101 mg, 0,328 mmol) y 60% de NaH (58 mg, 1,45 mmol) se añadió DMF (2 ml). a 0°C. Después de 10 minutos, se añadió la solución anterior de i-PrOTf (2,7 ml, ~ 1,003 mmol). Después de agitarse a 0ºC durante 1,75 h, se añadió 1 N KOH (0,5 ml) a la mezcla. Después de 1,25 h, la mezcla de reacción se acidificó con HCl concentrado (0,35 ml) y se concentró hasta casi sequedad.

[0383] Una mezcla del residuo anterior, 2,4,6-trifluorobencilamina (64 mg, 0,397 mmol) y HATU (280 mg, 0,736 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en forma de DIPEA (0,6 ml, 3,445 mmol) se añadió. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto 38-A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 6,80 - 6,56 (m, 2H), 4,94 - 4,80 (m, 1H), 4,79 - 4,69 (m, 1H)), 4,62 (dd, J = 15,0, 4,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,92 - 3,65 (m, 3H), 3,26 (td, J = 11,5, 10,9, 6,0 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,37 (t, J = 14,1 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,30 (s, 3F), -108,39 (ddd, J = 15,1, 8,6, 6,1 Hz, IF), -112,00 (t, J = 6,9 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_3O_5$: 480,17; encontrado: 480,23

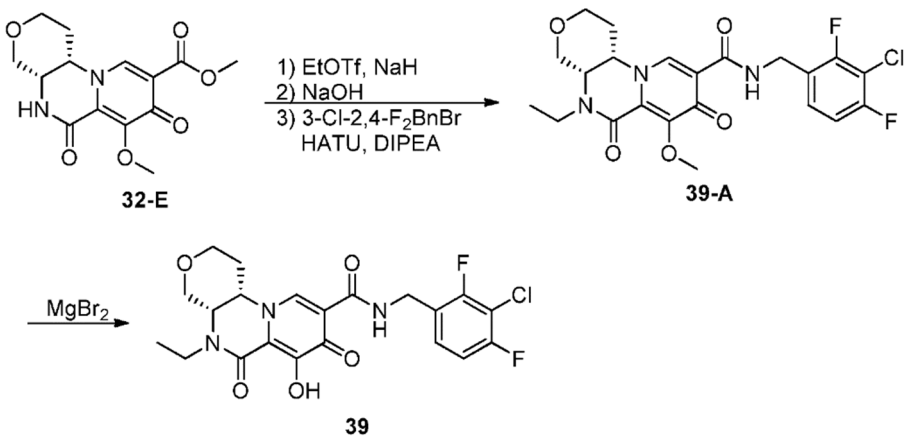
Paso 2

[0384] A una solución del compuesto 38-A (3 mg ~ 0,006 mmol) en MeCN (1 ml) se le añadió $MgBr_2$ (5 mg, 0,027 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a un baño a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~ 0,1 ml) para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua (0,3 ml) y DMF (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa y la fracción que contenía el producto se liofilizó para obtener el compuesto 38. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,57 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,80 - 6,54 (m, 2H), 4,79 - 4,56 (m, 3H), 4,48 (s, 1H), 3,87 (q, J) = 8,6, 7,0 Hz, 3H), 3,49 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,44 - 3,31 (m, 1H), 2,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,34 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,38 (s, 3F), -108,68 (d, J = 10,1 Hz, IF), -112,01 (s, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}F_3N_3O_5$: 466,16; encontrado: 466,21

Ejemplo 39

Preparación del compuesto 39

[0385]



32-E **39-A** **39**

Paso 1

[0386] A una mezcla de compuesto 32-E (120 mg, 0,389 mmol) y 60% de NaH (69 mg, 1,725 mmol) se añadió DMF (2 ml) a 0°C. Después de 5 min, se añadió EtOTf (0,17 ml, 1,311 mmol). Después de 20 min, se añadió $NaOH_2$ N (0,8 ml) a la mezcla. Después de 20 min, la mezcla de reacción se acidificó con HCl_2 N (~ 2 ml) y la mezcla de reacción acidificada se concentró hasta casi sequedad.

[0387] Una mezcla del residuo anterior, 3-cloro-2,4-difluorobencilamina (79 mg, 0,445 mmol) y HATU (315 mg, 0,829 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (Se añadieron 0,7 ml, 4,019 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando hexano - acetato de etilo - MeOH al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto impuro 39-A. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}ClF_2N_3O_5$: 482,13; encontrado: 482,41

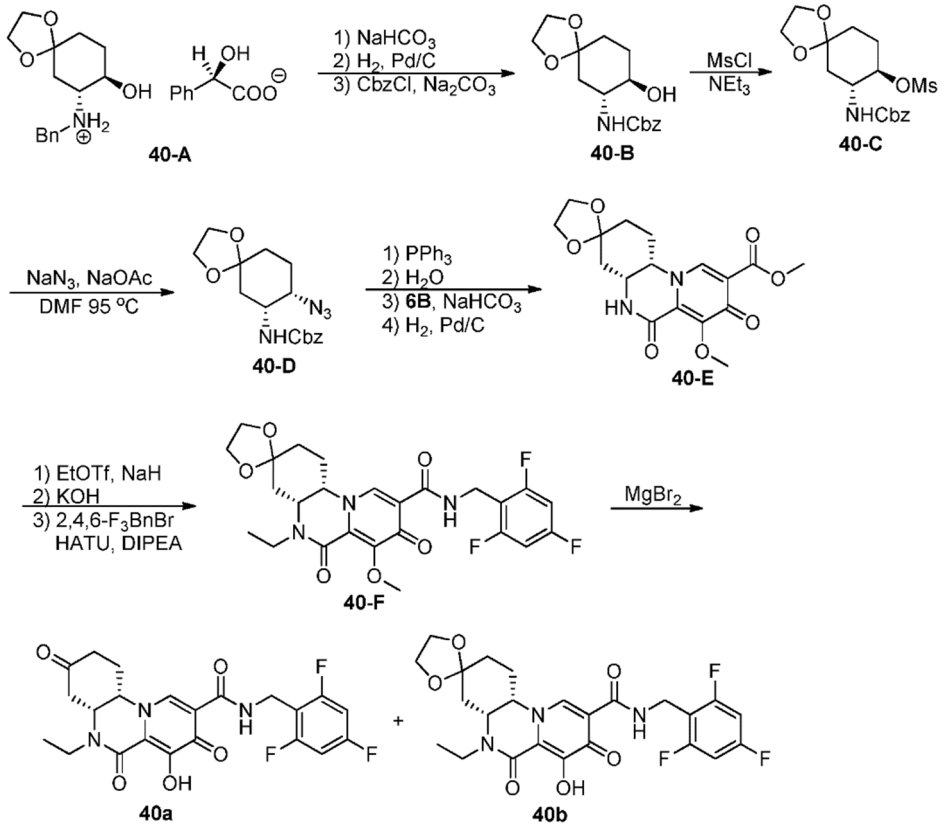
Paso 2

[0388] A una solución de compuesto 39-A (43 mg ~ 0,089 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió $MgBr_2$ (44 mg, 0,239 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en un baño a 50°C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~ 0,2 ml) para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para obtener el compuesto 39, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,68 - 10,40 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (qd, J = 15,2, 5,4 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 4,13 (dq, J = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,00 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,86 - 3,55 (m, 2H), 3,43 (dq, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 2,38 - 2,14 (m, 1H), 2,03- 1,82 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,43 (s, 3F), -114,60 (s, IF), -117,24 (d, J = 7,7 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{21}ClF_2N_3O_5$: 468,11; encontrado: 468,20

Ejemplo 40

Preparación del compuesto 40a y 40b

[0389]



Paso 1

[0390] El compuesto 40-A (9,999 g, 24,07 mmol) se disolvió en diclorometano (100 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (200 ml). Después de separar dos capas, la fracción acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Dos fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se concentraron y se secaron al vacío.

[0391] El residuo seco se disolvió en etanol con Pd/C al 10% (2,11 g) y la mezcla resultante se agitó durante 20 h en una atmósfera de H_2 a 40 ~ 50 psi. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró hasta casi sequedad.

[0392] El residuo y Na_2CO_3 (3830 mg, 36,14 mmol) en agua (200 ml) se agitaron a 0°C mientras se añadía cloroformiato de bencil (4,35 ml, pureza del 95%, 28,95 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas y el producto se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Los extractos se lavaron con agua (x 1) antes de combinarse, secarse (Na_2SO_4) y concentrarse.

[0393] El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 40-B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,44 - 7,28 (m, 5H), 5,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,94 (m, 4H), 3,87 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,14 (ddd, J = 13,2, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 1,93 (dq, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,68 (ddd, J = 12,4, 10,1, 5,7 Hz, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 2H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{22}NO_5$: 308,15; encontrado: 307,89

Paso 2

[0394] Una solución de compuesto 40-B (1066 mg, 3,468 mmol) y trietilamina (0,59 ml, 4,233 mmol) en diclorometano (12 ml) se agitó a 0°C como cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml, 3,876 mmol). Se añadió gota a gota. Después de 20 min a 0ºC, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 40 - C. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,46 - 7,29 (m, 5H), 5,86 (s, 1H), 5,10 (q, J = 12,2 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 2,06 (q, J = 6,5, 4,3 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,75 - 1,57 (m, 2H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}NO_7S$: 386,13; encontrado: 386,04

Paso 3

[0395] Se agitó una mezcla de compuesto 40-C (1282 mg, 3,326 mmol), NaOAc (547 mg, 6,668 mmol) y azida de sodio (441 mg, 6,784 mmol) en DMF (6 ml) a 95°C. por 9 h. La mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de que los extractos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 40-D. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43 - 7,28 (m, 5H), 5,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,08 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 4,6, 2,7 Hz, 4H), 3,83 (s, 1H), 2,01 - 1,83 (m, 2H), 1,83- 1,67 (m, 3H), 1,64 - 1,56 (m, 1H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{21}N_4O_4$: 333,16; encontrado: 332,83

Paso 4

[0396] Se agitó una solución de compuesto 40-D (680 mg, 2,046 mmol) y trifenilfosfina (600 mg, 2,288 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió agua (2 ml). La mezcla se sometió a reflujo a 70ºC en un baño durante 4 h y se concentró y se secó al vacío durante 30 min. Después de que el residuo se disolvió en diclorometano (~ 50 ml) y se secó ($MgSO_4$), el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró.

[0397] La mezcla del residuo concentrado, compuesto 6-B (496 mg, 2,048 mmol) y $NaHCO_3$ (345 mg, 4,107 mmol) en agua (3 ml) y MeOH (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío durante 30 min. El residuo se trituró con metanol (~ 20 ml) y se agitó en un baño a 50ºC durante 5,5 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y se secó ($MgSO_4$). Después de que el material insoluble se separó por filtración, el filtrado se concentró.

[0398] El residuo concentrado y 10% de Pd/C (140 mg) en etanol (30 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2, Después de 2 h, se añadió más Pd/C (400 mg). Después de otra hora, se añadió más Pd/C (700 mg). Después de 1,25 h adicionales, se añadió más Pd/C (580 mg). La mezcla se agitó durante la noche en atmósfera de H_2, La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando acetato de etilo - MeOH al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 40-E. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (s, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 3H)), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,15 (td, J = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,03- 1,94 (m, 1H), 1,86 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,78 (td, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{21}N_2O_7$: 365,13; encontrado: 365,17

Paso 5

[0399] A una mezcla de compuesto 40-E (49 mg, 0,134 mmol) y 60% de NaH (25 mg, 0,625 mmol) se añadió DMF (2 ml) a 0°C. Después de 15 min, se añadió EtOTf (0,06 ml, 0,463 mmol). Después de 20 min, se añadió 1 N KOH (0,2 ml) a la mezcla de reacción. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se acidificó con HCl_2 N (~ 2 ml) y la mezcla de reacción acidificada se concentró para eliminar todos los disolventes. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener 28 mg (55%) del ácido.

[0400] Una mezcla del ácido, 2,4,6-trifluorobencilamina (25 mg, 0,155 mmol) y HATU (90 mg, 0,237 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente como DIPEA (0,3 ml, Se añadió 1,722 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (x 2), $NaHCO_3$ saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron.

[0401] El residuo se purificó mediante HPLC prep. Para obtener el compuesto 40-F. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,75 - 10,48 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,80 - 6,45 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,73 (dd, J = 14,5, 5,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 14,7, 5,3 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (ddd, J = 7,0, 5,4, 3,9 Hz, 3H), 3,86 (dq, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 3,75 (dt, J = 12,5, 3,8 Hz, 1H), 3,29 (dq, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 16,2, 3,5 Hz, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 1H), 1,92 (dt, J = 13,4, 3,1 Hz, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,55 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,45 (td, J = 14,3, 3,5 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,37 (s, 3F), -108,71 (ddd, J = 15,0, 8,8, 6,3 Hz, IF), -111,97 (t, J = 6,9 Hz, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{27}F_3N_3O_6$: 522,19; encontrado: 522,25

Paso 6

[0402] A una solución del compuesto 40-F (10 mg, 0,01574 mmol) en MeCN (1 ml) se le añadió $MgBr_2$ (10 mg, 0,054 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de ~25 min, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió HCl 0,1 N (~ 3-4 gotas) a la mezcla para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó con DMF, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa y dos fracciones que contenían el producto, respectivamente, se liofilizaron para obtener el compuesto 40a y el compuesto 40b, respectivamente.

