

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 131**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01) **A61K 31/554** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01) **A61K 31/675** (2006.01)  
**A61K 31/439** (2006.01) **A61K 31/683** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/541** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2016 PCT/US2016/031707**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16183118**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2016 E 16728765 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3294739**

54 Título: **Compuestos tricíclicos como agentes antineoplásicos**

30 Prioridad:

**12.05.2015 US 201562159991 P**  
**10.05.2016 US 201615150492**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.03.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NORRIS, DEREK J.;**  
**VACCARO, WAYNE;**  
**DEBENEDETTO, MIKKEL V.;**  
**DEGNAN, ANDREW P.;**  
**DE LUCCA, GEORGE V.;**  
**DESKUS, JEFFREY A.;**  
**HAN, WEN-CHING;**  
**KUMI, GODWIN KWAME;**  
**SCHMITZ, WILLIAM D.;**  
**STARRETT, JOHN E., JR.;**  
**HILL, MATTHEW D. y**  
**HUANG, HONG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 746 131 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos tricíclicos como agentes antineoplásicos

**5 Campo de la invención**

La invención proporciona nuevos compuestos tricíclicos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y para su uso, por ejemplo, en el tratamiento o la profilaxis de ciertos cánceres y en terapia.

**10 Antecedentes de la invención**

Los genomas de organismos eucariotas están muy organizados en el núcleo de la célula. Las largas cadenas de ADN bicatenario se enrollan alrededor de un octámero de proteínas histonas para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime después adicionalmente mediante la agregación y el plegamiento de nucleosomas para formar una estructura de cromatina muy condensada. Son posibles una serie de estados diferentes de condensación y la firmeza de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. Se ha apreciado recientemente que los moldes de cromatina forman un conjunto fundamentalmente importante de mecanismos de control génico denominados regulación epigenética. Al conferir una amplia serie de modificaciones químicas específicas a histonas y ADN (tales como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y SUMOilación) los reguladores epigenéticos modulan la estructura, función y accesibilidad de nuestro genoma, ejerciendo de este modo una gran influencia en la expresión génica.

La acetilación de histonas está asociada más habitualmente a la activación de la transcripción génica, ya que la modificación relaja la interacción del ADN y el octámero de histonas cambiando la electrostática. Además de este cambio físico, se unen proteínas específicas a restos de lisina acetilados en histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios definidos pequeños (-110 aminoácidos) en proteínas que se unen con restos de lisina acetilados habitualmente, pero no exclusivamente, en el contexto de histonas. Hay una familia de aproximadamente 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios y tienen una serie de funciones dentro de la célula. La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-T) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse con dos restos de lisina acetilados en proximidad estrecha, lo que aumenta la especificidad de la interacción.

Se ha señalado que BRD2 y BRD3 se asocian con histonas a lo largo de genes transcritos de forma activa y pueden ayudar a facilitar la elongación transcripcional (Leroy *et al.*, Mol. Cell. 2008 30(1):51-60), mientras que BRD4 parece estar implicada en el reclutamiento del complejo pTEF- $\text{I}3$  a genes inducibles, los que da como resultado la fosforilación de ARN polimerasa y aumento de la producción transcripcional (Hargreaves *et al.*, Cell, 2009 138(1): 1294-145). Se ha señalado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o ejecución de aspectos del ciclo celular y se ha mostrado que permanecen en complejo con cromosomas durante la división celular, lo que sugiere un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas para unir sus genomas con la cromatina de la célula hospedadora, como parte del proceso de replicación vírica (You *et al.*, Cell, 2004 117(3):349-60).

Artículos recientes relacionados con esta diana incluyen Prinjha *et al.*, Trends in Pharmacological Sciences, marzo de 2012, Vol. 33, N.º 3, págs. 146-153; Conway, ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 691-694 y Hewings *et al.*, J. Med. Chem., 2012, 55, 9393-9413.

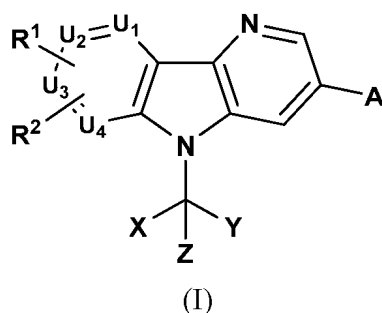
Las moléculas pequeñas inhibitoras de BET que se ha señalado que están en desarrollo incluyen GSK-525762A, OTX-015, TEN- 010 así como otras de la Universidad de Oxford y Constellation Pharmaceuticals Inc.

Se han identificado cientos de efectores epigenéticos, muchos de los cuales son proteínas de unión a cromatina o enzimas modificadoras de cromatina. Estas proteínas se han asociado con varios trastornos tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer. Por tanto, estos compuestos que inhiben la unión de un bromodominio con sus proteínas acetiladas afines, son prometedores para nuevos enfoques en el tratamiento de una serie de enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias y en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

El documento US 20140256706 desvela inhibidores de bromodominios de BET y el documento WO 2009/085185 desvela inhibidores de Cdk útiles en el tratamiento de cánceres.

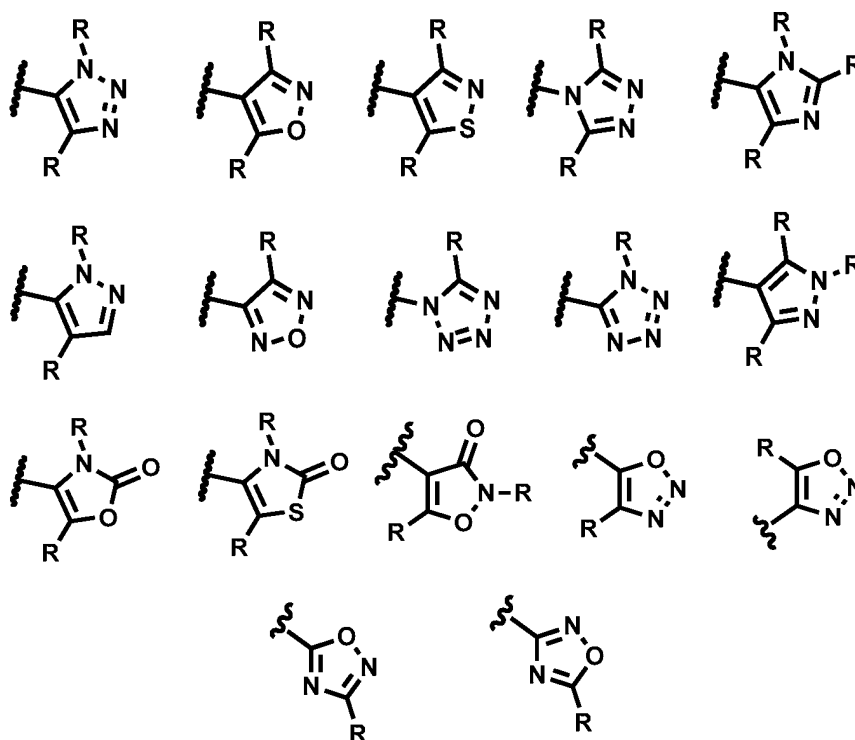
**60 Sumario de la invención**

Se proporciona un compuesto de fórmula (II)



en donde:

- 5 U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub> son independientemente -N- o -CH-, con la condición de que uno de ellos sea -N-; A es



10

15

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquenoil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquinoil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

30

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente

35

sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

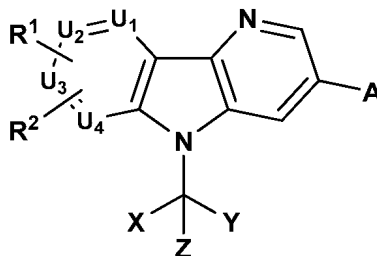
En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia. En particular, el uso es para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor de bromodominio.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones autoinmunes e inflamatorias.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer.

### Descripción detallada de la invención

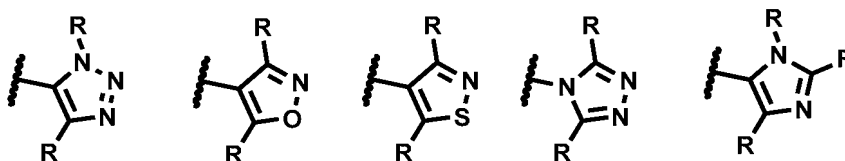
En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula