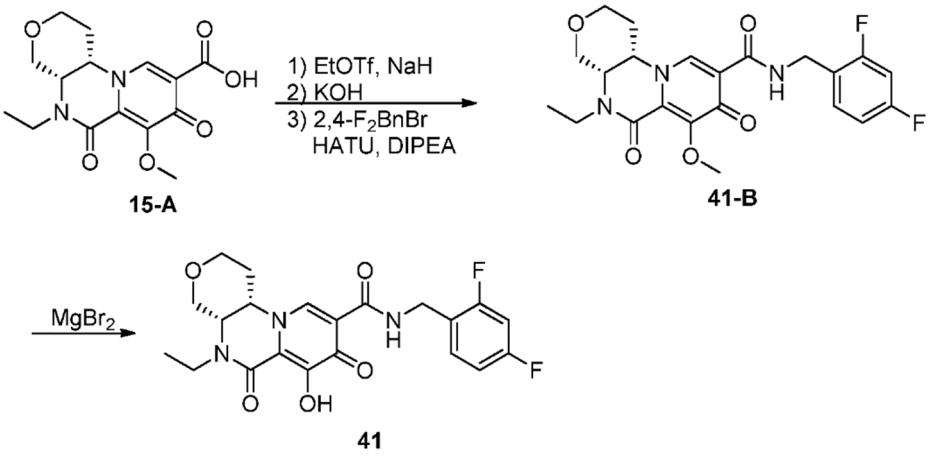
[0403] Compuesto 40a: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,67 (q, J = 15,6, 15,1 Hz, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,39 - 3,07 (m, 1H), 2,97 - 2,40 (m, 4H), 2,30 (s, 1H), 1,25 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,36 (s, 3F), -108,47 (s, IF), -112,01 (s, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}F_3N_3O_5$: 464,14; encontrado: 464,17

[0404] Compuesto 40b: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,56 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,07 - 3,90 (m, 5H), 3,86 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,20 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,64 (q, J = 12,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,36 (s, 3F), -108,92 (s, IF), -111,96 (s, 2F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{25}F_3N_3O_6$: 508,17; encontrado: 508,19

Ejemplo 41

Preparación del compuesto 41

[0405]



Paso 1

[0406] El compuesto intermedio 41-B se preparó de manera similar a 39-A sustituyendo 2,4-difluorobencilamina por 3-cloro-2,4-difluorobencilamina: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 1H), 6,90 - 6,68 (m, 2H), 4,62 (dt, J = 4,9, 1,9 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,13 (dq, J = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,76 - 3,59 (m, 2H), 3,38 (dqd, J = 14,1, 7,0, 2,7 Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 14,6, 7,9 Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,25 (td, J = 7,3, 3,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-112,03 (s, 1F), -114,69 (s, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{24}F_2N_3O_5$: 448,17; encontrado: 448,18

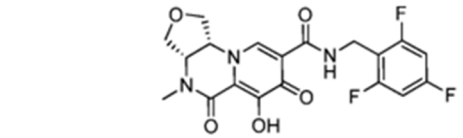
Paso 2

[0407] A una solución del compuesto 41-B (16 mg, 0,036 mmol) en MeCN (1 ml) se le añadió $MgBr_2$ (17 mg, 0,093 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a un baño a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~ 0,1 ml) para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua (~ 0,3 ml) y DMF (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa. La fracción que contenía el producto se liofilizó para obtener el compuesto 41, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,35 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (q, J = 9,2, 8,7 Hz, 2H), 4,65 (qd, J = 15,3, 5,3 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,29 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,16 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,79 - 3,61 (m, 2H), 3,44 (dq, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,26 (q, J = 11,8, 10,7 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-76,40 (s, 3F), -111,08 - -111,68 (m, 1F)), -114,43 (q, J = 8,6, 8,0 Hz, 1F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{21}ClF_2N_3O_5$: 434,15; encontrado: 434,19

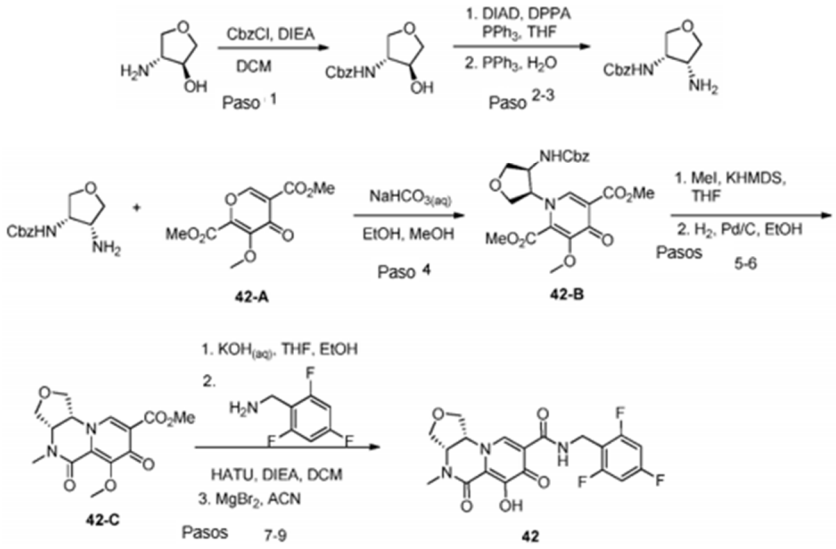
Ejemplo 42

Preparación del compuesto 42

[0408]



42



Paso 1

[0409] Una solución de (3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol (1,99 g, 19,3 mmol) en diclorometano (100 ml) bajo nitrógeno se enfrió a 0°C y se trató con N,N-diisopropiletilamina (5 ml, 29 mmol) seguido de cloroformiato de bencil (3 ml, 21 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Luego, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con agua, $NaHCO_3$ saturado (ac.) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar carbamato de bencil ((3R, 4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il) sin más purificación.

Pasos 2-3

[0410] A una solución de bencil ((3R, 4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il) carbamato (1,00 g, 4,2 mmol) y trifenilfosfina (1,32 g, 5,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,3 mmol). La mezcla se enfrió luego a 0ºC y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1 ml, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos, momento en el cual se añadió gota a gota difenil fosforil azida (1,1 ml, 5,1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente y se agitó durante 3 horas.

[0411] La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0ºC y se añadió gota a gota una solución de trifenilfosfina (1,44 g, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, momento en el que se añadió agua (1 ml) y la reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. Se añadió 1 ml adicional de agua, la temperatura de reacción se elevó a 70°C y se continuó la agitación durante 6 horas para completar la reacción, momento en el cual la solución de reacción se enfrió, se lavó con salmuera basificada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-10% MeOH/DCM) proporcionó bencil ((3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il) carbamato.

Paso 4

[0412] Una solución de producto intermedio 42-A (356 mg, 1,47 mmol), bencil ((3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il) carbamato (346 mg, 1,46 mmol) y bicarbonato de sodio (260 mg, 3,09 mmol) en 1:1 agua:etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en metanol (10 ml) y se agitó a 50ºC durante 3 horas para proporcionar una conversión completa. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre salmuera y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio 42-B que se llevó

a cabo sin purificación adicional.

Pasos 5-6

[0413] Una solución de intermedio 42-B (151 mg, 0,33 mmol) en N,N-diemetilformamida (1 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución 1 M de KHMDS en tetrahidrofurano (0,5 ml, 0,5). mmol). La solución de reacción se calentó luego a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos, se trató gota a gota con una solución de yodometano (60 µl, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó durante 18 horas adicionales. La solución de reacción se repartió luego entre NH_4Cl saturado (ac) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron.

[0414] A este residuo bruto se le añadió 10% en peso de paladio sobre carbono (84 mg, 0,08 mmol) y etanol (5 ml). La reacción se agitó a 1 atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, momento en el que la CLEM mostró una conversión completa al intermedio 42-C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio bruto 42-C que se llevó a cabo sin purificación adicional.

Pasos 7-9

[0415] A una solución de intermedio 42-C (0,33 mmol máximo) en tetrahidrofurano: etanol 1:1 (6 ml) se le añadió una solución 1 M de KOH (aq) (0,65 ml). La solución de reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl al 10% (ac.) Y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y se extrajo adicionalmente en 2-butanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se llevaron a el siguiente paso en bruto.

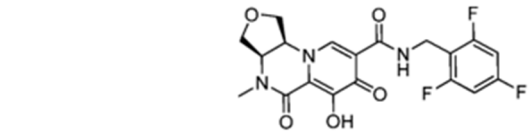
[0416] El residuo del paso anterior se recogió en diclorometano (5 ml) y se trató secuencialmente con (dimetilamino)-*N,N*-dimetil (3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-3-iloxi) metaniminio hexafluorofosfato (HATU, 0,16 g, 0,41 mmol), (2,4,6-trifluorofenil) metanamina (50 µl, 0,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (240 µl, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se repartió entre $NH_4Cl_{(ac)}$ y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se llevaron a el siguiente paso como crudos.

[0417] El residuo del paso anterior se recogió en acetonitrilo (2 ml), se trató con bromuro de magnesio (133 mg, 0,72 mmol) y se calentó a 50ºC durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 0,5 M $_{(ac)}$, Se extrajo tres veces con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar el compuesto 42, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,78 (br s, 1H), 10,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,96 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 14,4, 5,9 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 14,4, 5,5 Hz, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 9,3, 7,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,4, 2,7 Hz, 1), 4,13 (dd, J = 10,4, 4,3 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 9,4, 7,2 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_3O_5$: 424,11; encontrado: 424,2.

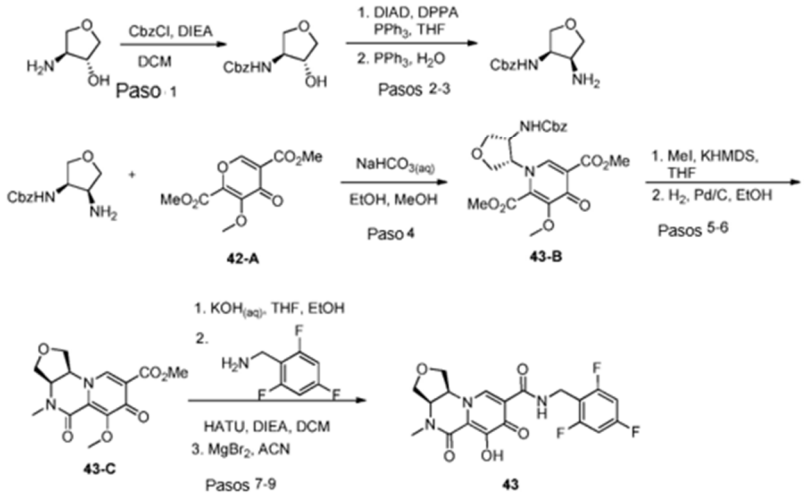
Ejemplo 43

Preparación del compuesto 43

[0418]



43



Paso 1

[0419] Una solución de (3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol (2,02 g, 19,5 mmol) en diclorometano (100 ml) bajo nitrógeno se enfrió a 0°C y se trató con N,N-diisopropiletilamina (5 ml, 29 mmol) seguido de cloroformiato de bencil (3 ml, 21 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se lavó secuencialmente con agua, $NaHCO_3$ saturado (ac.) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar carbamato de bencil ((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il) que se llevó adelante sin más purificación.

Pasos 2-3

[0420] A una solución de bencil ((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il) carbamato (1,0 g, 4,2 mmol) y trifenilfosfina (1,31 g, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,3 mmol). La mezcla se enfrió luego a 0ºC y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1 ml, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos, momento en el cual se añadió gota a gota difenil fosforil azida (1,1 ml, 5,1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente y se agitó durante 3 horas.

[0421] La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0ºC y se añadió gota a gota una solución de trifenilfosfina (1,43 g, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, momento en el que se añadió agua (1 ml) y la reacción se agitó a 50ºC durante 18 horas. Se añadió 1 ml adicional de agua, la temperatura de reacción se elevó a 70°C y se continuó la agitación durante 6 horas para completar la reacción, momento en el cual la solución de reacción se enfrió, se lavó con salmuera basificada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentrado. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-10% MeOH/DCM) proporcionó bencil ((3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il) carbamato.

Paso 4

[0422] Una solución de intermedio 42-A (325 mg, 1,34 mmol), bencil ((3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il) carbamato (316 mg, 1,34 mmol) y bicarbonato de sodio (226 mg, 2,69 mmol) en 1:1 agua:etanol (10 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en metanol (10 ml) y se agitó a 50ºC durante 3 horas para proporcionar una conversión completa. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre salmuera y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio 43-B que se llevó a cabo sin purificación adicional.

Pasos 5-6

[0423] Una solución de intermedio 43-B (149 mg, 0,32 mmol) en N,N-diemetilformamida (1 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución 1M de KHMDS en tetrahidrofurano (0,5 ml, 0,5). mmol). La solución de reacción se calentó luego a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos, se trató gota a gota con una solución de yodometano (60 ml, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó durante 18 horas adicionales. La solución de reacción se repartió luego entre NH_4Cl saturado (ac) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron.

[0424] A este residuo crudo se le añadió 10% en peso de paladio sobre carbono (72 mg, 0,07 mmol) y etanol (5 ml). La reacción se agitó a 1 atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, momento en el que la LCMS mostró una conversión completa al intermedio 43-C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el intermedio 43-C que se llevó a cabo sin purificación adicional.

Pasos 7-9

[0425] A una solución de intermedio 43-C (0,32 mmol máximo) en tetrahidrofurano: etanol 1:1 (6 ml) se le añadió una solución 1 M de KOH (aq) (0,65 ml). La solución de reacción se agitó durante 2 horas, se neutralizó con $HCl_{(ac)}$ y se concentró hasta casi sequedad al vacío. El residuo resultante se llevó a el siguiente paso como crudo.

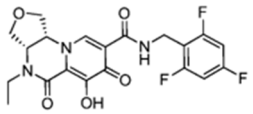
[0426] El residuo del paso anterior se recogió en diclorometano (5 ml) y se trató secuencialmente con (dimetilamino)-N,N-dimetil (^{3}H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-3-iloxi) metaniminio hexafluorofosfato (HATU, 0,16 g, 0,42 mmol), (2,4,6-trifluorofenil) metanamina (50 ml, 0,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (240 ml, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y luego se repartió entre $NH_4Cl_{(ac)}$ y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se llevaron a el siguiente paso en bruto.

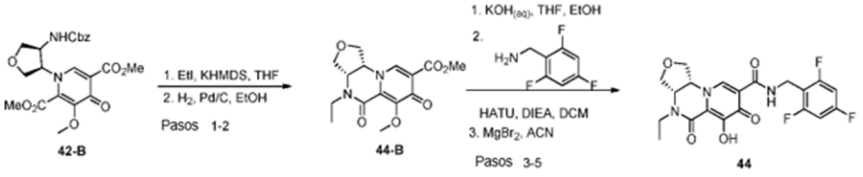
[0427] El residuo del paso anterior se recogió en acetonitrilo (2 ml), se trató con bromuro de magnesio (119 mg, 0,65 mmol) y se calentó a 50ºC durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 0,5 M (ac.), Se extrajo tres veces con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar el compuesto 43: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,73 (br s, 1H), 10,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,99 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 14,5, 5,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 4,43- 4,37 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 9,4, 7,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,4, 2,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,4, 4,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 9,4, 7,1 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_3O_5$: 424,11; encontrado: 424,2.

Ejemplo 44

Preparación del compuesto 44

[0428]





Pasos 1-2

[0429] Una solución de intermedio 42-B (236 mg, 0,51 mmol) en N,N-diemetilformamida (2 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución 1M de KHMDS en tetrahidrofurano (0,8 ml, 0,8 mmol). La solución de reacción se calentó luego a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos, se trató gota a gota con una solución de yodoetano (130 ml, 1,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó durante 18 horas adicionales. La solución de reacción se repartió luego entre NH_4Cl saturado (ac) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron.

[0430] A este residuo crudo se le añadió 10% en peso de paladio sobre carbono (160 mg, 0,15 mmol) y etanol (4 ml). La reacción se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, momento en el que la CLEM mostró una conversión completa. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el producto intermedio bruto 44-B que se llevó a cabo sin purificación adicional.

Pasos 3-5

[0431] A una solución de intermedio 44-B (0,64 mmol máximo) en tetrahidrofurano: etanol 1:1 (6 ml) se le añadió una solución 1 M de KOH (aq) (1,3 ml). La solución de reacción se agitó durante 1 hora, se neutralizó con $HCl_{(ac)}$ y se concentró hasta casi sequedad al vacío. El residuo resultante se llevó a el siguiente paso como crudo.

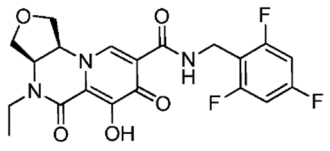
[0432] El residuo del paso anterior se recogió en diclorometano (10 ml) y se trató secuencialmente con (dimetilamino)-N,N-dimetil (*3*H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-3-iloxi) metaniminio hexafluorofosfato (HATU, 300 mg, 0,79 mmol), (2,4,6-trifluorofenil) metanamina (100 ml, 0,82 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (470 ml, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se repartió entre $NH_4Cl_{(ac)}$ y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se llevaron a el siguiente paso en bruto.

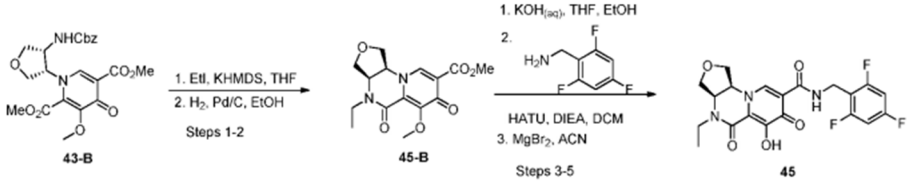
[0433] El residuo del paso anterior se recogió en acetonitrilo (3 ml), se trató con bromuro de magnesio (225 mg, 1,2 mmol) y se calentó a 50°C durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 0,5 M (ac.), Se extrajo tres veces con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto 44: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,99 (br s, 1H), 10,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,94 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 14,3, 6,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 14,5, 5,5 Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,8, 7,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,1,4,9 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 10,1, 3,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_3O_5$: 438,13; encontrado: 438,1.

Ejemplo 45

Preparación del compuesto 45

[0434]





Pasos 1-2

[0435] Una solución de intermedio 43-B (240 mg, 0,52 mmol) en N,N-diemetilformamida (2 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución 1M de KHMDS en tetrahidrofurano (0,8 ml, 0,8 mmol). La solución de reacción se calentó luego a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos, se trató gota a gota con una solución de yodoetano (130 ml, 1,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó durante 18 horas adicionales. La solución de reacción se repartió luego entre NH_4Cl saturado (ac) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron.

[0436] A este residuo crudo se le añadió 10% en peso de paladio sobre carbono (145 mg, 0,13 mmol) y etanol (4 ml). La reacción se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, momento en el que la CLEM mostró una conversión completa. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio bruto 45-B que se llevó a cabo sin purificación adicional.

Pasos 3-5

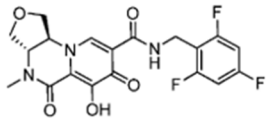
[0437] A una solución de compuesto intermedio 45-B (0,52 mmol máximo) en tetrahidrofurano: etanol 1:1 (6 ml) se le añadió una solución 1 M de KOH (aq) (0,75 ml). La solución de reacción se agitó durante 1 hora, se neutralizó con $HCl_{(ac)}$ y se concentró hasta casi sequedad al vacío. El residuo resultante se llevó a el siguiente paso como crudo.

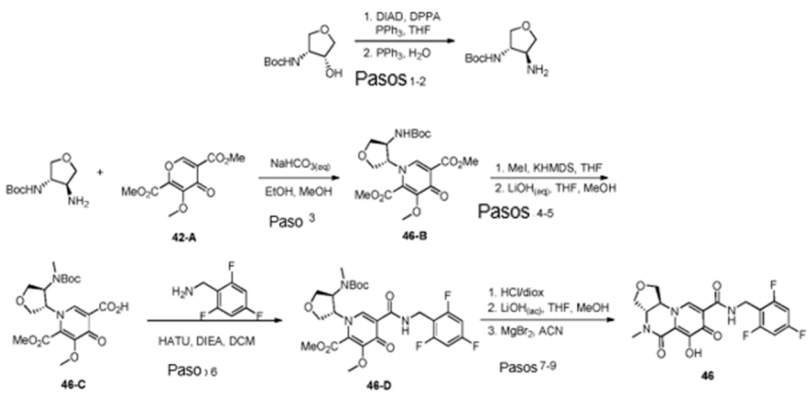
[0438] El residuo del paso anterior se recogió en diclorometano (5 ml) y se trató secuencialmente con (dimetilamino)-N,N-dimetil (*3*H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-3-iloxi) metaniminio hexafluorofosfato (HATU, 160 mg, 0,42 mmol), (2,4,6-trifluorofenil) metanamina (100 µl, 0,45 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (260 µl, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y luego se repartió entre $NH_4Cl_{(ac)}$ y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se llevaron a el siguiente paso en bruto. El residuo del paso anterior se recogió en acetonitrilo (2 ml), se trató con bromuro de magnesio (145 mg, 0,8 mmol) y se calentó a 50°C durante 2 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 0,5 M (ac.), Se extrajo tres veces con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar el compuesto 45: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,04 (br s, 1H), 10,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,95 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 14,4, 5,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,45 (ddd, J = 6,2, 4,8, 3,7 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 9,8, 7,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 10,2, 3,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_3O_5$: 438,13; encontrado: 438,2,

Ejemplo 46

Preparación del compuesto 46

[0439]





Pasos 1-2

[0440] A una solución de terc-butil ((3R, 4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il) carbamato (0,52 g, 2,55 mmol) y trifenilfosfina (0,8 g, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,6 mmol). La mezcla se enfrió luego a 0ºC y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,6 ml, 3,1 mmol). La mezcla de reacción

se dejó agitar durante 10 minutos, momento en el cual se añadió gota a gota difenil fosforil azida (0,65 ml, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente y se agitó durante 2 horas.

[0441] La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0ºC y se añadió gota a gota una solución de trifenilfosfina (0,88 g, 3,35 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, momento en el que se añadió agua (2 ml) y la reacción se agitó a 60ºC durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió luego, se lavó con salmuera basificada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-10% MeOH/DCM) proporcionó terc-butil ((3S, 4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il) carbamato.

Paso 3

[0442] Una solución de intermedio 42-A (537 mg, 2,22 mmol), terc-butilo ((3S,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il) carbamato (444 mg, 2,2 mmol) y bicarbonato de sodio (386 mg, 4,59 mmol) en 1:1 agua: metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en metanol (10 ml) y se agitó a 50ºC durante 1,5 horas para proporcionar una conversión completa. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre salmuera y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 577 mg (62% de rendimiento) del intermedio 46-B, que se llevó a cabo sin purificación adicional.

Pasos 4-5

[0443] Una solución de producto intermedio 46-B (95 mg, 0,22 mmol) en N,N-diemetilformamida (1 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución 1M de KHMDS en tetrahidrofurano (0,4 ml, 0,4 mmol). La solución de reacción se calentó luego a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos, se trató gota a gota con una solución de yodometano (45 ml, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se agitó durante 18 horas adicionales. La solución de reacción se repartió luego entre NH_4Cl saturado (ac) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar el producto metilado.

[0444] Este material (38,2 mg, 0,09 mmol) se disolvió en 2: 1 THF:MeOH (1,5 ml) y se tituló cuidadosamente LiOH 0,5 M (aq) (162 ml) para proporcionar el producto de hidrólisis monoéster 46-C. Una vez completada la reacción, la solución se inactivó mediante la adición de HCl 0,5 M (ac) (180 ml). La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se llevaron a el siguiente paso en bruto.

Paso 6

[0445] A una solución de producto intermedio bruto 46-C (0,09 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió secuencialmente (dimetilamino)-N,N-dimetil (*3*H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi) hexafluorofosfato de metaniminio (HATU, 0,40 g, 0,11 mmol), (2,4, 6-trifluorofenil) metanamina (40 ml, 0,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (60 ml, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el intermedio 46-D.

Pasos 7-9

[0446] Una solución de producto intermedio 46-D (36,4 mg, 0,06 mmol) en HCl 4 M/dioxano (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de completar la desprotección de Boc, la mezcla de reacción se concentró, se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno y se continuó como en bruto.

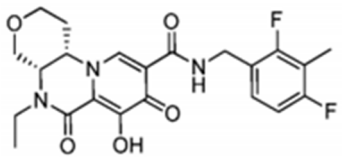
[0447] El residuo del paso anterior se disolvió en 2: 1 THF:MeOH (1,5 ml), se trató con LiOH 0,5 M (ac) (0,5 ml) y se agitó durante 2 horas hasta que se completó. La reacción se neutralizó con HCl 0,5 M (ac.), Se extrajo en diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se continuó como crudo.

[0448] El residuo del Paso anterior se recogió en acetonitrilo (1 ml), se trató con bromuro de magnesio (29 mg, 0,16 mmol) y se calentó a 50ºC durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 0,5 M (ac.), Se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar el compuesto 46,: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,22 (s, 1H), 10,33- 10,18 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,65 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 2H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 10,5, 7,6 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_3O_5$: 424,11; encontrado: 424,2.

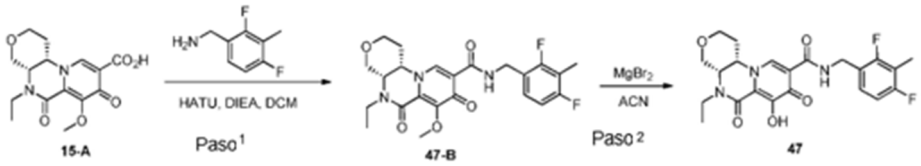
Ejemplo 47

Preparación del compuesto 47

[0449]



47



Paso 1

[0450] El compuesto intermedio 15-A (20,7 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se trató secuencialmente con (dimetilamino)-N,N-dimetil (*3*H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi) metaniminio hexafluorofosfato (HATU, 32 mg, 0,08 mmol), (2,4-difluoro-3-metilfenil) metanamina (20 ml, 0,15 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (45 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y luego se repartió entre $NH_4Cl_{(ac)}$ y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ al 5%, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron para proporcionar el intermedio 47-B que se llevó a el siguiente paso como crudo.

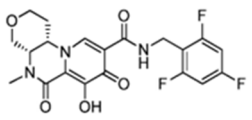
Paso 2

[0451] El intermedio bruto 47-B (0,06 mmol máximo) se recogió en acetonitrilo (1 ml), tratado con bromuro de magnesio (26 mg, 0,14 mmol) y se calentó a 50°C durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 0,5 M (ac.), Se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar el compuesto 47: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,71 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,15 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58 (qd, J = 15,3, 5,8 Hz, 2H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,23 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,12 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,73- 3,62 (m, 2H), 3,41 (dd, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{24}F_2N_3O_5$: 448,17; encontrado: 448,2.

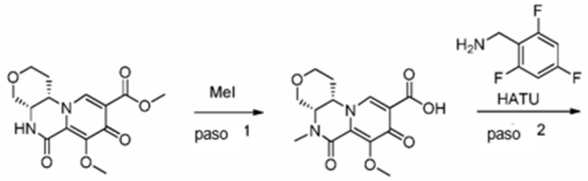
Ejemplo 48

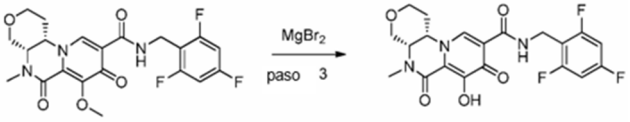
Preparación del compuesto 48

[0452]



48





Paso 1

[0453] El producto intermedio 32-E (0,10 g, 0,32 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de DMF:THF (2 ml) y se añadió hidruro de sodio (60%, 0,026 g, 0,65 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió yodometano (0,05 ml, 0,8 mmol). Después de agitarse durante 1,5 horas, se añadió hidróxido de potasio acuoso (1 M, 0,5 ml, 0,5 mmol). La solución se agitó durante 45 minutos adicionales antes de agregar ácido clorhídrico acuoso (6 M, 0,22 ml, 1,3 mmol) y la solución se concentró a sequedad. El material crudo resultante se usó en el siguiente paso. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_6$: 309,11; encontrado: 309,09.

Paso 2

[0454] A una suspensión de Intermedio 48-B (0,1 g, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadió (2,4,6-trifluorofenil) metanamina (0,078 g, 0,48 mmol), HATU (0,15 g, 0,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con CH_2Cl_2, La solución se lavó luego con HCl (acuoso, 1 M). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó luego por cromatografía en columna (SiO_2, 2 → MeOH al 10% en CH_2Cl_2) para proporcionar el Intermedio 48-C.
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}F_3N_3O_5$: 452,14; encontrado: 452,23.

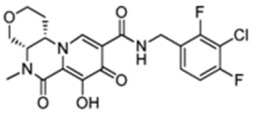
Paso 3

[0455] A una solución de Intermedio 48-C (0,15 g, 0,34 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió $MgBr_2$ (0,12 g, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45ºC durante 1,5 horas y se diluyó con CH_2Cl_2, La solución se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y NaCl acuoso (saturado). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con CH_2Cl_2 (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (10 -> 60% de ACN/H_2O con 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto 48:
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 10,39 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,19 (t, 2H), 4,85 (dt, 1H), 4,53 (qd 2H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,50 (ddd, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,98 - 1,76 (m, 2H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5$: 438,13; encontrado: 438,74.

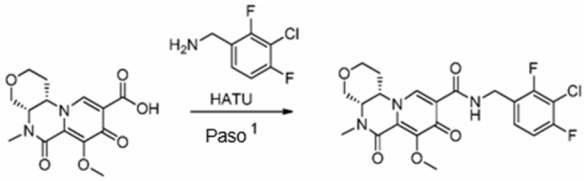
Ejemplo 49

Preparación del compuesto 49

[0456]

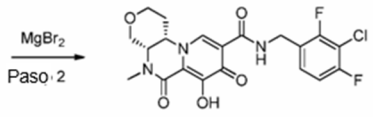


49



48-B

49-B



49

Paso 1

[0457] A una suspensión del Intermedio 48-B (0,1 g, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina (0,075 g, 0,42 mmol), HATU (0,15 g, 0,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con CH_2Cl_2, La solución se lavó luego con HCl (acuoso, 1 M). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó luego por cromatografía en columna (SiO_2, 2 → MeOH al 10% en CH_2Cl_2) para proporcionar el Intermedio 49-B.
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_5$: 468,11; encontrado: 468,44.

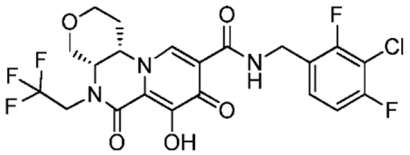
Paso 3

[0458] A una solución de Intermedio 49-B (0,11 g, 0,23 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió $MgBr_2$ (0,1 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45ºC durante 45 min y se diluyó con CH_2Cl_2, La solución se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y NaCl acuoso (saturado). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con CH_2Cl_2 (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (10 -> 65% de ACN/H_2O con 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto 49:
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 10,44 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,28 (td, 1H), 4,87 (dt, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 2H), 4,34 (dd, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 1H), 3,50 (ddd, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,99 - 1,73 (m, 2H).
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{18}ClF_2N_3O_5$: 454,10; encontrado: 455,17.