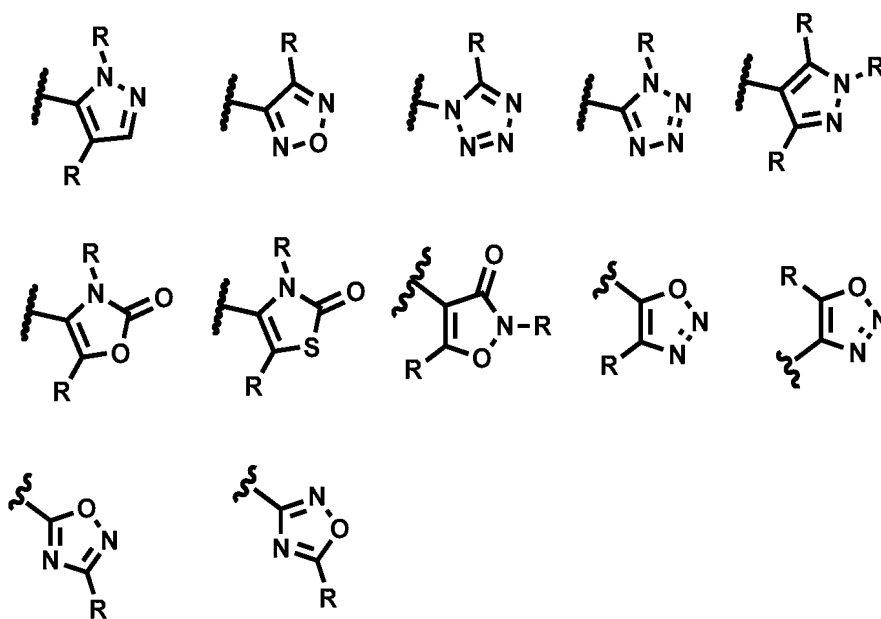


(I)

en donde:

U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub> son independientemente -N- o -CH-, con la condición de que uno de ellos sea -N-; A es





5

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ralquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloilo opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

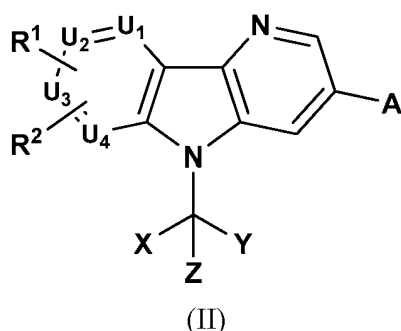
R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloilo opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

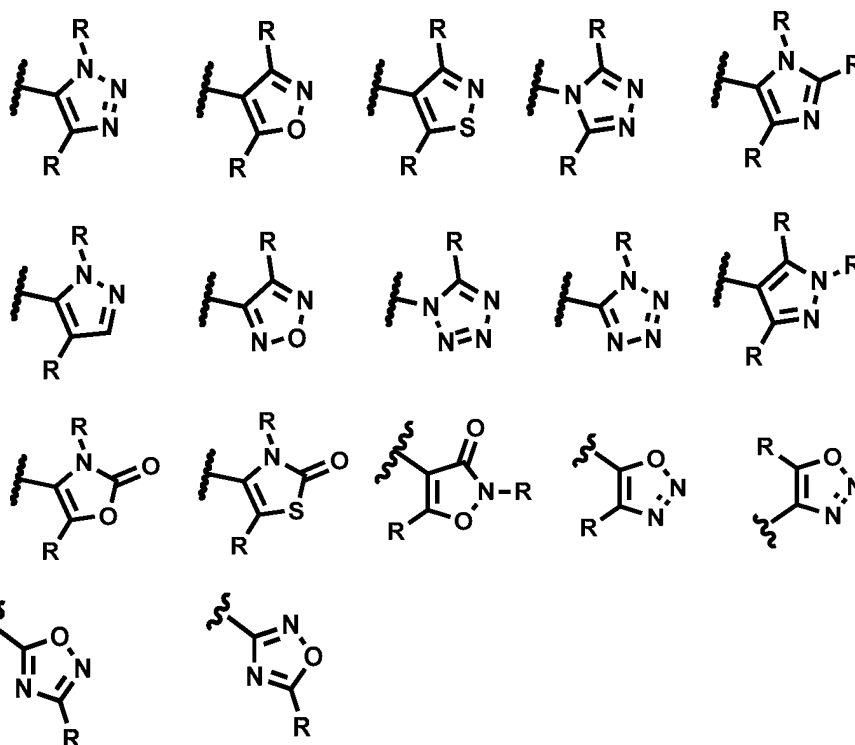
y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otro aspecto de la invención dentro del alcance del primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II)



en donde:

- 5 U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub> son independientemente -N- o -CH-, con la condición de que uno de ellos sea -N-; A es



10

15

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ralquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

30

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

35

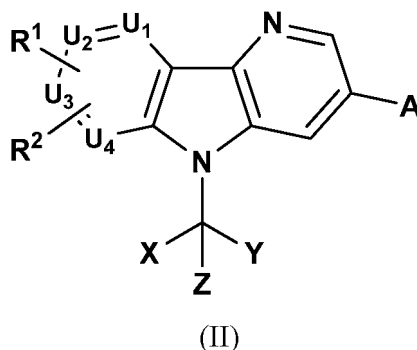
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

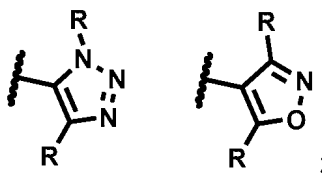
y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto dentro del alcance de los anteriores aspectos, se proporciona un compuesto de la fórmula



15 en donde

A es



20

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ralquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

25

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

35

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

40

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,

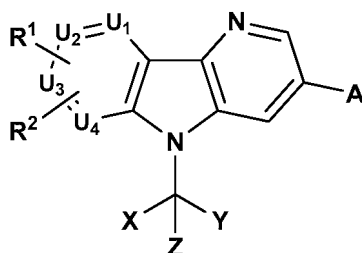
45

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la formula



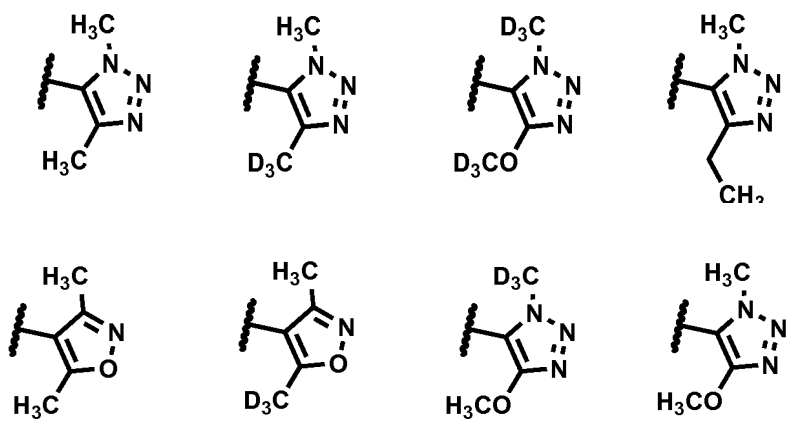
(II)

5

en donde:

A es

10



15

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicliil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

25

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

30

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,

35

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

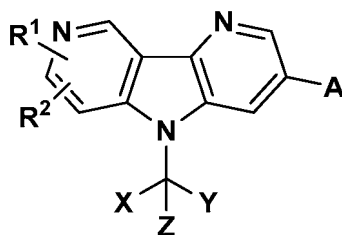
40

En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la formula

en donde:

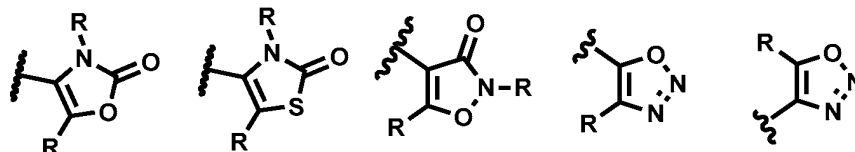
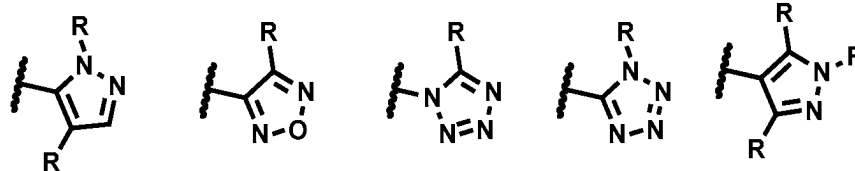
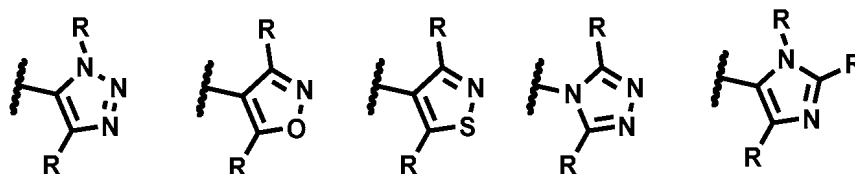


A es

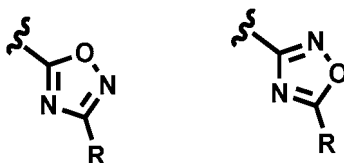


(III)

5



10



;

15

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ralquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

30

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

35

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

5

opcionalmente sustituido, R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

10

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

15

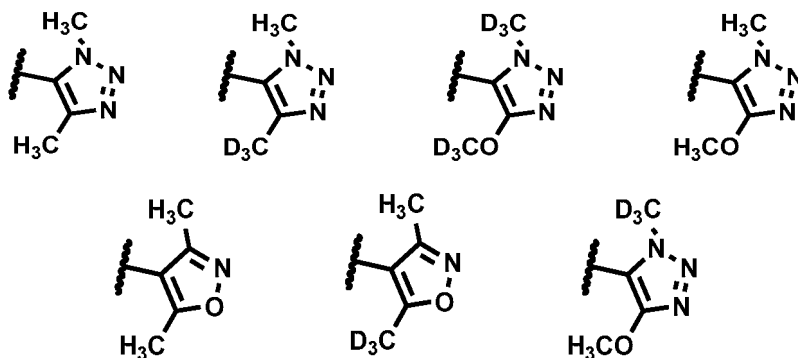
R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula