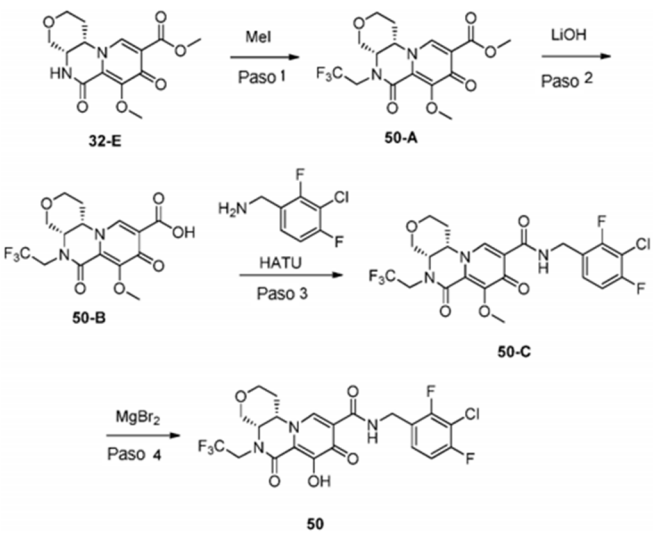
Ejemplo 50

Preparación del compuesto 50

[0459]



50



32-E 50-A 50-B 50-C 50

Paso 1

[0460] Se disolvió el intermedio 32-E (0,25 g, 0,81 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF:THF (2 ml) y se añadió hidruro de sodio (60%, 0,065 g, 1,63 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,25 ml, 1,74 mmol). Después de agitarse durante 1,5 horas, y se detuvo con la adición de MeOH. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso (50%). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 2 → MeOH al 10% en CH_2Cl_2) para proporcionar el Intermedio 50-A.

Paso 2

[0461] A una solución de Intermedio 50-A (0,22 g, 0,56 mmol) en una mezcla 3:1:1 de THF:MeOH: H_2O (5 mL) se le añadió hidróxido de litio (0,05 g, 1,19 mmol). La solución se agitó durante 2 h adicionales antes de añadir ácido clorhídrico acuoso (6 M, 0,25 ml 2 mmol) y la solución se concentró a sequedad. El material bruto resultante 50-B se usó en el siguiente paso.

Paso 3

[0462] A una suspensión del Intermedio 50-B (0,21 g, 0,56 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina (0,12 g, 0,69 mmol), HATU (0,25 g, 0,67 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,67 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregaron HATU adicionales (0,25 g, 0,67 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,67 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 horas, la solución se diluyó con CH_2Cl_2, La solución se lavó luego con HCl (acuoso, 1 M). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó luego por cromatografía en columna (SiO_2, 2 → MeOH al 10% en CH_2Cl_2) para proporcionar el Intermedio 50-C.

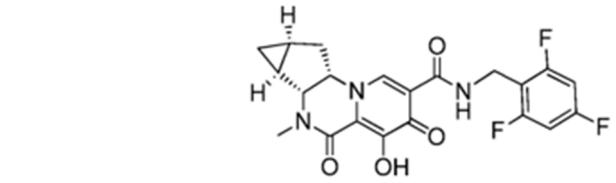
Paso 4

[0463] A una solución de Intermedio 50-C (0,06 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió $MgBr_2$ (0,05 g, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45ºC durante 1,5 horas y se diluyó con CH_2Cl_2, La solución se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y NaCl acuoso (saturado). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con CH_2Cl_2 (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el material bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (10 → 75% de ACN/H_2O con 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto 50: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 10,35 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,32 (dt, 2H), 4,89 (dt, 2H), 4,67 - 4,51 (m, 2H), 4,32 - 4,02 (m, 3H), 3,84 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 2,09 - 1,81 (m, 2H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{17}ClF_5N_3O_5$: 522,09; encontrado: 522,64.

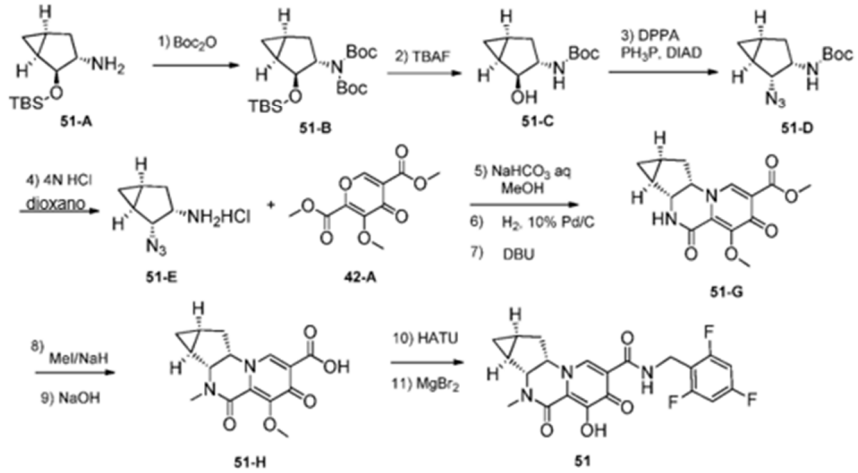
Ejemplo 51

Preparación del compuesto 51

[0464]



51



Paso 1

[0465] Reactivo 51-A (1S, 2S,3S, 5S)-2-((terc-butildimetilsilil) oxi) biciclo[3,1,0]hexan-3-amina (2,06 g, 9,06 mmol) en diclorometano (100 ml)) se agitó a temperatura ambiente cuando se añadieron N,N-diisopropiletilamina (6,31 ml, 36,23 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo al 97% (3,95 g, 18,12 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando 0-50% de acetato de etilo/hexano como eluyente para dar (1S, 2S,3S, 5S)-2-((terc-butildimetilsilil) oxi) biciclo[3,1,0]hexan-3-amina 51-B: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,23 (s, 1H), 4,11 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,05 (dd, J = 12,6, 7,6 Hz, 1H), 1,68 - 1,47 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,56 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 0,30 (td, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 0,01 (d, J = 7,0 Hz, 6H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para la Fórmula química: $C_{22}H_{41}NO_5Si$, peso molecular: 427,65; encontrado: 327,73 (M+1-100).

Paso 2

[0466] A una solución fría (0°C) del silil éter 51-B (6,93 mmol) en tetrahidrofurano seco (70 ml), se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) (13,9 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 13,9 mmol) y la solución resultante se agitó y se calentó a 60ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera (50 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de reducción de disolvente al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (acetato de etilo al 0-100%/hexano) para dar terc-butilo ((1S, 2S,3S, 5S)-2-hidroxibiciclo[3,1,0]hexan-3-il) carbamato 51 -DO. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,54 (s, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,35 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 2,55 (br, 1H), 2,19 (dd, J = 12,4, 7,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,51 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 0,65 (q, J = 4,0 Hz, 1H), 0,47 (td, J = 7,8, 5,5 Hz, 1H).

Paso 3

[0467] A terc-butilo ((1S, 2S,3S, 5S)-2-hidroxibiciclo[3,1,0]hexan-3-il) carbamato 51-C (1,63 g, 7,64 mmol) y trifenilfosfina (2,6 g, 9,9 mmol) en 76 ml de THF se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,6 mmol) y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo, 95% (1,8 ml, 9,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota difenil fosforil azida (2,0 ml, 9,28 mmol) y la reacción se calentó

gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h y se mantuvo a temperatura ambiente durante otras 3 h. Se diluyó con éter y se separó por filtración un sólido blanco. El extracto orgánico se lavó con NH_4Cl saturado, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía flash (acetato de etilo al 0-50%/hexano) para obtener terc-butilo ((1S,2R, 3S, 5S)-2-azidobiciclo[3,1,0]hexan-3-il) carbamato 51-D: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,30 (s, 1H), 3,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 1,68 (dd, J = 12,4, 7,3 Hz, 1H), 1,28 - 1,07 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,19 (td, J = 8,2, 6,0 Hz, 1H), 0,02 (q, J = 4,1 Hz, 1H).

Paso 4

[0468] Se disolvió 1 g de terc-butil ((1S,2R, 3S, 5S)-2-azidobiciclo[3,1,0]hexan-3-il) carbamato 51-D en diclorometano (10 ml) en la habitación temperatura. Se añadió 4N HCl en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, se concentró y se secó azeotrópicamente dos veces por evaporación en tolueno para dar (1S,2R, 3S, 5S)-2-azidobiciclo[3,1,0]hexan-3-amina clorhidrato 51- E: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para la fórmula química: $C_6H_{10}N_4$, Peso molecular: 138,17; encontrado: 138,98.

Paso 5, 6, 7

[0469] Una mezcla de la pirona 42-A (1017 mg, 4,2 mmol), (1S,2R, 3S, 5S)-2-azidobiciclo[3,1,0]hexan-3-amina clorhidrato 51-E (733). mg, 4,2 mmoles) con bicarbonato de sodio (2,12 g, 25,19 mmoles) en agua (50 ml) y metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró, se evaporó conjuntamente con acetonitrilo para eliminar el agua. Se añadió etanol (150 ml) y el insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se trató con 4 ml de 4N HCl /dioxano, se agitó durante 1 h y se usó para la siguiente reacción tal como está.

[0470] A la mezcla cruda se añadieron 0,5 g de 10% de catalizador Pd/C. Se purgó con hidrógeno tres veces y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Después de filtrar el catalizador, la mezcla se concentró a sequedad. Después de la purificación, dio (6aR,6bS,7aS,8aS)-metil-4-metoxi-3,5-dioxo-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-octahidro-3H-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-e]pirido[1,2-a]pirazina-2-carboxilato 51-G: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para la Fórmula química: $C_{15}H_{16}N_2O_5$, Molecular Peso: 304,30; encontrado: CLEM [M+1] = 305,16.

Paso 8, 9

[0471] A (6aR,6bS,7aS,8aS)-metil-4-metoxi-3,5-dioxo-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-octahidro-3H-ciclopropa[4,5]se añadió ciclocenta[1,2-e]pirido[1,2-a]pirazina-2-carboxilato 51-G (422 mg, 1,387 mmol) en THF (20 ml) y DMF (8 ml) hidruro de sodio (60%, 222 mg, 5,55 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió yodometano (345 ml, 5,55 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 120 minutos, se añadió 1N NaOH (5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se acidificó con 3 N HCl y se concentró para proporcionar ácido (6aR,6bS,7aS,8aS)-4-metoxi-6-metil-3,5-dioxo-5,6,6^a,6b,7,7a,8,8a-octahidro-3H-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-e]pirido[1,2-a]pirazina-2-carboxílico 51-H que se usó para el siguiente paso: LCMS- ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ Fórmula química: $C_{15}H_{16}N_2O_5$, Peso molecular: 304,30; encontrado: 305,18.

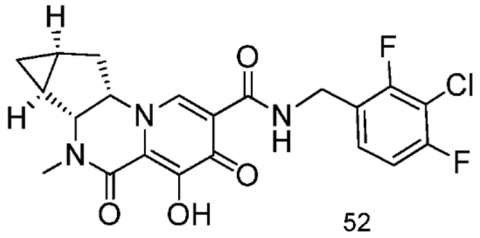
Paso 10, 11

[0472] Los pasos 10 y 11 se realizaron de una manera similar a los pasos 2 y 3 para el Compuesto 48 para dar 51 (6aR,6bS,7aS,8aS)-4-hidroxi-6-metil-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-octahidro-3H-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-e]pirido[1,2-a]pirazina-2-carboxamida: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,75 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,82 - 6,51 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,76 - 4,47 (m, 2H), 4,31 - 4,00 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,32 (dd, J = 12,7, 7,4 Hz, 1H), 2,14 - 1,95 (m, 1H), 1,90 (ddd, J = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 1,59 (ddd, J = 10,2, 8,2, 4,2 Hz, 1H), 1,34 - 1,19 (m, 1H), 0,78 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 0,56 (dt, J = 7,0, 3,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ-109,19 (p, J = 7,4 Hz), -111,98 (t, J = 6,9 Hz). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ Fórmula química: $C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$, Peso molecular: 433,38; encontrado: 434,61.

Ejemplo 52

Preparación del compuesto 52

[0473]



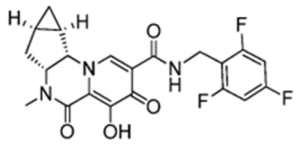
52

[0474] El compuesto 52 se preparó de una manera similar al compuesto 51 usando (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina en lugar de 2,4,6-trifluorobencilamina para dar 52 (6aR,6bS,7aS,8aS)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-3,5-dioxo-5,6,6a,6b,7,7a,8,8a-octahidro-3H-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-e]pirido[1,2-a]pirazina-2-carboxamida: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,82 (s, 1H), 10,49 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,41 - 7,11 (m, 1H), 6,90 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,46 (m, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 1,91 (ddd, J = 8,6, 6,0, 3,6 Hz, 1H), 1,60 (ddd, J = 8,0, 4,3, 1,3 Hz, 1H), 0,77 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 0,57 (dt, J = 6,4, 3,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ-72,01, -73,90, -113,53- -116,27 (m), -117,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz). **LCMS-ESI**$^{+}$ (m/z): $[M+H]^{+}$ Fórmula química: $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_4$, Peso molecular: 449,84; encontrado: 450,47.

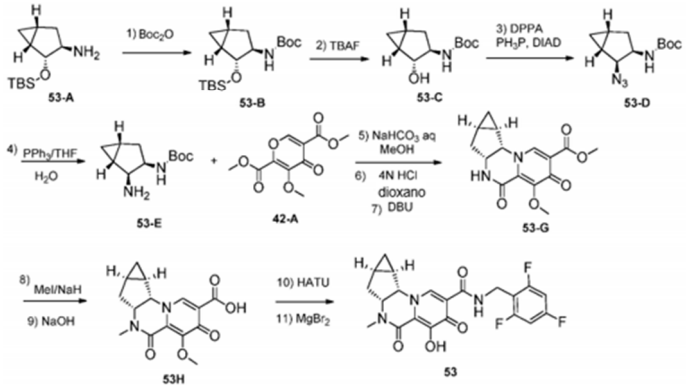
Ejemplo 53

Preparación del compuesto 53

[0475]



53



Paso 1

[0476] 53-A (1R, 2R, 3R, 5R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3,1,0]hexan-3-amina (2,3 g, 10,11 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente a medida que se añadían N,N-diisopropiletilamina (3,5 ml, 20,22 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo al 97% (2,65 g, 12,14 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por evaporación utilizando 0-50% de acetato de etilo/hexano como eluyente para dar (1R, 2R, 3R, 5R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3,1,0]hexancio 3-amina 53-B: 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,34 - 4,01 (m, 2H), 3,33 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 12,6, 7,6 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,46 (s, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,31 - 1,22 (m, 1H), 1,21 - 1,09 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,61 - 0,52 (m, 1H), 0,30 (td, J = 7,7, 5,3 Hz, 1H), 0,01 (d, J = 7,1 Hz, 6H). **LCMS-ESI**$^{+}$ (m/z): $[M+H]^{+}$ calculado para la fórmula química: $C_{17}H_33NO_3Si$, Peso molecular: 327,53; encontrado: 227,73 (M+1-100).

Paso 2

[0477] A una solución fría (0°C) del silil éter 53-B (3,23 g, 9,86 mmol) en tetrahidrofurano seco (70 ml), se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) (23 ml de Solución 1 M en tetrahidrofurano, 23 mmoles) y la solución resultante se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera (50 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de reducción de disolvente al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna (0-100% acetato de etilo/hexano) para dar carbamato de terc-butilo ((1R, 2R, 3R, 5R)-2-hidroxibiciclo[3,1,0]hexan-3-il) 53-C: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,53 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 6,7, 5,0 Hz, 1H), 3,35 (dt, J = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 12,4, 7,6 Hz, 1H), 1,73- 1,51 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,65 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 0,47 (td, J = 7,8, 5,4 Hz, 1H).