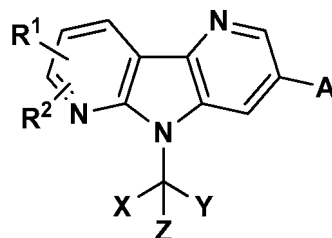
A es

20



25

En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula

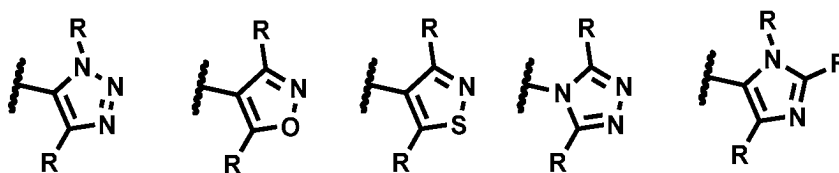


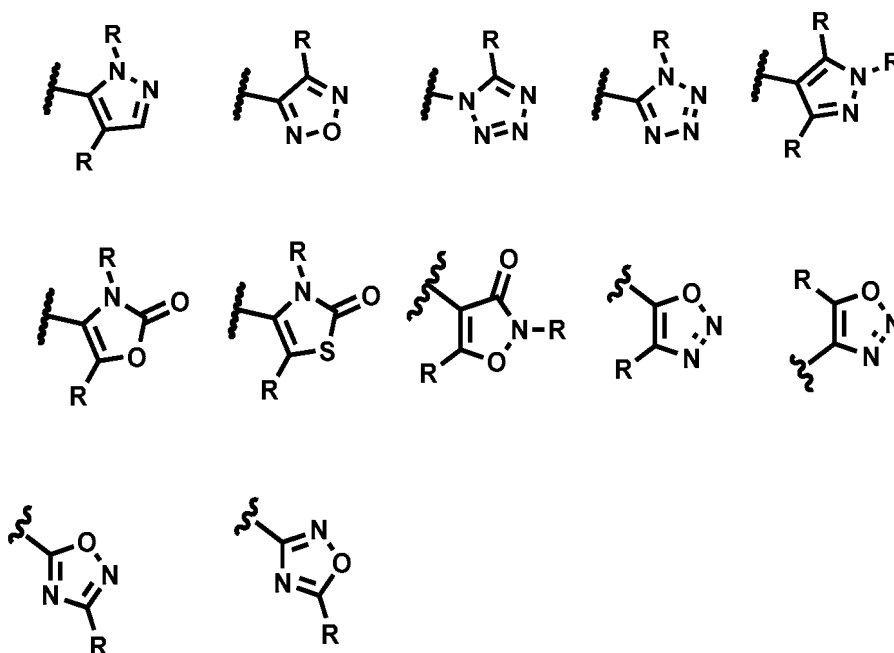
(IV)

30

en donde:

A es





5

;

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ralquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

20

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

25

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

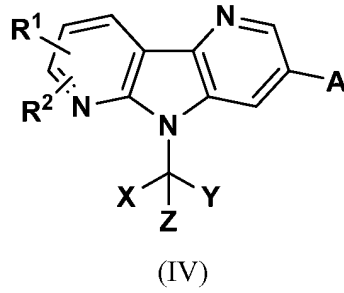
30

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

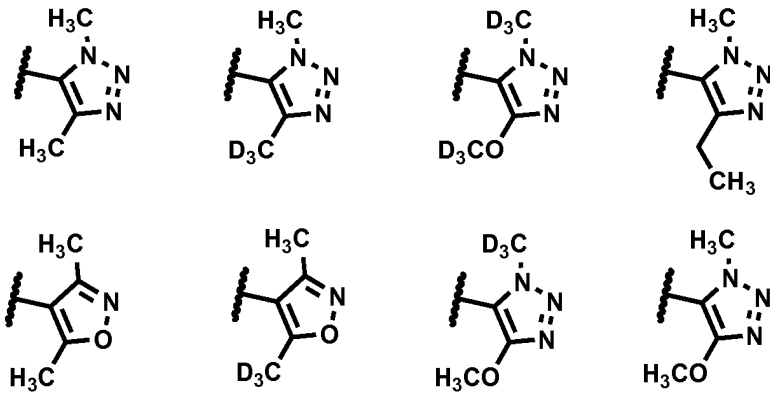
40

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

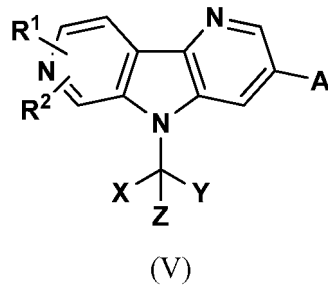
45 En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula



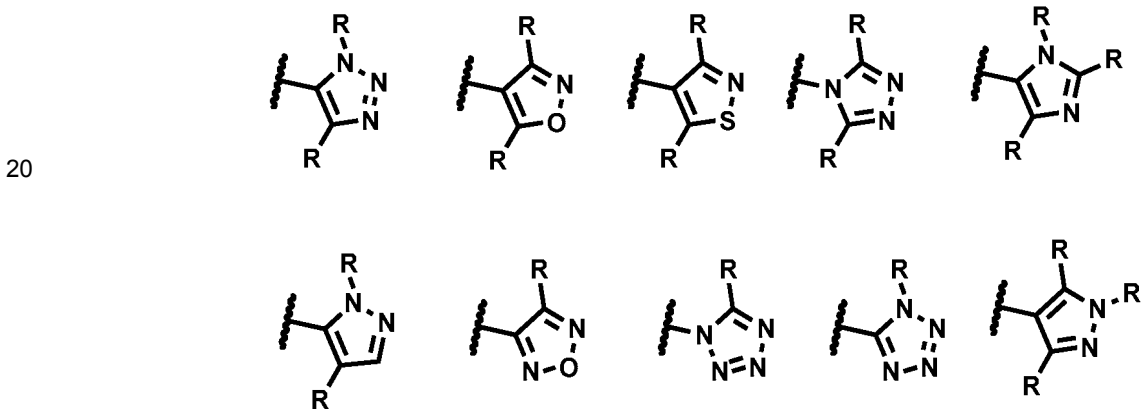
5 en donde:  
A es

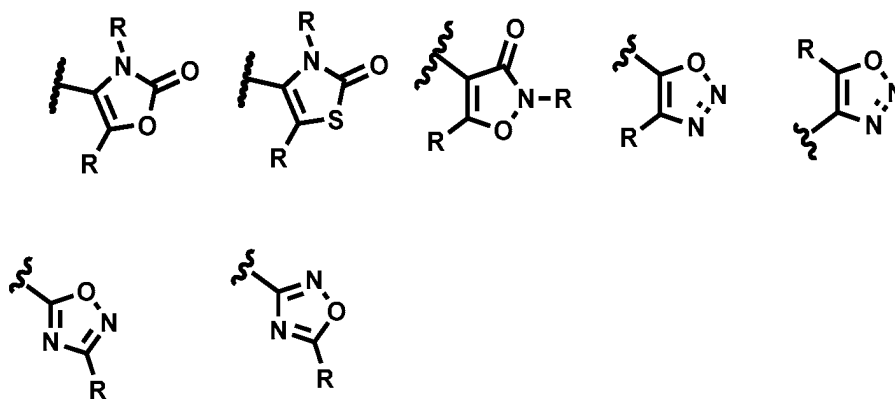


10 En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la fórmula (V)



15 en donde:  
A es





5

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ralquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

20

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

25

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloilo opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

30

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

35

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloilo opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

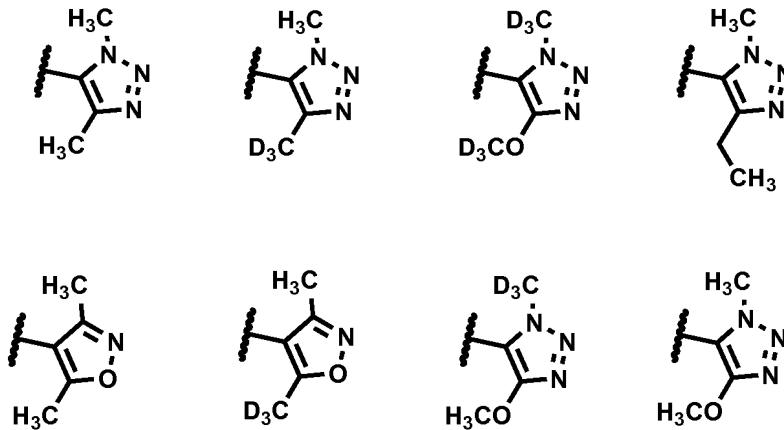
40

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

En otro aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de fórmula (V) en donde A es