Paso 3

[0478] A terc-butilo ((1R, 2R, 3R, 5R)-2-hidroxibiciclo[3,1,0]hexan-3-il)carbamato 53-C (1,7 g, 7,97 mmol) y trifenilfosfina (2,7 g), 10,36 mmol) en 80 ml de THF. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,67 ml, 9,57 mmol) y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo, 95% (1,88 ml, 9,57 mmol) y la mezcla se agitó durante -10 minutos. Luego se añadió gota a gota difenil fosforil azida (2,06 ml, 9,57 mmol) y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h y se mantuvo a temperatura ambiente durante otras 3 h. Se diluyó con éter y se separó por filtración un sólido blanco. El extracto orgánico se lavó con NH_4Cl saturado, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía flash (acetato de etilo al 0-50%/hexano) para dar terc-butilo ((1R, 2S, 3R, 5R)-2-azidobiciclo[3,1,0]hexan-3-il)carbamato 53-D: **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para la Fórmula química: $C_{11}H_{18}N_4O_2$, Peso molecular: 238,29; encontrado: 238,98.

Paso 4

[0479] A la solución de terc-butilo ((1R, 2S, 3R, 5R)-2-azidobiciclo[3,1,0]hexan-3-il)carbamato 53-D (1,2 g, 5,036 mmol) en THF a 0°C se añadió trifenilfosfina (3 g, 11,44 mmol). La solución de reacción se agitó a 0ºC durante 20 minutos, luego a temperatura ambiente durante 20 horas. A esta mezcla se agregaron 20 ml de H_2O y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se calentó a 80ºC y se agitó durante 30 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Después de secarse (Na_2SO_4) y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (0-20% de metanol/diclorometano) para dar terc-butilo ((1R, 2S, 3R, 5R)-2-aminobiciclo[3,1,0]hexan-3-il)carbamato 53-E: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 3,22 (dt, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,57 (dd, J = 12,4, 7,5 Hz, 1H), 1,36 (td, J = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,00 (dt, J = 8,6, 4,1 Hz, 2H), 0,15 (td, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 0,01 (q, J = 4,3 Hz, 1H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para la fórmula química: $C_{11}H_{20}N_2O_2$, Peso molecular: 212,29; encontrado: 212,83.

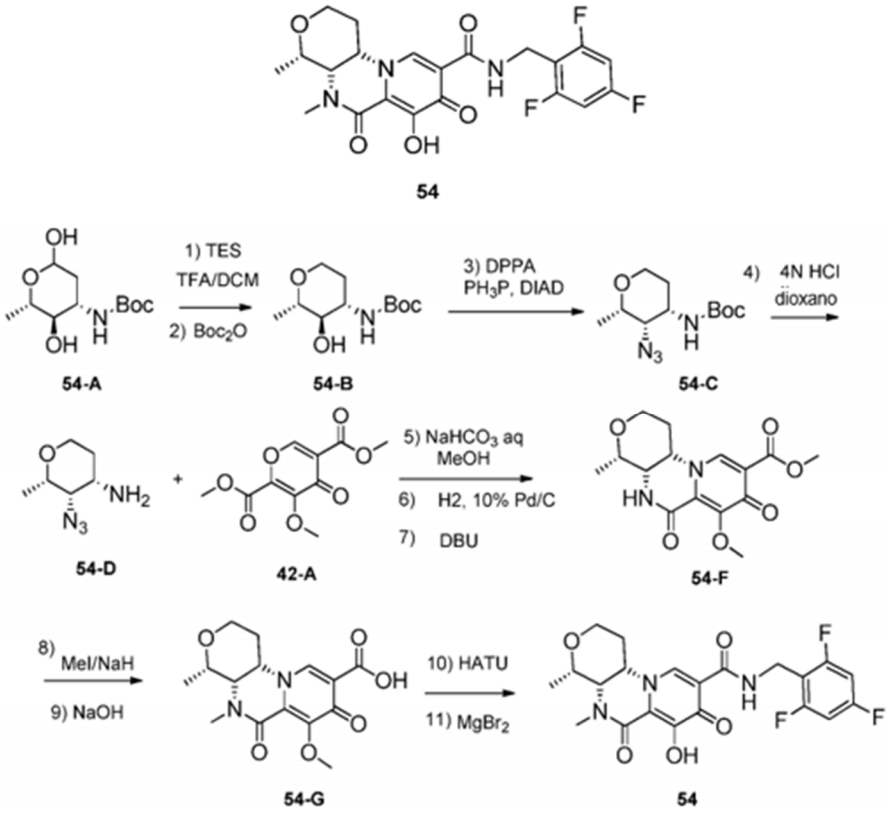
Paso 5-11

[0480] Los pasos 5-11 se realizaron de manera similar a los pasos 5-11 para el Compuesto 51 para dar el compuesto 53 (6aR, 7aR, 8aR, 8bS)-4-hidroxi-6-metil-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-5,6,6a, 7,7a, 8,8a, 8b-octahidro-3H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-e]pirido[1,2-a]pirazina-2-carboxamida: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 10,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,28 - 6,97 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 5,9, 2,8 Hz, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,29 (dd, J = 12,3, 6,9 Hz, 1H), 2,07 (ddd, J = 9,0, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,68 (td, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 1,47 (dt, J = 5,8, 3,7 Hz, 1H), 0,79 - 0,58 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ-75,52, -108,85 - -110,57 (m), -112,47 (t, J = 7,2 Hz). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ Fórmula química: $C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$, Peso molecular: 433,38; encontrado: 434,51.

Ejemplo 54

Preparación del compuesto 54

[0481]



Paso 1

[0482] Se disolvió terc-butil ((2S, 3R,4S)-3,6-dihidroxi-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato 54-A (3 g, 12,13 mmol) en 50 µl de 30% de TFA en diclorometano. Se añadió trietilsilano (2,91 ml, 0,02 moles) en diclorometano (35 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con 10 ml de tolueno y se concentró. La trituración con hexanos dio la sal de TFA de (2S, 3R,4S)-4-amino-2-metiltetrahidro-2H-piran-3-ol. Esto fue utilizado como está en el siguiente paso.

Paso 2

[0483] Se disolvió sal de TFA de (2S, 3R,4S)-4-amino-2-metiltetrahidro-2H-piran-3-ol en acetato de etilo (50 ml) y $NaHCO_3$ saturado (50 ml) (a pH >7) a temperatura ambiente. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo al 97% (13 g, 60 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera y se separaron las capas. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo/hexanos al 0-100% como eluyente para dar terc-butilo ((2S, 3R,4S)-3-hidroxi-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)carbamato 54-B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,60 (s, 1H), 3,92 (ddd, J = 11,9, 4,9, 1,6 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 1H), 3,22 (dq, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 1H), 1,45 (s, 8H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 3H). **Sin masa por LCMS**.

Paso 3

[0484] Para terc-butil ((2S, 3R,4S)-3-hidroxi-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato 54-B (1,09 g, 4,713 mmol) y trifenilfosfina (1,358 g, 5,184 mmol) en 100 ml de THF se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,985 ml, 5,655 mmol) y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo, 95% (1,113 ml, 5,655 mmol) y la mezcla se agitó durante -10 minutos. Luego se añadió gota a gota difenil fosforil azida (1,22 ml, 5,655 mmol) y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 2 horas y se mantuvo a temperatura ambiente durante otras 3 horas. Se diluyó con éter y se filtró. El filtrado se lavó con NH_4Cl saturado, $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para dar terc-butilo ((2S,3S,4S)-3-azido-2-metiltetrahidro-2H-piran-4 -il)carbamato 54-C. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,97 (ddd, J = 11,8, 4,9, 1,6 Hz, 3H), 3,90 - 3,69 (m, 5H), 3,66 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,58 (qd, J = 6,4, 1,4 Hz, 3H), 3,46 (td, J = 12,1, 2,5 Hz, 3H), 3,26 (ddd, J = 11,8, 10,9, 4,7 Hz, 1H), 2,84 (td, J = 6,6, 1,3 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 6,5, 2,1 Hz, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 1H),

1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,70 (td, J = 12,5, 4,9 Hz, 2H), 1,63- 1,51 (m, 4H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 34H), 1,33 (dd, J = 16,2, 6,4 Hz, 11H).

Paso 4

[0485] Se disolvió terc-butil ((2S, 3R,4S)-3-hidroxi-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato 54-C (830 mg, 3,24 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente y se trató Con 4N HCl en dioxano. Se evaporó a sequedad, luego se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces para dar la sal HCl de (2S,3S,4S)-3-azido-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina 54-D.

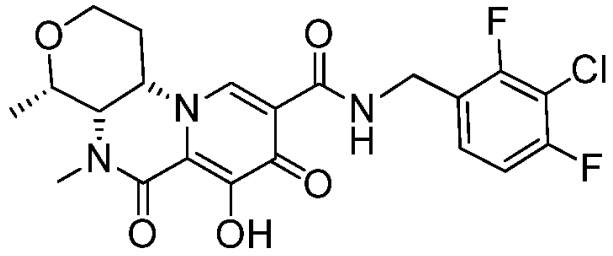
Paso 5-11

[0486] Los pasos 5-11 se realizaron de una manera similar a los pasos 5-11 para el Compuesto 51 para dar el compuesto 54 (4S, 4aS, 11aS)-7-hidroxi-4,5-dimetil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,4,4a,5,6,8,11a-octahidropirano[3,4-e]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,45 (s, 1H), 6,97 - 6,74 (m, 2H), 4,74 - 4,53 (m, 3H), 4,13- 3,86 (m, 3H), 3,71 (ddd, J = 12,3, 9,0, 3,5 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,28 (ddt, J = 13,7, 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d4) δ-78,26, -110,66 (ddd, J = 15,3, 9,0, 6,1 Hz), -114,22 (t, J = 7,1 Hz)..**LCMS-ESI**$^{+}$ (m/z): $[M+H]^{+}$ Fórmula química: $C_{21}H_{20}F_3N_3O_5$, Peso molecular: 451,40; encontrado: 452,17.

Ejemplo 55

Preparación del compuesto 55

[0487]



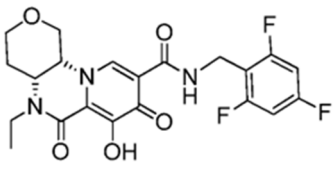
55

[0488] El compuesto 55 se preparó de una manera similar al compuesto 54 sustituyendo (3-cloro-2,4,-difluorofenil) metanamina por 2,4,6-trifluorobencilamina para dar (4S, 4aS, 11aS)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-4,5-dimetil-6,8-dioxo-1,2,4,4a,5,6,8,11a-octahidropirano[3,4-e]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,47 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 7,20 - 6,93 (m, 1H), 4,68 (d, J = 31,9 Hz, 3H), 4,14 - 3,87 (m, 3H), 3,71 (ddd, J = 12,2, 9,1, 3,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,39 - 2,18 (m, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d4) δ-78,25, -116,52 - 118,01 (m), -119,84 (d, J = 7,7 Hz).**LCMS-ESI**$^{+}$ (m/z): $[M+H]^{+}$ Fórmula química: $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_5$, Peso molecular: 467,85; encontrado: 448,15.

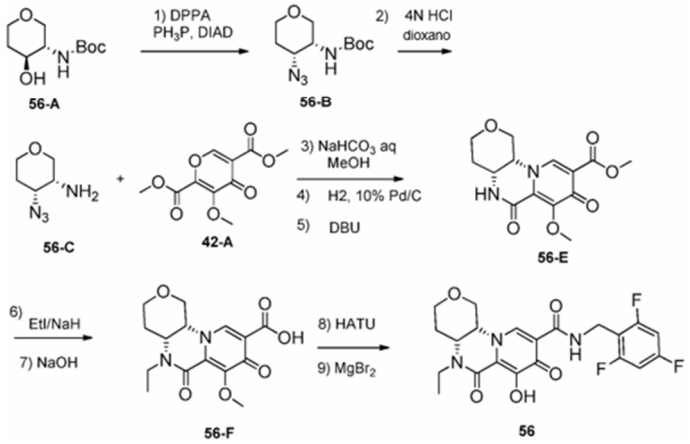
Ejemplo 56

Preparación del compuesto 56

[0489]



56



Paso 1

[0490] Para terc-butil ((3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato 56-A (3,0 g, 13,81 mmol) y trifenilfosfina (4,0 g, 15,25 mmol) en 100 ml de THFse añadió N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,20 mmol) y luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo, 95% (3,3 ml, 16,76 mmol) y la mezcla se agitó durante -10 minutos. Luego se añadió gota a gota difenil fosforil azida (3,6 ml, 16,76 mmol) y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h y se mantuvo a temperatura ambiente durante otras 3 h. La mezcla se diluyó con éter, se filtró y el filtrado se lavó con NH_4Cl saturadO, $NaHCO_3$ saturado y salmuera; luego se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para dar carbamato de terc-butilo ((3R, 4R)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-il) 56-B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,87 (dq, J = 9,8, 4,4, 4,0 Hz, 2H), 3,71 (ddd, J = 11,8, 7,8, 3,9 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,7, 4,3 Hz, 2H), 3,48 (dd, J = 11,4, 7,5 Hz, 1H), 1,87 (dtd, J = 8,7, 5,5, 3,7 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

Paso 2

[0491] Se disolvió terc-butil ((3R, 4R)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato 56-B (1,72 g, 7,1 mmol) en DCM a temperatura ambiente y se trató con 4N HCl en dioxano. Se evaporó a sequedad, luego se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces para dar la sal HCl de (3R, 4R)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-amina 56-C.

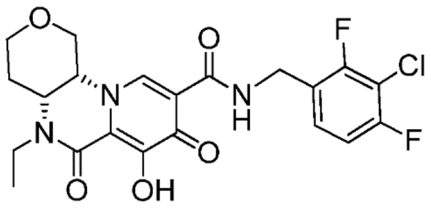
Pasos 3-9

[0492] Los pasos 3-9 se realizaron de manera similar a los pasos 5-11 para el compuesto 51 que sustituye el yoduro de etilo por yoduro para dar el compuesto 56 (4aR, 11aR)-5-etilo-7-hidroxi-6,8-dioxo. -N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,4a,5,6,8,11a-octaftopyrano[4,3-e]pirido[1,2-a]pirazina-9 -carboxamida: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,60 (s, 1H), 6,88 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,74 (dt, J = 15,2, 2,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 4,03- 3,80 (m, 3H), 3,64 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 14,0, 3,6 Hz, 1H), 1,71 (ddt, J = 14,1, 11,0, 5,7 Hz, 1H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol-d4)-78,20, -110,71 (ddd, J = 15,3, 9,0, 6,2 Hz), -114,19 (t, J = 7,1 Hz). **LCMS-ESI$^+$** (m/z): $[M+H]^+$ Fórmula química: $C_{21}H_{20}F_3N_3O_5$, Peso molecular: 451,40; encontrado: 452,19.

Ejemplo 57

Preparación del compuesto 57

[0493]

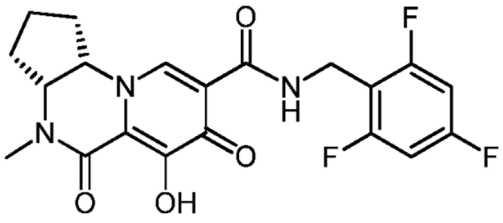


[0494] El compuesto 57 se preparó de una manera similar al compuesto 56 sustituyendo (2,4,6-trifluorofenil) metanamina por (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina para dar el compuesto 57 (4aR, 11aR)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-5-etilo-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,3,4,4a,5,6,8,11a-octahidropirano[4,3-e]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,62 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 4,79 - 4,68 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,44 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 11,6, 4,1 Hz, 1H), 4,03- 3,81 (m, 3H), 3,64 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d4) δ-115,45 - -118,97 (m), -119,92 (d, J = 7,9 Hz). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): [M+H Fórmula química: $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_5$, Peso molecular: 467,85; encontrado: 468,15.

Ejemplo 58

Preparación del compuesto 58

[0495]



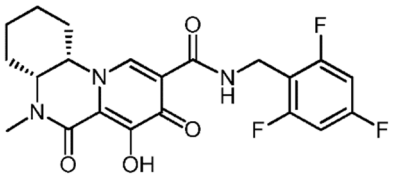
58

[0496] El compuesto 58 se preparó en una secuencia sintética similar a la descrita previamente para el compuesto 29, utilizando (1R, 2S)-ciclopentano-1,2-diamina protegida con N-Boc como un compañero de reacción con la pirona 1-B común descrita anteriormente. Siguiendo los pasos a los que se hace referencia (vide supra), la purificación final se realizó en una columna de gel de sílice de 4 g eluyendo de EtOAc al 100% a EtOAc/MeOH 9:1 para proporcionar el producto final 58.
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,34 (dq, J = 14,0, 7,3 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 7,3, 4,4 Hz, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_3O_4$: 422,13; encontrado: 422,2.

Ejemplo 59

Preparación del compuesto 59

[0497]



59

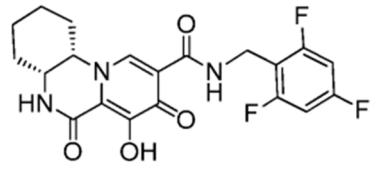
[0498] El compuesto 59 se preparó en una secuencia sintética similar a la descrita previamente para el compuesto 4 utilizando carbamato de terc-butilo ((1R, 2S)-2-aminociclohexil) como un compañero de reacción con la pirona 1-B descrita anteriormente. Siguiendo una secuencia similar a la descrita anteriormente (vide supra), la purificación final se realizó en una columna de gel de sílice de 4 g eluyendo de EtOAc al 100% a EtOAc/MeOH 9:1 para proporcionar el producto final 59.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,62 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,66 - 6,61 (m, 2H), 4,65-4,60 (dd, m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,60 - 1,76 (bm, 4H), 1,22 (m, 1H). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}F_3N_3O_4$: 436,2; encontrado: 436.1.

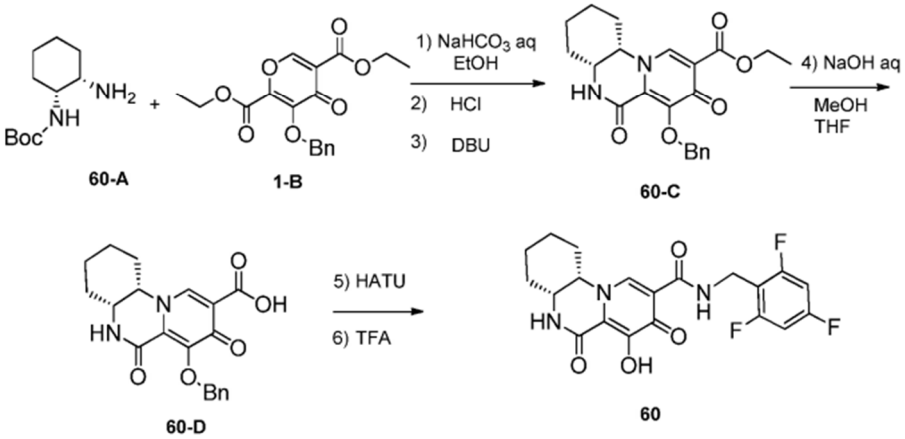
Ejemplo 60

Preparación del compuesto 60

[0499]



60



Paso 1,2,3

[0500] La mezcla de la pirona 1-B (500 mg, 1,44 mmol) y terc-butilo ((1R, 2S)-2-aminociclohexil)carbamato (60-A) (310 mg, 1,44 mmol) con bicarbonato de sodio (Se agitaron 242 mg, 2,88 mmol) en agua (10 ml) y etanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró y se evaporó junto con acetonitrilo para eliminar el agua. El residuo crudo se usó para la siguiente reacción tal como está.

[0501] El residuo crudo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con 4N HCl en dioxano (6 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a sequedad.

[0502] A los residuos anteriores se agregaron 20 ml de etanol anhidro y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2,0 ml, 13,5 mmol). La mezcla se calentó a 60ºC durante 120 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar (4aR, 11aS)-metil-7-metoxi-6,8-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,11a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]quinoxalina-9-carboxilato 60-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para la fórmula química: $C_{22}H_{24}N_2O_5$, Peso molecular: 396,44; encontrado: 397,34.

Paso 4

[0503] A una mezcla del reactivo 60-C (528 mg, 1,33 mmol) en THF (10 ml) y metanol (2 ml) se añadió 1N NaOH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos y luego se acidificó con 2 ml de 3 N HCl y se concentró a sequedad. El ácido bruto 60-D se usó para la siguiente reacción tal como está. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ calculado para la fórmula química: $C_{20}H_{20}N_2O_5$, Peso molecular: 368,38; encontrado: 369,23.

Paso 5, 6

[0504] El intermedio 60-D (1,33 mmol) y (2,4,6-trifluorofenil) metanamina (429 mg, 2,66 mmol) se suspendieron en

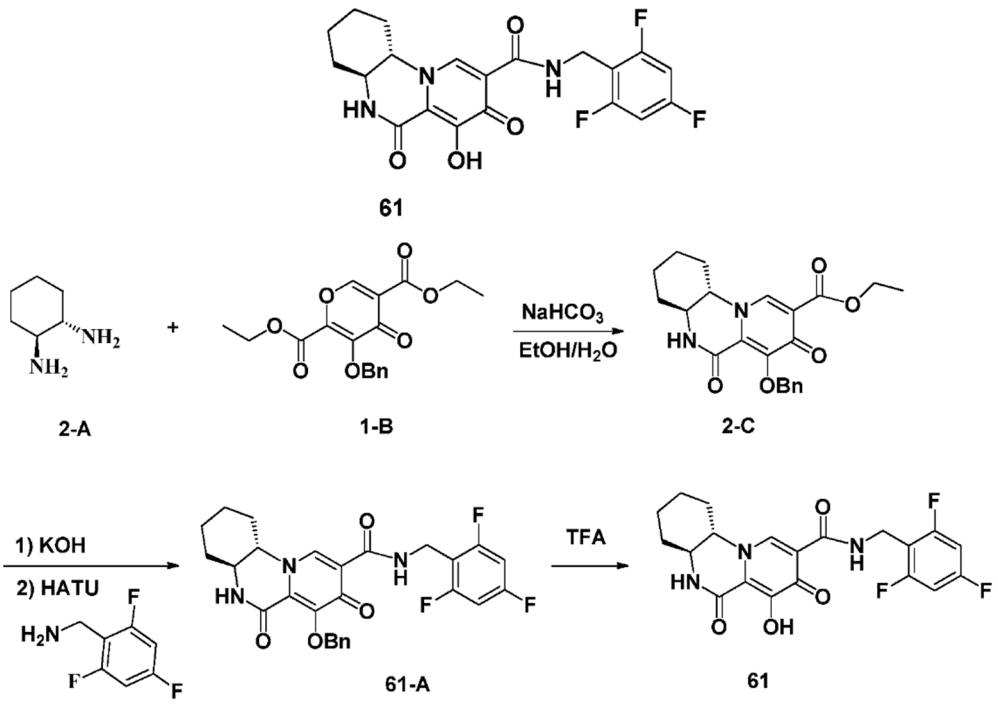
diclorometano (70 ml) y se trataron con diisopropiletilamina (1 ml, 6,2 mmol) en la habitación temperatura. A esta suspensión se le añadió (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio hexafluorofosfato (HATU, 0,76 g, 2,0 mmol). Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con LiCl ac. Al 3%, NH_4Cl saturado y HCl 0,5N. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró. La purificación por cromatografía flash dio la amida deseada.

[0505] El residuo del Paso anterior se disolvió en TFA (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash para dar 6. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 10,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,31 - 6,94 (m, 2H), 4,71 - 4,28 (m, 3H), 4,22 - 3,88 (m, 1H), 2,15 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,48 (m, 4H), 1,38 (dt, J = 27,0, 8,4 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ-109,35 (tt, J = 9,1, 6,3 Hz), -112,48 (p, J = 7,5 Hz). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ Fórmula química: $C_{20}H_{18}F_3N_3O_4$, Peso molecular: 421,32; encontrado: 422,31.

Ejemplo 61

Preparación del compuesto 61

[0506]



Paso 1

[0507] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml se cargó con el reactivo 2-A (0,165 g, 1,45 mmol), 1-B (0,50 g, 1,45 mmol) y $NaHCO_3$ (0,25 g, 2,9 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x) y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 2-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 397.

Paso 2

[0508] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con reactivo 2-C (0,17 g, 0,43 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió 1 N KOH en agua (1,3 ml) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el disolvente completamente y el ácido bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. El ácido bruto (0,27 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,084 g, 0,52 mmol), DIPEA (0,169 g, 1,3 mmol) y HATU (0,20 g, 0,52 mmol) se agitaron en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x), NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4.

Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 61-A. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 512.

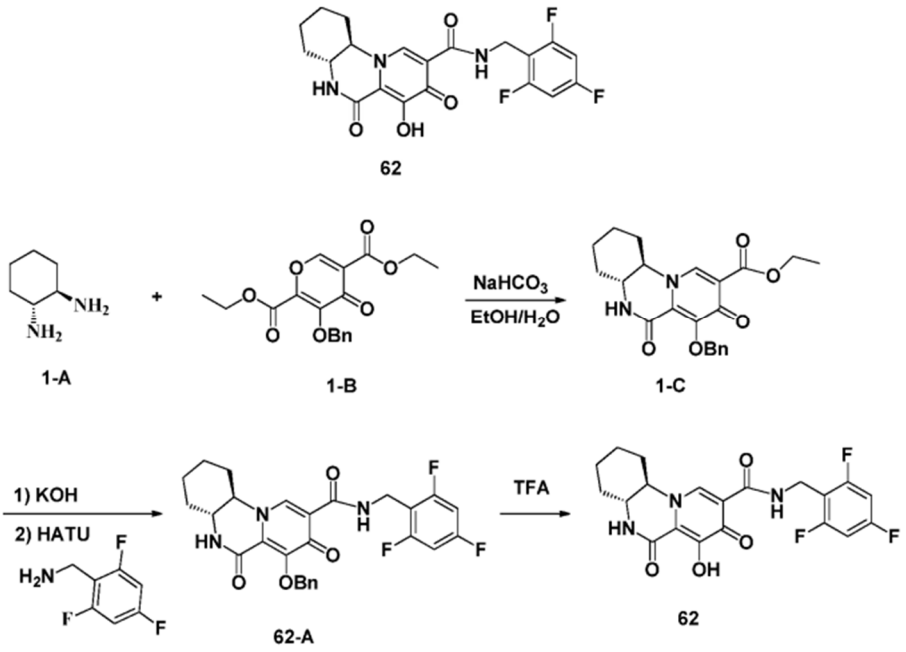
Paso 3

[0509] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 61-A (0,03 g, 0,06 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH al 0-20% en EtOAc para proporcionar el compuesto 61, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,10 - 1,78 (m, 2H), 1,71 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,64 - 1,08 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ-109,41 (m, 1F), -112,48 (d, J = 7,8 Hz, 2 F). **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 422.

Ejemplo 62

Preparación del compuesto 62

[0510]



Paso 1

[0511] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml se cargó con el reactivo 1-A (0,165 g, 1,45 mmol), 1-B (0,50 g, 1,45 mmol) y $NaHCO_3$ (0,25 g, 2,9 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x) y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 1-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 397.

Paso 2

[0512] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 1-C (0,17 g, 0,43 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió 1 N KOH en agua (1,3 ml) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el solvente por completo y el ácido bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. El ácido bruto (0,27 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,084 g, 0,52 mmol), DIPEA (0,169 g, 1,3 mmol) y HATU (0,20 g, 0,52 mmol) en DCM (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x), NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la

concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 62-A. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 512.

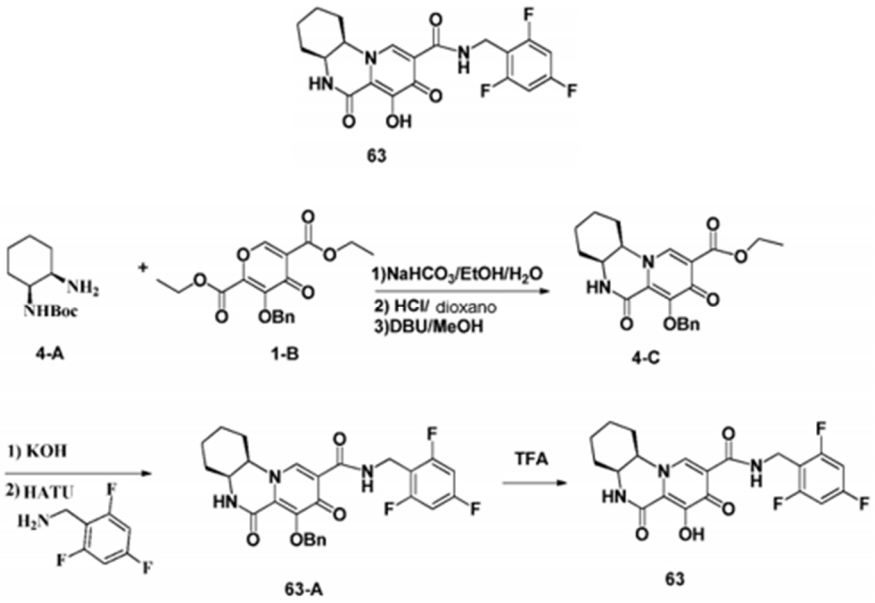
Paso 3

[0513] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml con el reactivo 62-A (0,03 g, 0,06 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH al 0-20% en EtOAc, proporcionando el compuesto 62. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 33,6, 17,4 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,60 - 1,14 (m, 5H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ-109,41 (m, IF), -112,48 (d, J = 7,8 Hz, 2 F).
LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ encontrado: 422.

Ejemplo 63

Preparación del compuesto 63

[0514]



Paso 1

[0515] Un matraz de fondo redondo de 1 bote de 50 ml se cargó con el reactivo 4-A (0,165 g, 1,45 mmol), 1-B (0,50 g, 1,45 mmol) y $NaHCO_3$ (0,25 g, 2,9 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x) y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 4-C. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 397.