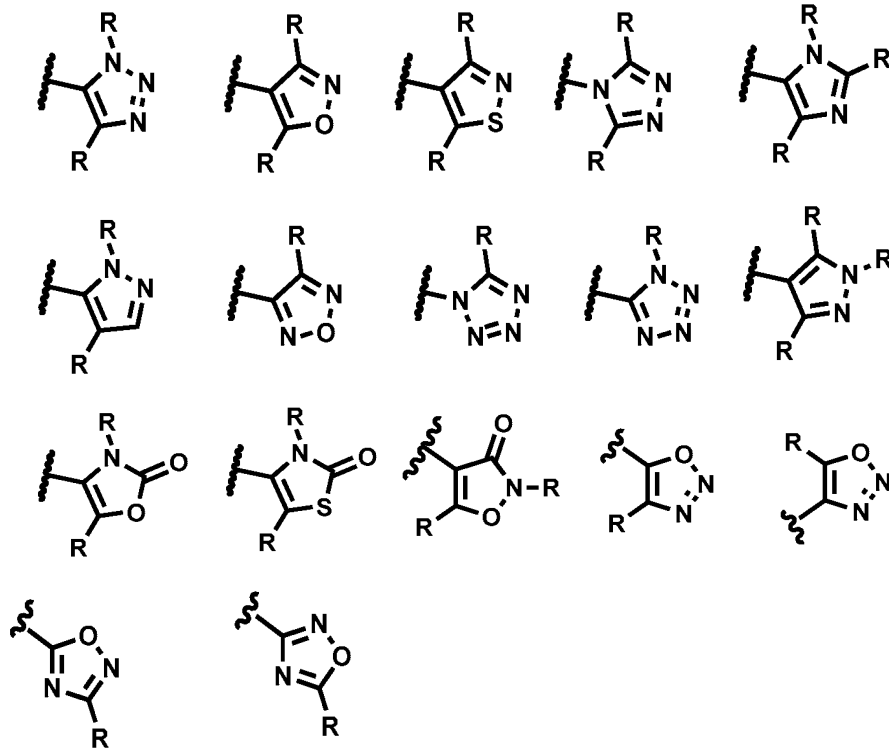
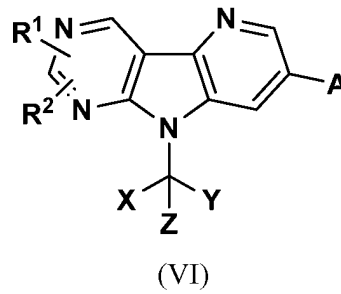


5 También se desvela en el presente documento un compuesto de la fórmula (VI)

en donde:

A es

10



15

20

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)

opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ralquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

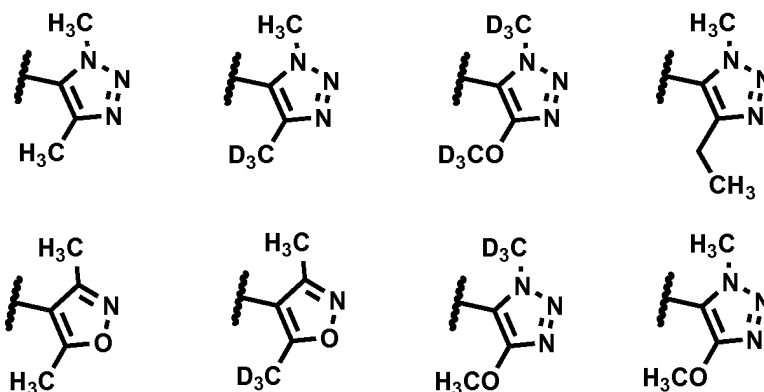
R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula (VI) en donde A es



En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados dentro del alcance del primer aspecto o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los anteriores aspectos.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre los siguientes

5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonyl-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,

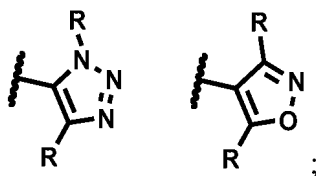
- 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,
- 5 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
10-metanosulfonil-13-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,
- 10 8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-etoxi-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,
- 15 13-(ciclopropilmetoxi)-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,
- 20 8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-etoxi-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,
- 25 13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,
- 30 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,
- 35 N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]ciclopropanosulfonamida,  
13-(ciclopropilmetoxi)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
10-metanosulfonil-13-metoxi-5-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno
- 40 [5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]metanol,  
2-[13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-il]propan-2-ol,
- 45 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]metanol,  
2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol,
- 50 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol,  
2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol,
- 55 2-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol,  
2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol,
- 60 2-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol,  
2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol,
- 65 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol,  
2-[5-(4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol,



4-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona o  
2-{8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol,

5 y/o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención proporciona compuestos en donde A es



10 y R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, OCD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

#### 15 OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 En otra realización, la invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos y composiciones de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

En otra realización, la invención proporciona uno o más compuestos de la invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de diversos tipos de cáncer.

30 En otra realización, el tratamiento y/o profilaxis de diversos tipos de cáncer incluye, por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos.

35 En otra realización, el tratamiento y/o profilaxis de diversos tipos de cáncer incluye, por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple o LMA.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

40 En otra realización, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y otro u otros agentes terapéuticos para su uso de forma simultánea, separada o secuencial en terapia.

45 En el presente documento también se desvela un método para inhibir una proteína que contiene un bromodominio, que comprende poner en contacto dicha proteína con un compuesto ilustrado o una sal o composición del mismo farmacéuticamente aceptable.

#### 50 APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los compuestos de fórmula (I) de la invención son inhibidores de bromodominios y tienen utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades y afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio.

55 En otra realización se proporcionan uno o más compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de una afección crónica autoinmunitaria y/o inflamatoria, en un sujeto que lo necesite.

En una realización adicional, se proporcionan uno o más compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite.

60 En una realización, el sujeto que lo necesita es un mamífero, en particular, un ser humano.

Se cree que los inhibidores de bromodominios son útiles en el tratamiento de varias enfermedades o afecciones relacionadas con inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo de lípidos, fibrosis y en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas.

5 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones autoinmunitarias e inflamatorias tales como artritis reumatoide, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitiligo, dermatosis ampollosas, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I y rechazo agudo de órganos trasplantados.

15 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones inflamatorias agudas tales como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis, incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con implicación orgánica tal como glomerulonefritis, vasculitis, incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu y rechazo agudo de órganos trasplantados.

20 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como septicemia, síndrome séptico, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes postquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria, SRIS asociado con infecciones víricas tales como gripe, herpes zóster, herpes simple y coronavirus.

30 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas con lesión de reperfusión por isquemia tales como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (ictus), síndromes coronarios agudos, lesión por reperfusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación de las arterias coronarias, procedimientos de derivación cardiopulmonar y embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de las extremidades periféricas.

35 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos mediante la regulación de APO-A1 tales como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca.

40 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas tales como virus del herpes, virus del papiloma humano, adenovirus, poxvirus y otros virus de ADN.

45 Los inhibidores de bromodominios también pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores hematológicos, epiteliales, incluyendo carcinomas de pulmón, de mama y de colon, carcinomas de línea media, mesenquimatosos, hepáticos, renales y neurológicos.

50 En una realización, la enfermedad o afección para la que está indicada un inhibidor de bromodominio se selecciona de enfermedades asociadas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como septicemia, quemaduras, pancreatitis, traumatismo grave, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de SRIS, la aparición de choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión renal aguda, hepática, cardíaca y gastrointestinal y mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de los procedimientos quirúrgicos u otros asociados con un alto riesgo de septicemia, hemorragia, daño tisular extenso, SRIS o SDOM (síndrome de disfunción orgánica múltiple). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio es septicemia, síndrome séptico, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de pancreatitis aguda o agudización de pancreatitis crónica. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

60 En una realización, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio se selecciona de infecciones y reactivaciones del herpes simple, calenturas, infecciones y reactivaciones del herpes zóster, varicela, culebrilla, virus del papiloma humano, neoplasia del cuello uterino, infecciones por adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda e infecciones por poxvirus tales como viruela vacuna y viruela y virus de la fiebre porcina africana.

65 Se entiende que la expresión "enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio" incluye cualquiera o todas de las patologías anteriores.

Se desvela en el presente documento un método para inhibir un bromodominio que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Aunque es posible que, para su uso en terapia, pueda administrarse un compuesto de la invención así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo como el compuesto en sí mismo, se presenta más habitualmente como una composición farmacéutica.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Son composiciones de dosificaciones unitarias preferidas las que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. Dichas dosis unitarias pueden administrarse por lo tanto más de una vez al día. Son composiciones de dosificaciones unitarias preferidas las que contienen una dosis o subdosis diaria (para administración más de una vez al día), como se ha enumerado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo.

15 Los tipos de cánceres que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, cánceres de cerebro, cánceres de piel, cánceres de vejiga, cánceres de ovario, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres pancreáticos, cánceres de próstata, cánceres de colon, cánceres de sangre, cánceres de pulmón y cánceres de huesos. Los ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma intestinal tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de las glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma parenquimal de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia/linfoma de linfocitos T de adultos, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

35 Además de defectos de apoptosis hallados en tumores, se considera que los defectos en la capacidad para eliminar células autorreactivas del sistema inmunitario debidos a la resistencia a la apoptosis desempeñan un papel clave en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por que las células del sistema inmunitario producen anticuerpos contra sus propios órganos y moléculas o atacan directamente a tejidos dando como resultado la destrucción de estos últimos. Una incapacidad de esas células autorreactivas para experimentar apoptosis conduce a la manifestación de la enfermedad. Se han identificado defectos en la regulación de la apoptosis en enfermedades autoinmunitarias tales como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.

45 Por tanto, según otra realización, la invención proporciona un compuesto o composición de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria proporcionándolo a un paciente que lo necesite. Los ejemplos de tales enfermedades autoinmunitarias incluyen, por ejemplo, enfermedades del colágeno tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sharp, síndrome CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, telangiectasia), dermatomiositis, vasculitis (enfermedad de Wegener) y síndrome de Sjogren, enfermedades renales tales como síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progreso rápido y glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II, enfermedades endocrinas tales como diabetes de tipo I, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (PEACDE), paratiroidismo autoinmunitario, anemia perniciosa, insuficiencia gonadal, enfermedad de Addison idiopática, hipertireosis, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario, dermatosis tales como pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso, herpes gestacional, epidermolisis ampollosa y eritema multiforme mayor, enfermedades hepáticas tales como cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria de tipo 1, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2, colangitis esclerosante primaria, enfermedades neuronales tales como esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuromiotomía adquirida, síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Muller-Fischer), síndrome del hombre rígido, degeneración cerebelar, ataxia, opsoclon, neuropatía sensorial y acalasia, enfermedades de la sangre tales como la anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática (enfermedad de Werlhof), enfermedades infecciosas con reacciones autoinmunitarias asociadas tales como SIDA, malaria y enfermedad de Chagas.

60 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de determinados tipos de cáncer en sí mismos o en combinación o coadministración con otros agentes terapéuticos o radioterapia. Por tanto, en una realización, los compuestos de la invención se coadministran con radioterapia o un segundo agente terapéutico con actividad citostática o antineoplásica. Los compuestos quimioterapéuticos citostáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, (i) antimetabolitos; (ii) agentes de fragmentación de ADN, (iii) agentes de reticulación de ADN, (iv) agentes intercalantes (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, (vi) venenos de topoisomerasa I, tales como camptotecina o topotecán; (vii) venenos de topoisomerasa II, (viii) agentes dirigidos a microtúbulos, (ix) inhibidores de quinasa (x)

agentes de investigación misceláneos (xi) hormonas y (xii) antagonistas de hormonas. Se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles en combinación con cualquier agente conocido que quede en las 12 clases anteriores así como cualquier agente futuro que esté actualmente en desarrollo. En particular, se contempla que compuestos de la invención pueden ser útiles en combinación con tratamientos de referencia actuales así como cualquiera que se desarrolle en el futuro cercano. Las dosificaciones y los regímenes de dosificación específicos se basarían en el conocimiento creciente de los médicos y la experiencia general en la técnica.

Se proporcionan además en el presente documento compuestos de la presente invención para administrar con uno o más agentes inmunooncológicos. Los agentes inmunooncológicos usados en el presente documento, también conocidos como inmunoterapias de cáncer, son eficaces para potenciar, estimular y/o regular positivamente respuestas inmunitarias en un sujeto. En un aspecto, la administración de un compuesto de la invención con un agente inmunooncológico tiene un efecto sinérgico en la inhibición del crecimiento tumoral.

En un aspecto, el compuesto o los compuestos de la invención se administran secuencialmente antes de la administración del agente inmunooncológico. En otro aspecto, el compuesto o los compuestos de la invención se administran simultáneamente con el agente inmunooncológico. En otro aspecto más, el compuesto o los compuestos de la invención se administran secuencialmente después de la administración del agente inmunooncológico.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden formularse conjuntamente con un agente inmunooncológico.

Los agentes inmunooncológicos incluyen, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, anticuerpo u otra molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes inmunooncológicos biológicos incluyen, pero sin limitación, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En un aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otro aspecto, el anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

En un aspecto, el agente inmunooncológico es (i) un agonista de un receptor estimulante (incluyendo un coestimulante) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (incluyendo un coinhibidor) en linfocitos T, ambos de los cuales dan como resultado la amplificación de respuestas de linfocitos T específicas de antígeno (con frecuencia denominados reguladores de puntos de control inmunitarios).

Determinadas moléculas estimulantes e inhibitoras son miembros de la superfamilia de inmunoglobulina (IgSF). Otra familia importante de ligandos unidos a membrana que se unen con receptores coestimulantes o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimulantes o coinhibidores es la familia TNF de moléculas que se unen a miembros de la familia del receptor de TNF afines, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT $\beta$ R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, linfotóxina  $\alpha$ /TNF $\beta$ , TNFR2, TNF $\alpha$ , LT $\beta$ R, linfotóxina  $\alpha$  1 $\beta$ 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es una citocina que inhibe la activación de linfocitos T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , VEGF y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de linfocitos T, para estimular una respuesta inmunitaria.

En un aspecto, las respuestas de linfocitos T pueden estimularse mediante una combinación de un compuesto de la invención y uno o más de (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de linfocitos T (por ejemplo, inhibidores de puntos de control inmunitarios) tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4, y (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de linfocitos T tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

Otros agentes que pueden combinarse con compuestos de la invención para el tratamiento del cáncer incluyen antagonistas de receptores inhibidores en linfocitos NK o agonistas de receptores activadores en linfocitos NK. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden combinarse con antagonistas de KIR, tales como lirilumab.

Otros agentes más para terapias de combinación incluyen agentes que inhiben o agotan macrófagos o monocitos, incluyendo, pero sin limitación, antagonistas de CSF-1R, tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R incluyendo RG7155 (documentos WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (documentos WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse con uno o más agentes agonistas que se ligan con receptores coestimulantes positivos, agentes bloqueantes que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de linfocitos T antitumorales, agentes que superan rutas supresoras inmunitarias definidas en el microambiente tumoral (por ejemplo, bloquean la interacción con receptor inhibidor (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), agotan o inhiben los Treg (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante agotamiento de perlas

anti CD25 *ex vivo*), inhiben enzimas metabólicas tales comoIDO o invierten/previenen la anergia o el agotamiento de linfocitos T) y agentes que desencadenan activación inmunitaria innata y/o inflamación en sitios tumorales.

5 En un aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de CTLA-4, tal como un anticuerpo antagonista de CTLA-4. Los anticuerpos de CTLA-4 adecuados incluyen, por ejemplo, YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

10 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-1. Los anticuerpos de PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; documento WO2012/145493). El agente inmunooncológico también puede incluir pidilizumab (CT-011), aunque su especificidad para unión a PD-1 se ha puesto en duda. Otro enfoque para dirigirse al receptor PD-1 es la proteína recombinante compuesta del dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado con la parte Fc de IgG1, denominada AMP-224.

15 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-L1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-L1. Los anticuerpos de PD-L1 adecuados incluyen, por ejemplo, MPDL3280A (RG7446; documento WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (documento WO2007/005874) y MSB0010718C (documento WO2013/79174).

20 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3, tal como un anticuerpo antagonista de LAG-3. Los anticuerpos de LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (documento WO10/19570, documento WO14/08218) o IMP-731 o IMP-321 (documentos WO08/132601, WO09/44273).

25 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD137 (4-1BB), tal como un anticuerpo agonista de CD137. Los anticuerpos de CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab y PF-05082566 (documento WO12/32433).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de GITR, tal como un anticuerpo agonista de GITR. Los anticuerpos de GITR adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (documentos WO06/105021, WO09/009116) y MK- 4166 (documento WO11/028683).

30 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista deIDO. Los antagonistas deIDO adecuados incluyen, por ejemplo, INCB-024360 (documentos WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod o NLG-919 (documentos WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

35 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista deOX40, tal como un anticuerpo agonista deOX40. Los anticuerpos deOX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383 o MEDI-6469.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista deOX40L, tal como un anticuerpo antagonista deOX40. Los antagonistas deOX40L adecuados incluyen, por ejemplo, RG-7888 (documento WO06/029879).

40 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista deCD40, tal como un anticuerpo agonista deCD40. En otra realización más, el agente inmunooncológico es un antagonista deCD40, tal como un anticuerpo antagonista deCD40. Los anticuerpos deCD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.

45 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista deCD27, tal como un anticuerpo agonista deCD27. Los anticuerpos deCD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un MGA271 (para B7H3) (documento WO11/109400).