Paso 2

[0516] Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con el reactivo 4-C (0,17 g, 0,43 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió 1 N KOH en agua (1,3 ml) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la acidificación con 1 N HCl, la solución se concentró para eliminar el disolvente completamente y el ácido bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. El ácido bruto (0,27 mmol), 2,4,6-trifluorofenil metanamina (0,084 g, 0,52 mmol), DIPEA (0,169 g, 1,3 mmol) y HATU (0,20 g, 0,52 mmol) en DCM (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x), NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 63-A. **LCMS-ESI**$^+$ (m/z): $[M+H]^+$; encontrado: 512.

Paso 3

[0517] Un matraz de fondo redondo de 1 bote y 50 ml se cargó con el reactivo 63-A (0,03 g, 0,06 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando MeOH al 0-20% en EtOAc para proporcionar el compuesto 63. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,65 - 10,18 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,66 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,15 - 1,43 (m, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ 120,53- -120,85 (m, IF), -134,68 - -136,79 (m, 1F), -142,26 - -144,11 (m, IF). **LCMS-ESI**$^{+}$ (m/z): $[M+H]^{+}$ encontrado: 422.

Ejemplo 64

Ensayos antivirales en células MT4

[0518] Para el ensayo antiviral que utiliza células MT4, se agregaron 0,4 µl de 189X de concentración de prueba de 3 veces diluido en serie en DMSO a 40 µl de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, FBS al 10%, penicilina al 1%/estreptomicina, 1 % De L-glutamina, 1% de HEPES) en cada pocillo de placas de ensayo de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado.

[0519] Alícuotas de 1 ml de 2 X 10^{6} células MT4 se pre-infectan durante 1 y 3 horas respectivamente a 37°C con 25 µl (MT4) o bien de medio de crecimiento celular (infectado de forma simulada) o una nueva dilución 1:250 de una reserva de concentrado ABI de VIH-IIIb (0,004 m.o.i. para células MT4). Las células infectadas y no infectadas se diluyen en medio de crecimiento celular y se agregan 35 µl de 2000 células (para MT4) a cada pocillo de las placas de ensayo.

[0520] Las placas de ensayo se incubaron luego en una incubadora a 37ºC. Después de 5 días de incubación, se agregaron 25 µl de reactivo de concentrado CellTiter-Glo™ (Catálogo nº G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, y luego se leyó la quimioluminiscencia utilizando el lector Envision (PerkinElmer).

[0521] Los compuestos de la presente divulgación demuestran actividad antiviral en este ensayo como se muestra en la Tabla 1 a continuación. Por consiguiente, los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento pueden ser útiles para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC.

Ejemplo 65

Ensayo de activación de PXR humano

[0522] Ensayo de gen reportero de luciferasa. Se colocó una línea celular de tumor transformada de forma estable (DPX2) en placas de microtitulación de 96 pocillos. Las células DPX2 albergan el gen PXR humano (NR1I2) y un gen indicador de luciferasa unido a dos promotores identificados en el gen CYP3A4 humano, a saber, XREM y PXRE. Las células se trataron con seis concentraciones de cada compuesto (0,15 ~ 50 µM) y se incubaron durante 24 horas. Se determinó el número de células viables y se evaluó la actividad del gen informador. Control positivo: rifampicina en 6 concentraciones (0,1 ~ 20 µM). Se calculó el % de E_{max} con respecto a la inducción máxima de pliegues por RIF 10 o 20 mM para los compuestos de prueba de acuerdo con la siguiente ecuación que se ajusta para el fondo DMSO: % E_{max} = (inducción de pliegue - 1)/(Inducción de pliegue máximo por RIF - 1) x 100%.

Ejemplo 66

Ensayo de inhibición de OCT2

[0523] La inhibición dependiente de la dosis de la captación mediada por OCT2 de un sustrato modelo ^{14}C-Tetraetilamonio (TEA) por compuestos de ensayo se estudió en células MDCKII de tipo silvestre y transfectadas con OCT2 en 7 concentraciones de 0,014 µM a 10 µM.

[0524] Las células MDCKII se mantuvieron en medio esencial mínimo (MEM) con 1% Pen/Strep, 10% de suero fetal bovino y 0,25 mg/mL de higromicina B en una incubadora establecida a 37°C, 90% de humedad y 5% de CO_2, 24 horas antes del ensayo, se añadieron medios que contenían butirato sódico 5 mM a células MDCKII en matraces, y las células se cultivaron hasta una confluencia del 80-90%. El día del ensayo, las células se tripsinizaron y se resuspendieron en tampón Krebs-Henseleit (KHB), pH 7,4 a 5 x 10^{6} millones de células/ml. Las células se preincubaron

durante 15 minutos en una placa de ensayo antes de la adición del compuesto de ensayo o sustrato.

[0525] Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO y luego se enriquecieron (2 µl) en 0,4 ml de tampón KHB que contenía células transfectadas con OCT2 o de tipo silvestre y se incubaron durante 10 minutos. El ensayo se inició con la adición de 0,1 ml de ^{14}C-TEA 100 mM en tampón KHB (concentración final 20 µM después de la mezcla). La concentración de TEA se basa en el Km. Después de 10 minutos de incubación, la mezcla de ensayo se inactivó con la adición de 0,5 ml de tampón PBS 1X helado. Las muestras se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos y se eliminaron los sobrenadantes. Los pasos de lavado se repitieron cuatro veces con PBS helado. Finalmente, los sedimentos celulares se lisaron con NaOH 0,2 N y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos para asegurar una lisis completa. Las muestras se contaron luego en un contador de centelleo líquido y se utilizaron los recuentos de dpm para realizar los siguientes cálculos. el % de inhibición se calculó de la siguiente manera:% de inhibición = $[1-\{[OCT2]_i-[WT]_{ni}\}/\{[OCT2]_{ni}-[WT]_{ni}\}] *100$ donde, $[OCT2]_i$ representa el conteo de dpm en presencia de compuesto de prueba para cualquiera de las células OCT2, $[OCT2]_{ni}$ representa el conteo de dpm en ausencia del compuesto de prueba para células OCT2 y $[WT]_{ni}$ representa el conteo de dpm en ausencia del compuesto de prueba para células de tipo silvestre, respectivamente.

Tabla 1

Compuesto	CE50 (nM)	CC50 (nM)	OCT2 CI50 (nM)	PXR %inh a 15 uM (ajustado)
1	6,429	27344		32
2	3,904	11217		46
3	2,957	11030		
4	2,527	10536		65
5	4,739	16989		66
29	2,148	16714	216	49
30	3,25	10389		9
58	3,32	10893	2493	25
59	3,424	11398	2511	44
31	2,623	52456	10000	1
6	5,019	21974		
32	3,799	57143	10000	19
7	14,853	19849		36
48	4,303	32281		1
49	3,317	11994		1
33	2,838	31116		12
34	2,226	32326		3
50	2,682	48439		1
35	3,804	16456		6
8	16,53	57143		24
21	3,452	31068		6
36	1,576	19678		5
37	4,269	33946		35
38	2,827	16566		67
42	5,667	31872		3
43	2,884	11301		13
23	3,768	17969		8
24	7,293	37521		29
44	5,68	38020		32
45	7,261	36670		33
39	2,578	12846	10000	5
9	1,401	11311		27
10	7,649	34916		
11	3,685	8324		4
40a	1,278	29014		4
40b	1,31			22
12	6,261	36464	6400	18

Compuesto	CE_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	OCT2 IC_{50} (nM)	PXR %inh a 15 uM (ajustado)
13	10,716	7320.2		5
25a	4,584	25926		20
25b	4,37	26702	10000	13
26a	5,266	24336		15
26b	4,935	30874		24
51	5,278	6711.2		33
46	2,926	28230		8
52	4,953	2825		24
14	2,894	11622		26
15	7,923	14919		6
16	2,13	11527		7
53	6,044	13293		46
27	1,169	57143		
55	1,907	9660.9		2
54	2,924	23928		8
41	2,876	27440		21
17	4,805	23913		7
18	3,334	26931		2
47	5,704	27246		9
56	3,068	4486.6		10
57	2,285	6454.4		3
19	4,278	27825		11
20	9,598	34090		1
60	1,9	13773		2
22	12,2	38349		4
28	4,4	10811	10000	4
63	2,2	10331		5
62	7,3	24246		0
61	6,3	31410		0

[0526] Los datos en la Tabla 1 representan un promedio a lo largo del tiempo de cada ensayo para cada compuesto. Para ciertos compuestos, se han realizado múltiples ensayos a lo largo de la vida del proyecto.

Ejemplo 67

Análisis farmacocinético tras la administración oral o intravenosa a ratas SD macho

[0527] El análisis farmacocinético se realizó en los compuestos 25b y 39 después de la administración intravenosa u oral a ratas.

[0528] Los compuestos de ensayo se formularon en etanol al 5%, PEG 300 al 55% y agua al 40% a 0,1 mg/ml para infusión IV y para administración oral.

[0529] Cada grupo de dosificación consistía en 3 ratas Sprague-Dawley macho. En la dosificación, los animales pesaron un promedio de 0,25 kg. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 4 horas después de la dosificación.

[0530] Para el grupo de infusión IV, el artículo de prueba se administró mediante infusión intravenosa durante 30 min. La velocidad de infusión se ajustó de acuerdo con el peso corporal de cada animal para administrar una dosis de 0,5 mg/kg. Para el grupo de dosificación oral, el artículo de prueba se administró por sonda oral a 5 ml/kg para una dosis de 0,5 mg/kg.

[0531] Para el análisis farmacocinético de compuestos administrados por vía intravenosa, se tomaron muestras seriales de sangre venosa (aproximadamente 0,3 ml cada una) de cada animal a 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,50, 3,00, 6,00, 8,00, 12,0, 24,0, 48 y 72 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos VacutainerTM que contenían EDTA-K2 como anticoagulante y se colocaron inmediatamente en hielo húmedo en espera de la centrifugación para plasma. Se usó un método de LC/MS/MS para medir la concentración del compuesto de ensayo en plasma. Se añadió una alícuota de 50 µl de cada muestra de plasma a una placa limpia de 96 pocillos y se agregaron 200 µl de acetonitrilo frío/solución estándar interna (ACN)/(ISTD). Después de la precipitación de proteínas, se transfirió una parte alícuota de 110 µl del sobrenadante a una placa limpia de 96 pocillos y se diluyó con 300 ml de agua. Se inyectó una alícuota de 10 µl de la solución anterior en un sistema de triple cuadrupolo LC/MS/MS

ABSciex API-4000 utilizando una columna de HPLC HyPurity C18 (30 x 2,1 mm, 3 µ), de Thermo-Hypersil (n.° de pieza 22103-032130). Se usó una bomba binaria Agilent serie 1200 (P/N G1312A Bin Pump) para elución y separación, y se utilizó un inyector automático Pal HTS (LEAP Technologies, Carrboro, NC) para la inyección de muestra. Se utilizó un espectrómetro de masas triple cuadrupolo API-4000 en modo de monitoreo de reacción múltiple (Applied Biosystems, Foster City, CA). La cromatografía líquida se realizó utilizando dos fases móviles: la fase móvil A contenía 0,1% de ácido fórmico y 1% de isopropilamina en solución acuosa, y la fase móvil B contenía 0,1% de ácido fórmico y 1% de isopropilamina en solución acuosa. Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental en los datos de concentración de plasma en el tiempo. Los datos resultantes se muestran en las tres primeras columnas de la Tabla 2, En la Tabla 2, Cl se refiere al aclaramiento, que caracteriza la velocidad a la que se elimina el fármaco del plasma. Cuanto más baja es la eliminación de un medicamento, más larga es la vida media de eliminación en el cuerpo. Vss se refiere al volumen de distribución en estado estable e indica qué tan bien se distribuye un fármaco en los tejidos. Cuanto más grande es el Vss, más larga es la vida media de eliminación en el cuerpo. MRT se refiere al tiempo de residencia promedio, que es una medida del tiempo promedio que existen las moléculas en el cuerpo.

[0532] Para el análisis farmacocinético de compuestos administrados por vía oral, se tomaron muestras seriales de sangre venosa (aproximadamente 0,3 ml cada una) de cada animal en puntos temporales de 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 24,0, 48,0 y 72 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recolectaron, prepararon y analizaron de manera similar a los estudios intravenosos descritos anteriormente. Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental en los datos de concentración de plasma en el tiempo. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 2, En la Tabla 2, F (%) se refiere a la biodisponibilidad oral.

Tabla 2 - Farmacocinética de la rata

Compuesto	Cl (L/h/kg)	Vss (L/kg)	MRT (h)	%F (solución)
25b	0,0013	0,141	119	39
39	0,0023	0,212	105	15
Dolutegravir	0,01	0,17	12,4	84

Algunos compuestos de referencia también fueron ensayados en análisis farmacocinético en perros.

Ejemplo 68

Ensayo de resistencia

[0533] Para el ensayo antiviral que utiliza células MT-2, se agregaron 50 µl de una concentración de prueba 2X de compuesto diluido en serie 3 veces en medio de cultivo con FBS al 10% a cada pocillo de una placa de 96 pocillos (9 concentraciones) por triplicado. Las células MT-2 se infectaron con variantes de tipo silvestre o mutantes de VIH-1 durante 3 horas usando un volumen de inóculo viral determinado para producir un 90% de destrucción celular. Luego se agregaron cincuenta microlitros de suspensión de células infectadas en medio de cultivo con FBS al 10% (~1,5 X 10^4 células) a cada pocillo que contenía 50 µl de compuesto diluido en serie. Las placas con cultivos infectados por VIH se incubaron luego a 37ºC durante 5 días en presencia de los compuestos ensayados. Después de 5 días de incubación, se agregaron a cada pocillo 100 µl de reactivo CellTiter-Glo™ (Catálogo nº G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI). La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de una lectura de quimioluminiscencia.

Análisis de los datos

[0534] La lectura de la quimioluminiscencia de la respuesta de la dosis antiviral de 10 puntos se analizó directamente mediante el ajuste de la curva con la ecuación (I) para determinar la CE_{50}.

$$y = -\left(\frac{M \times EC_{50}{}^{n}}{EC_{50}{}^{n} + [I]^{n}}\right) + \left(\frac{(M + H) \times CC_{50}{}^{m}}{CC_{50}{}^{m} + [I]^{m}}\right) \quad \text{(I)}$$

donde *y* = supervivencia celular, M = supervivencia celular máxima habilitada por la protección del fármaco, H = supervivencia celular inicial sin protección del fármaco, *n* = Coeficiente de Hill de la respuesta de dosis antiviral, *m* = coeficiente de Hill de la respuesta de la dosis de citotoxicidad, y [*I*] = Concentración del inhibidor.

[0535] Los valores de CE_{50} (media ± desviación estándar) se calcularon a partir de al menos tres experimentos independientes realizados por triplicado. El cambio en la actividad antiviral de los compuestos analizados se calculó como una proporción de la CE_{50} media para cada virus mutante dividida por la CE_{50} media del virus WT de control. Un cambio de pliegue menor significa que el virus mutante muestra menos resistencia a ese compuesto.