50 La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos o al menos dos de los agentes terapéuticos, de forma sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una forma de dosificación individual que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples formas de dosificación individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea  
55 de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada incluidas, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y la absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los  
60 agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La terapia de combinación también puede incluir la administración de los agentes terapéuticos tal como se ha descrito anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento radiológico.) Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede llevarse a cabo en  
65 cualquier momento adecuado siempre que se consiga un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en los casos apropiados, el efecto

beneficioso todavía se logra cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

## COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y DOSIFICACIÓN

5 La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de fórmula I, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente  
10 invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, gotas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos dirigidos a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural en forma de, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, pomada o un parche de liberación controlada o aerosol para aplicación a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, en forma de un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica o (8) por vía nasal.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

25 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptables, tal como una carga líquida o sólida, un diluyente, un excipiente, un adyuvante de fabricación (p.ej., lubricante, talco magnesio, estearato de calcio o zinc o ácido estérico) o un material encapsulante solvente, implicado en portar o transportar el compuesto objeto de un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhidridos y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

40 Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

45 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito de sodio, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

50 Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de transporte para producir una forma de dosificación individual variarán dependiendo del paciente a ser tratado y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de transporte para producir una forma de dosificación individual generalmente será esa cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, del cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente el 0,1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento del principio activo, preferentemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, lo más preferentemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

65 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado entre el grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres o polianhidridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace que un compuesto de la presente invención sea biodisponible por vía oral.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o  
5 vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, después, si fuera necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral puede estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, grageas (usando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto), polvos, gránulos o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o en  
10 forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite o en forma de un elixir o jarabe o en forma de pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga) y/o en forma de colutorios y similares, que contienen cada uno una cantidad determinada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo,  
20 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril sulfato sódico; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcillas de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes y (11) agentes de liberación controlada tales como crospovidona y etil celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas  
30 de un tipo similar como cargas en cápsulas con recubrimiento de gelatina duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos compactos se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil  
35 celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glucolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas sólidas de dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden ranurarse o se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para liberación rápida,  
45 por ejemplo, liofilizados. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene las bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que solamente liberan el o los principios activos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquidas de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, de semillas de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo),  
60 glicerol, alcohol tetrahidrofúrilico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo,

alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

- 5 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.
- 10 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen dichos vehículos que se conoce en la técnica que son apropiados.
- 15 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que se pueda requerir.
- 20 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.
- 25 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además del compuesto de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.
- 30 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana controladora de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.
- 35 Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.
- 40 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas, estériles o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables solo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido o agentes de suspensión o espesantes.
- 45 Los ejemplos de vehículos acuosos o no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.
- 50 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos objeto puede asegurarse mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol de ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma inyectable del fármaco se puede llevar a cabo mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.
- 55 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.
- 60
- 65 Las formas de depósito inyectables pueden prepararse formando matrices microencapsuladas de los compuestos



objeto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que con compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos o a animales, pueden administrarse tal cual o en forma de una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferentemente, del 10 al 30 %) de principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles reales de dosificación de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin que sea tóxica para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se está empleando, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud general y el historial médico previo del paciente que se está tratando y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tenga experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente variarán desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal al día.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse en forma de dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En determinados aspectos de la invención, la dosificación es una administración por día.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

### Definiciones

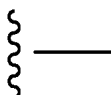
A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del ámbito de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos, pueden estar también presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra

forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

Cuando un sustituyente se indica como "opcionalmente sustituido", los sustituyentes se seleccionan entre, por ejemplo, sustituyentes tales como alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes del amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, carbamilo sustituido, por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>alquilo, -CONH<sub>2</sub>arilo, -CONH<sub>2</sub>arilalquilo o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y heterociclilo sustituido, a menos que se defina lo contrario.

Con fines de claridad y según convención estándar en la técnica, el símbolo



se usa en fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al centro/núcleo de la estructura.

Adicionalmente, por razones de claridad, donde un sustituyente tiene un guion (-) que no está entre dos letras o símbolos; este se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> está unido a través del átomo de carbono.

Además, por razones de claridad, cuando no se muestra un sustituyente al final de una línea continua, esto indica que hay un grupo metilo (CH<sub>3</sub>) conectado al enlace.

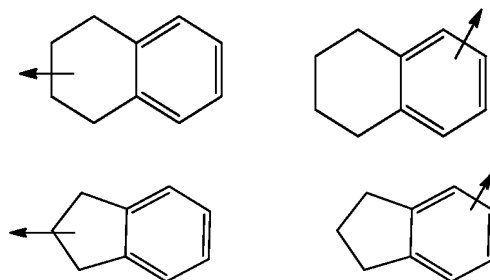
Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, por ejemplo metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

El término "alqueniilo" representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>" contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alqueniilo incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo.

El término "alquinilo" representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>" contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

El término "arilo", ya sea solo o como parte de un resto más grande tal como "aralquilo", "aralcoxi" o ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen un total de cinco a 15 miembros en el anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros en el anillo. En determinadas realizaciones de la invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, por ejemplo, fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y terahidronaftilo. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un residuo de alquilo unido a un anillo arilo. Los ejemplos no limitantes incluyen bencilo, fenetilo. Los arilos condensados pueden estar conectados a otro grupo en una posición adecuada en el anillo de cicloalquilo o el anillo aromático. Por ejemplo:



5 Las líneas con flechas dibujadas desde el sistema de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuado.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados. Cicloalquilo C<sub>3-6</sub> pretende incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. Cicloalquenilo C<sub>4-6</sub> pretende incluir grupos cicloalquenilo C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

15 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo del compuesto.

20 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, por ejemplo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

30 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>", pretende incluir grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera análoga, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

35 El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo", o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros estable, que está saturado, parcialmente insaturado o total mente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consisten en N, O y S; y que incluye un grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente puede cuaternizarse un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término

50 "heterociclo", este pretende incluir heteroarilo.  
 Los ejemplos de heterociclos incluyen, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo,

oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico de 9 o 10 miembros, estable, que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y que comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "heterociclicilalquilo" se refiere a un heterociclilo o heterociclilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo del compuesto.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>), amonio (R<sub>n</sub>NH<sub>m</sub><sup>+</sup> en donde n=0-4 y m=0-4) y similares.

La expresión "grupo captador de electrones" (EWG) se refiere a un sustituyente que polariza un enlace, atrayendo densidad electrónica hacia sí mismo y alejándola de los demás átomos enlazados. Los ejemplos de EWG incluyen, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, halógeno, haloalquilo, NO<sub>2</sub>, sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alquenilo, alquino, OH, C(O)alquilo, CO<sub>2</sub>H, fenilo, heteroarilo, -O-fenilo y -O-heteroarilo. Ejemplos preferidos de EWG incluyen, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, halógeno, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> y heteroarilo. Ejemplos más preferidos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF<sub>3</sub> y CN.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R<sub>4</sub>-M e R<sub>7</sub>-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. y Greene, T. W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup>

edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxycarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos puede convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y cada vez que aparece R se selecciona independientemente a partir de la definición de R. Asimismo, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de hidrógeno se pueden indicar como <sup>1</sup>H (hidrógeno), <sup>2</sup>H (deuterio) y <sup>3</sup>H (tritio). Habitualmente también se indican como D para deuterio y T para tritio. En la solicitud, CD<sub>3</sub> representa un grupo metilo en donde todos los átomos de hidrógeno son deuterio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado empleado de otra manera.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22ª edición, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, UK (2012).

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco, las cuales no entran dentro del alcance de la presente invención. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir,

un compuesto de fórmula I) es un profármaco. En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

- 5 a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. *et al.*, eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);  
 b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers (1991);  
 c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);  
 10 d) Bundgaard, H. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);  
 e) Kakeya, N. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984) y  
 f) Rautio, J. (Editor). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, vol. 47, Wiley-VCH, 2011.

15 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en donde la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilbencilo C<sub>1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcóxicarboniloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, R.U. (2ª edición, reproducido en 2006); Testa, B. *et al.*, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3ª edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

30 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

40 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a organismos que se tratan mediante los métodos de la presente invención. Tales organismos incluyen, preferentemente, por ejemplo mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos) y más preferentemente, se refiere a seres humanos.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de fármaco o agente farmacéutico, es decir, un compuesto de la invención, que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico. Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosis y no se pretende limitar a una formulación o vía de administración particular. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potencial la función fisiológica normal

50 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, minimizar, reducir, modular, mejorar o eliminar, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno o mejorar un síntoma del mismo.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un principio activo con un vehículo, inerte o activo, haciendo la composición especialmente adecuado para su uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

Los ejemplos de bases incluyen, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), hidróxidos, amoniaco y compuestos de fórmula NW<sub>4</sub><sup>+</sup>, en donde W es alquilo C<sub>1-4</sub> y similares.

65 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención se consideran farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

## MÉTODOS DE PREPARACIÓN

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, los descritos a continuación.

10 Los compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Asimismo, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se  
15 seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y por lo tanto deben usarse métodos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, cuarta  
20 edición, Wiley e hijos, 2007).

Los compuestos de fórmula (I) puede prepararse por referencia a los métodos ilustrados en los siguientes esquemas. Como se muestra en el presente documento el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la fórmula (I). Se entenderá que puede producirse cualquier compuesto de fórmula (I) por los esquemas mediante  
30 la selección adecuada de los reactivos con la sustitución apropiada. Un experto habitual en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por un experto en la materia. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en cualquier otro lugar en la memoria descriptiva.

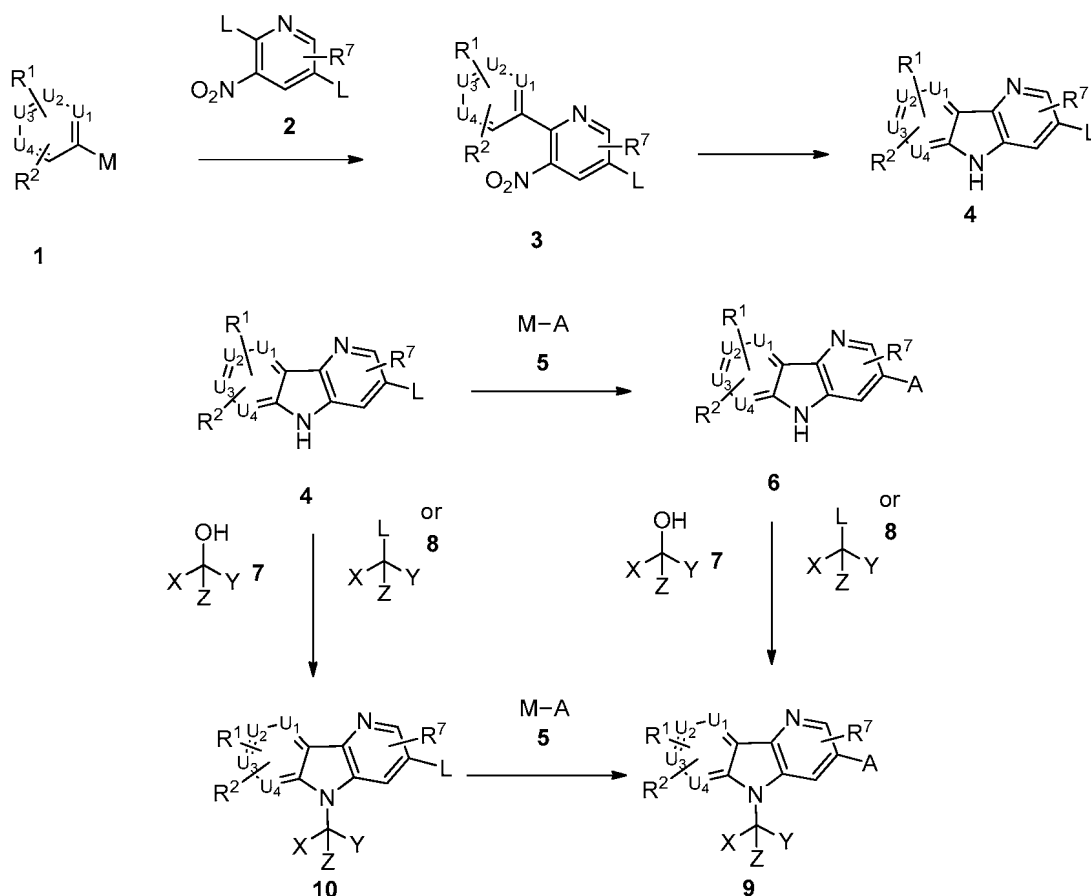
35 Las rutas generales para los compuestos descritos en la invención se ilustran en los esquemas 1 a 7, en donde los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ , X, Y, Z,  $U_1, U_2, U_3, U_4$  y A están definidos con anterioridad en el texto o un grupo funcional que puede convertirse en el sustituyente final deseado. El sustituyente L es un grupo saliente tal como un haluro u OH que puede convertirse fácilmente en un grupo saliente tal como un triflato. Tal como se muestra en el esquema 1, un procedimiento general para la preparación de compuestos de la invención implica comenzar con un heterociclo 1  
40 sustituido adecuadamente y la nitropiridina 2 tal como se muestra en el esquema 1. Una reacción de Suzuki entre 1 (en donde M es un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico o éster borónico) y 2 (por ejemplo, 2,5-dibromo-3-nitropiridina) pueden dar la piridina funcionalizada 3. La ciclación reductora mediada por un reactivo de fosfina, tal como 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), puede proporcionar el triciclo 4. El acoplamiento de 4 con el heterociclo aromático A (5, en donde M es un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado genera después 6, tal como se muestra en el esquema 1.  
45

En la etapa final, el nitrógeno de 6 puede sustituirse en condiciones de Mitsunobu usando trifenilfosfina y diisopropil azodicarboxilato (DIAD) con un alcohol 7. Como alternativa, el nitrógeno de 6 puede sustituirse para obtener 9 tricíclico funcionalizado mediante una reacción de desplazamiento entre el nitrógeno de 6 y un agente de alquilación 8, en  
50 donde L es un grupo saliente tal como a haluro, mesilato o triflato, en presencia de una base, tal como carbonato potásico.

Como alternativa, el nitrógeno del intermedio 4 puede sustituirse primero en condiciones de Mitsunobu con el alcohol 7 o con el agente de alquilación 8, en donde L es un grupo saliente tal como a haluro, mesilato o triflato, en presencia  
55 de una base, tal como carbonato potásico para dar el intermedio 10. Después, el acoplamiento de 10 con el heterociclo aromático A (5, en donde M es un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado genera a continuación el 9 tricíclico final. El intermedio 10 también puede acoplarse directamente coupled con un heterociclo aromático A (5, en donde M es H), mediante activación C-H mediada por paladio, para proporcionar los compuestos 9 tal como se muestra en el esquema 1.  
60

En los casos en los que 9 es un racemato, la separación quiral puede proporcionar productos enantioméricamente puros. Más derivatización de  $R^1$  y  $R^2$  puede proporcionar otros compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando  $R^1$  es un éster, la adición de un reactivo de Grignard o de un alquil litio puede general alcoholes terciarios. En cambio, el mismo éster  $R^1$  éster podría hidrolizarse usando, por ejemplo, hidróxido sódico para dar a ácido carboxílico ( $R^1 =$   
65  $CO_2H$ ) como el sustituyente final.

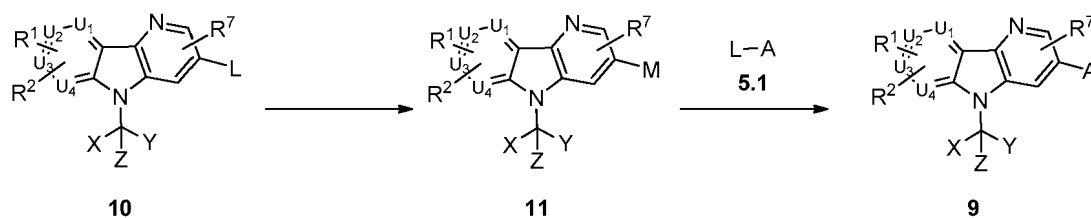
## Esquema 1



- 5 Puede conseguirse una síntesis alternativa del **9** tricíclico tal como se describe en el esquema 2. El grupo saliente L, de **10** (preparado como en el esquema 1) puede convertirse en un reactivo de acoplamiento adecuado, M (preferentemente un éster borónico o un ácido borónico) mediante la acción de un catalizador de paladio, proporcionando **11**. El acoplamiento de **11** con el heterociclo aromático **A** (5.1, en donde L es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o triflato) usando un catalizador adecuado puede dar el triciclo **9**.

10

## Esquema 2



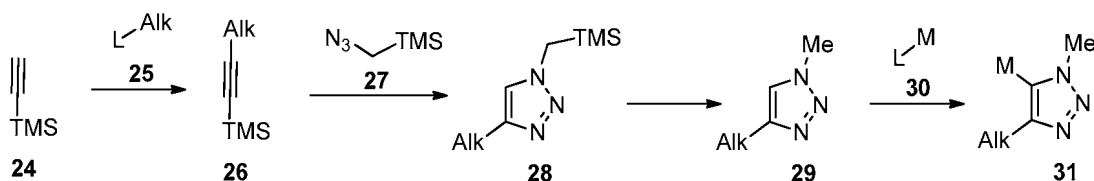
- 15 Se puede acceder a los derivados de hidroximetil pirazol tales como **14** de acuerdo con el esquema 3. El intermedio **11** (en donde M es un reactivo de acoplamiento adecuado tal como un ácido borónico o un éster borónico; preparado como en el esquema 2) puede acoplarse a un triazol **12** protegido de forma apropiada mediante la acción de un catalizador adecuado. El triazol **12** está disponible en una etapa a partir de una reacción de cicloadición mediada por cobre de (azidometil)trimetilsilano con un alcohol propargílico protegido. El intermedio **13** puede desprotegerse usando varias condiciones. Por ejemplo, cuando el PG es *tert*-butildimetilsililo, el tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio puede dar el compuesto final **14**. Más derivatización del grupo hidroxilo (por ejemplo: alquilación, conversión a un grupo saliente y desplazamiento, oxidación a un aldehído o a un ácido carboxílico y posterior elaboración) puede proporcionar más compuestos de la invención mediante la aplicación de métodos que serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica.