Ejemplo 69

Unión a proteínas plasmáticas

Instrumento de y reactivos para diálisis

[0536] La unión a proteínas plasmáticas se determinó utilizando un dializador de equilibrio HTD96b con una base de placa, una placa de presión de acero inoxidable y una bolsa de teflón. 9 barras de teflón, etiquetadas secuencialmente de la A a la I, se ensamblaron con dos bielas de acero inoxidable. Las membranas se colocaron entre dos barras de teflón, con la membrana colocada aproximadamente 2 mm por debajo del borde superior de la barra y el borde de la membrana inferior se superpuso a la parte inferior de todos los pocillos. La membrana se empapó durante aproximadamente 20 minutos en agua, aproximadamente 20 minutos en etanol (30/70 v/v) y se enjuagó con agua tres veces para eliminar el etanol. Se empapó en PBS durante al menos 30 minutos. Se utilizó plasma en EDTA de sodio (bioreclamación o equivalente). El plasma (sin ajustar el pH) se almacenó a -80°C y se descongeó a temperatura ambiente antes de su uso.

Soluciones de reserva y temple

[0537] La solución madre de los compuestos ensayados estaba a 200 µM en DMSO. La solución de enfriamiento utilizada fue de 50 nM de un estándar interno en 100% de ACN.

Soluciones de artículos de prueba en plasma y CCM

[0538] Para preparar una solución 2 µM del compuesto analizado en plasma, se agregaron 5 µl de una solución madre 200 µM a 495 µl de plasma blanco.

Procedimiento de diálisis de equilibrio: dializador HTD 96b

[0539] Se añadieron 100 µl de plasma con 2 µM de compuesto de prueba en un lado del pozo. Se agregaron 100 µl de tampón (para plasma frente a tampón) en otro lado del pozo.

[0540] La placa de 96 pocillos se cubrió usando una película de sellado adhesivo y se incubó durante 24 horas a 37ºC con rotación lenta.

[0541] Este procedimiento fue replicado para cada compuesto.

Preparación de la muestra para su análisis

[0542] Se colocaron 50 µl de muestra de plasma en una placa de 96 pocillos y se agregaron 50 µl de tampón.

[0543] Se pusieron 50 µl de tampón en una placa de 96 pocillos. Se añadieron 50 µl de plasma.

[0544] Se añadieron 300 µl de solución de enfriamiento y la placa se selló y se agitó durante 15 minutos.

[0545] El material se centrifugó durante 30 minutos a 3000 RPM y se transfirieron -250 µl a una placa corta. Las muestras fueron analizadas por LC/MS.

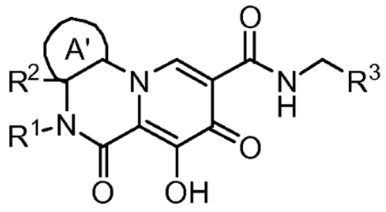
[0546] Los datos resultantes se muestran en la última fila de la Tabla 3 como "% Libre" que corresponde al porcentaje de compuesto no unido a proteínas.

Tabla 3- Resistencia (cambio de pliegue, mutante frente a tipo silvestre (wt) en células MT2) y % de compuesto libre en la unión a proteínas plasmáticas

Compuesto	E138K/ Q148K	G140S/ Q148R	E92Q/ N155H	N155H/ Q148R	wt (nM)	%HP libre/ tampón
25b	2,3	1,9	2,2	2,2	1,4	<0,1%
39	1,5	1,8	2,3	2,8	0,9	0,67
41	3,5	2,9	2,1	1,8	2,0	5,7
33	5,9	2,5	0,9	2,2	2,5	5,6
44	23,8	5,9	2,3	17,7	7,8	6,8
Dolutegravir	8,2	3,7	1,9	2,5	1,7	1,0

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

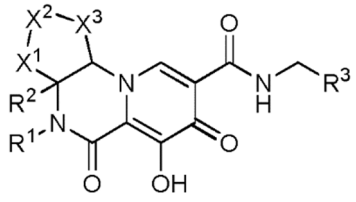
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A' es cicloalquilo monocíclico C_{3-7}; en donde cada cicloalquilo monocíclico C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^4;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un anillo espiro o cicloalquilo C_{3-6} fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con al menos 3 grupos R^5; y
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A' se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo y ciclopentilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^4, en el que cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo y metilo; o dos R^4 conectados a los mismos o adyacentes átomos de carbono forman un espiro dioxolano o un anillo de ciclopropilo fusionado.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A' está sustituido con dos grupos R^4, en donde los dos R^4 conectados a los mismos átomos de carbono o adyacentes forman un espiro dioxolano o un anillo de ciclopropilo fusionado.

4. El compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X_1, X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CHR^4, C=O y CH_2CHR^4; siempre que no más de uno de X^1, X^2 y X^3 sea C=O;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y CH_3;
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6};
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloC_1-C_3 alquilo y C_1-C_3 alquilo;
R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con tres grupos R^5;
cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo y halógeno;

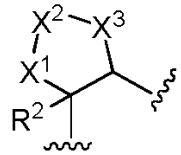
opcionalmente en donde R^4 es H.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

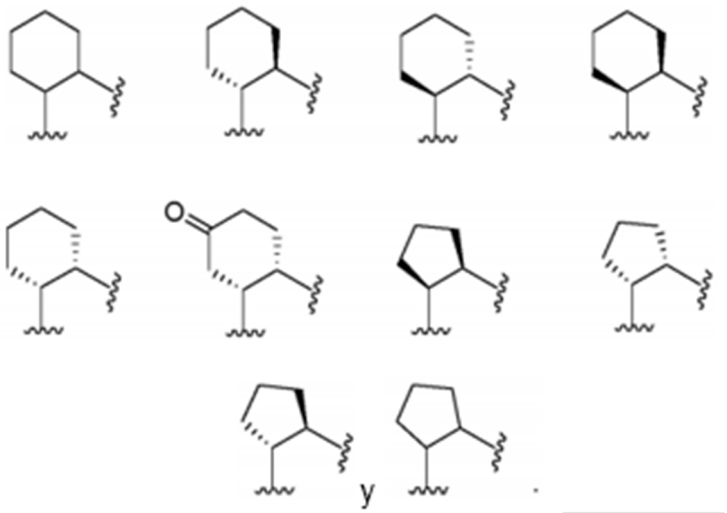
i) X^3 es CHR^4; y X^1 y X^2 son cada uno independientemente CHR^4 o C=O, opcionalmente en donde -X_1-X_2-X_3- es- CH_2-CH_2-CH_2-; o
ii) uno de X^1 y X^3 es CH_2CHR^4 y el otro de X^1 y X^3 es CHR^4; y X^2 es CHR^4 o C=O, donde opcionalmente -X_1-X_2-X_3- se selecciona del grupo que consiste en -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- y -CH_2-C(O)-CH_2-CH_2-.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, CHF_2, metilo y haloC_1-C_3 alquilo, opcionalmente en donde R^2 es hidrógeno o CHF_2.

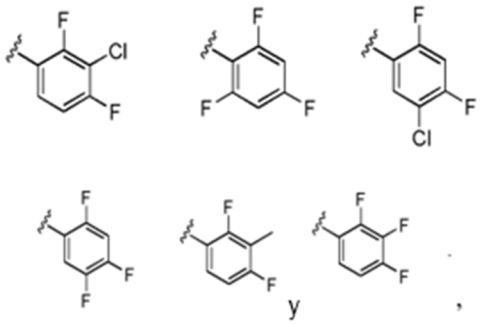
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



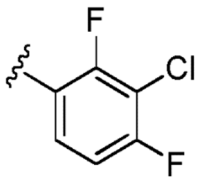
se selecciona del grupo que consiste en:



8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es fenilo sustituido con tres grupos R^5, en donde cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo y halógeno, opcionalmente en donde cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, flúor y cloro,
opcionalmente, en el que R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



opcionalmente en donde R^3 es

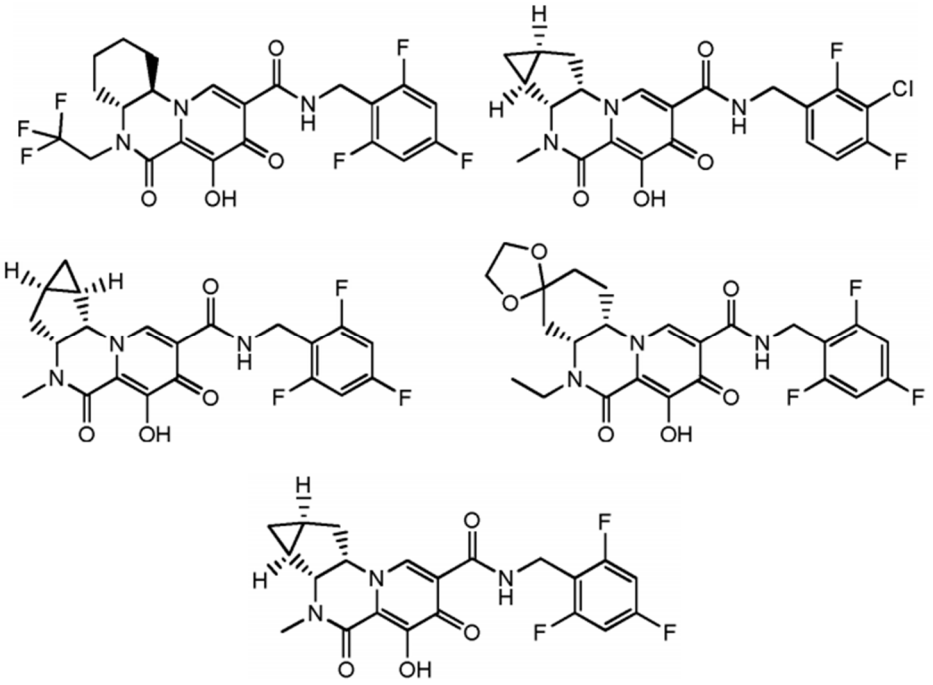


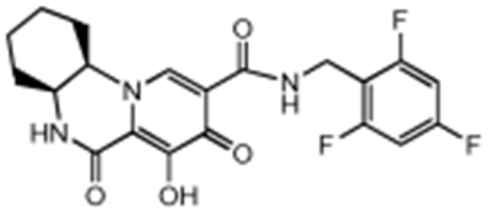
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1-C_3 alquilo, haloalquilo C_{1-2} y cicloalquilo C_{3-5},

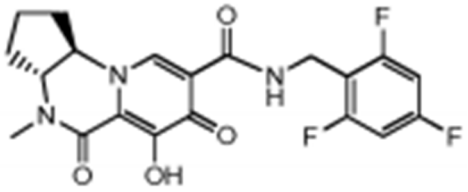
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CH_2CF_3, CH_2CHF_2 y ciclopropilo, opcionalmente en donde R^1 es etilo; o en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo

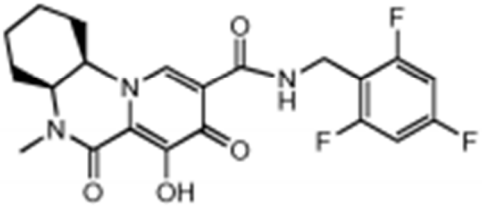
C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6}, opcionalmente en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en CH_2CF_3, CH_2CHF_2 y ciclopropilo.

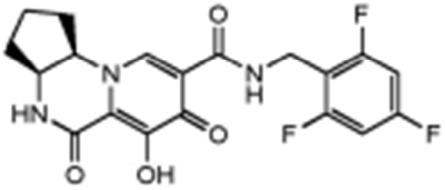
11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

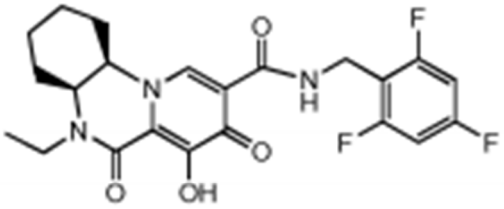


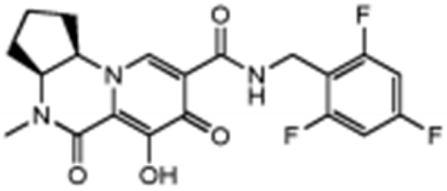


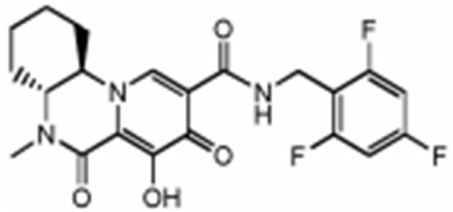


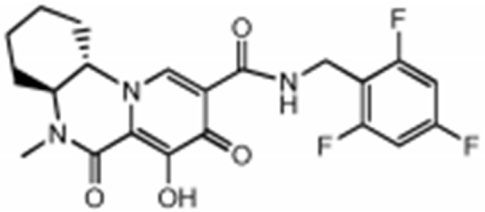


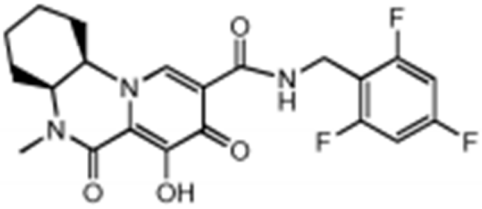


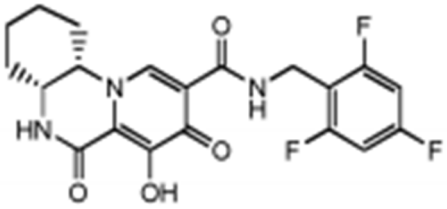


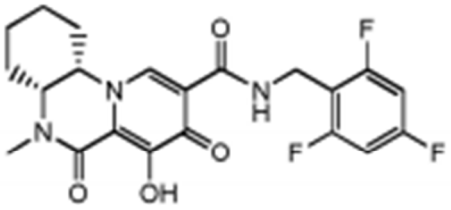


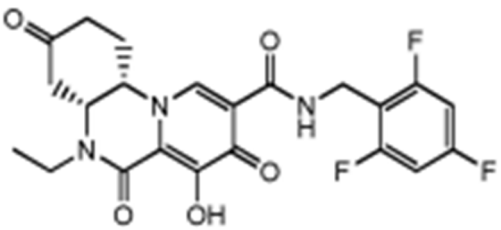


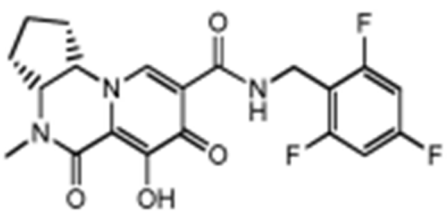


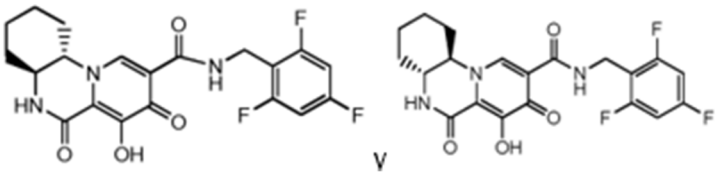












V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en el que la composición farmacéutica comprende, además:

i) uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en el que el uno o más agentes terapéuticos adicionales es un agente anti-VIH, opcionalmente en el que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y combinaciones de los mismos; o
ii) un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y hemofumarato de tenofovir alafenamida y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto. de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una composición farmacéutica de la reivindicación 12, opcionalmente en donde dicho método

i) comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales es un agente anti-VIH, opcionalmente en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y combinaciones de los mismos o
ii) comprende además administrar al ser humano un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato; y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

14. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para uso en terapia médica.

15. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.