25

## Esquema 3

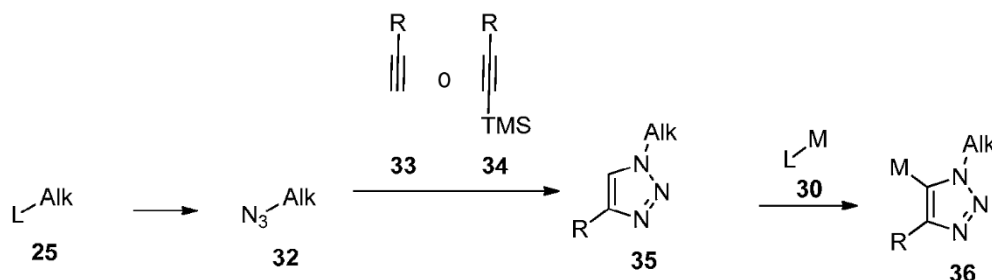






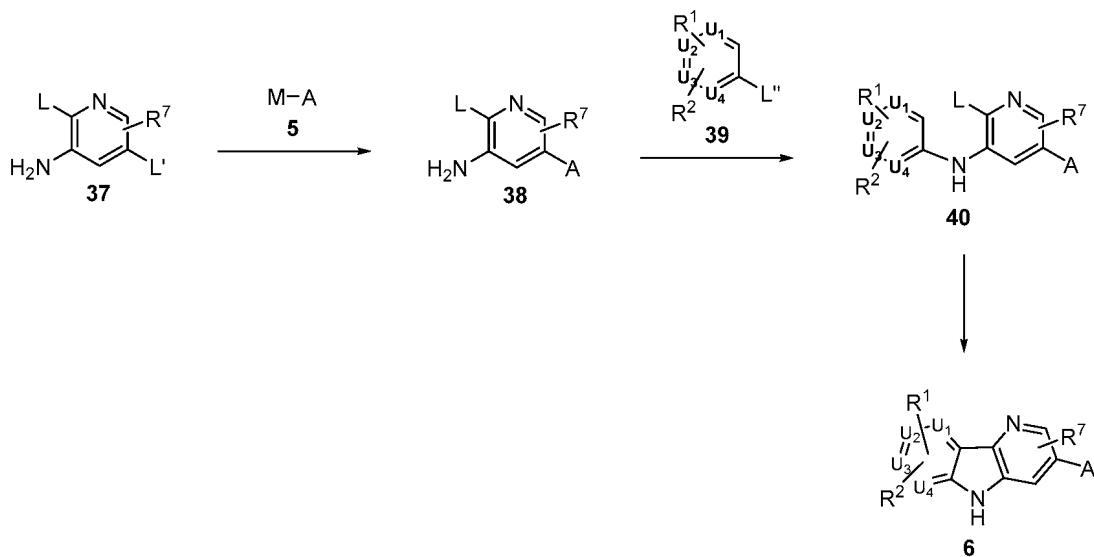
Pueden variarse los sustituyentes del triazol tal como se muestra en el esquema 7. El grupo saliente de **25** (en donde Alk es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con deuterio y en donde L es un grupo saliente apropiado tal como yoduro, bromuro, cloruro o sulfonato) puede desplazarse mediante tratamiento con azida sódica para proporcionar **32**. Los alquinos **33** o **34** pueden acoplarse a las azidas **32** para dar los triazoles **35** mediante una reacción de cicloadición 3 + 2 catalizada por cobre. Los triazoles **35** se pueden acoplar directamente al triciclo tal como se ilustra en el esquema 1. Como alternativa, la desprotonación de **35** con una base fuerte tal como n-BuLi, seguido de reacción con un electrófilo **30** apropiado (en donde L es un grupo saliente tal como un haluro o un alcóxido y M es un grupo apropiado para facilitar los acoplamientos mediados por metal tal como tributilestaño o un éster borónico; por ejemplo, M-L = Bu<sub>3</sub>SnCl o B(OMe)<sub>3</sub>) puede proporcionar triazoles **36** que se pueden acoplar fácilmente tal como se describe en el esquema 1.

Esquema 7



Puede conseguirse una síntesis alternativa del **6** tricíclico tal como se describe en el esquema 8. El acoplamiento selectivo de uno de los dos grupos salientes (L, L') de **37** al heterociclo aromático **A** (**5**, en donde M es un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado genera a continuación **38**. El acoplamiento del grupo amino de **38** con **39** (en donde L'' es un grupo saliente adecuado tal como un haluro) puede conseguirse mediante la química de S<sub>N</sub>Ar o mediante una reacción de N-arilación de Buchwald para proporcionar **40**. La ciclación con un catalizador adecuado tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) puede proporcionar el triciclo **6** que puede elaborarse más hasta el **9** tal como se describe en los esquemas 1-2.

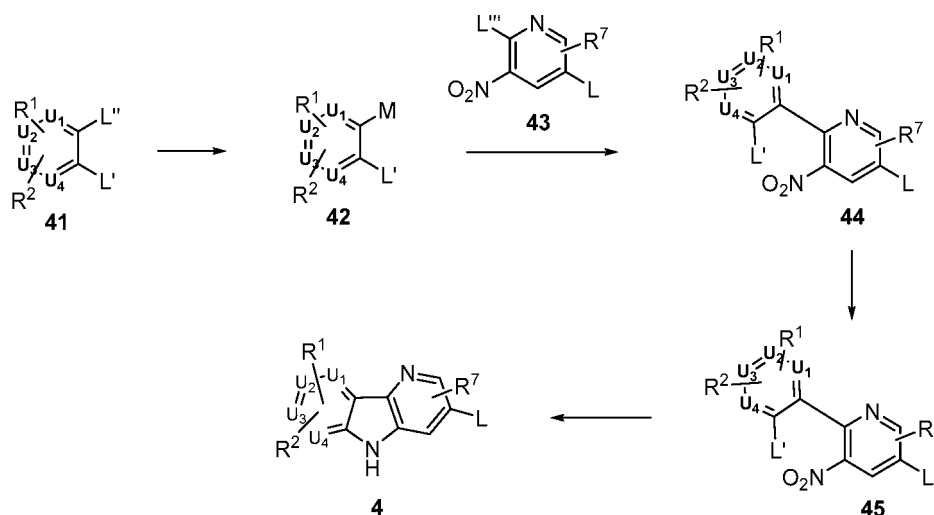
Esquema 8



Puede conseguirse una síntesis alternativa del **4** tricíclico tal como se describe en el esquema 9. La conversión selectiva de uno de los dos grupos salientes (L', L'') de **41** a un reactivo de acoplamiento adecuado, M (preferentemente

un éster borónico o un ácido borónico) puede conseguirse mediante la acción de un catalizador de paladio para proporcionar **42**. **42** puede, a su vez, acoplarse de manera selectiva a uno de los dos grupos salientes (L, L''') de **43** mediante la acción de un catalizador adecuado para dar el biarilo **44**. El grupo nitro de **44** puede reducirse a la amina correspondiente usando métodos conocidos por el experto en la técnica para dar **45**. La ciclación del triciclo **4** puede conseguirse usando una base (por ejemplo, NaHMDS o *tert*-butóxido de potasio) en una reacción de S<sub>N</sub>Ar intramolecular o mediante una reacción de N-arilación de Buchwald intramolecular. El triciclo **4** puede elaborarse más hasta triciclo **9** tal como se describe en los esquemas 1-2.

Esquema 9



## Ejemplos

- 15 La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente.

## ABREVIATURAS

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AlMe <sub>3</sub>	trimetil aluminio
ac.	acuoso
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CBz	benciloxicarbonilo
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMA	dimetilacetamida
DME	dimetoxietano

(continuación)

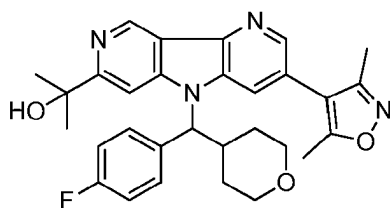
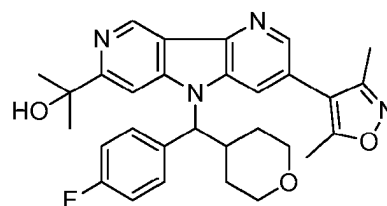
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et <sub>2</sub> AlCl	cloruro de dietilaluminio
Et <sub>3</sub> N	trietyl amina
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
equiv.	equivalente o equivalentes
g	gramo o gramos
h	hora u horas
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
iPrOH	alcohol isopropílico
KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
min	minuto o minutos
ml	mililitro o mililitros
mmol	milimoles
mM	milimolar
MTBE	metil t-butyl éter
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida sódica
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
NH <sub>4</sub> OAc	acetato amónico
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
TR o Tr	tiempo de retención
RuPhos	2-diciclohexilfosfin-2'6'-di- <i>i</i> -propoxi-1,1'-bifenilo
RuPhos precatizador	cloro(2-diciclohexilfosfin-2'6'-di- <i>i</i> -propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II), aducto de metil- <i>t</i> -butiléter
sat.	saturado

(continuación)

SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
<i>t</i> -Bu	butilo terciario
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butillitio
<i>t</i> -BuOH	alcohol butílico terciario
<i>t</i> -BuOMe	<i>terc</i> -butil metil éter
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TCTU	tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
Tf <sub>2</sub> O	anhídrido trifluorometilsulfónico
THF	tetrahidrofurano

**Ejemplos 1 y 2**

5 **2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol**

**Ejemplo 1 Enantiómero 1****Ejemplo 2 Enantiómero 2****Etapas 1: 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina**

10 Una mezcla de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (5,11 g, 24,6 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (3,47 g, 24,6 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,216 g, 0,296 mmol) se purgó al vacío con nitrógeno (3 x). Se añadieron fosfato tripotásico (3 M en agua, 24,6 ml, 73,9 mmol) y THF (30 ml) y la mezcla se purgó de nuevo al vacío con nitrógeno (3 x). La mezcla resultante se calentó con agitación durante una noche a 75 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo oscuro. El residuo se suspendió en DCM y acetato de etilo y se concentró sobre suficiente gel de sílice para proporcionar un polvo de flujo libre. El polvo se cargó en un cartucho de carga sólida de ISCO y se purificó en un sistema de cromatografía companion de ISCO (cartucho de sílice de 120 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, 85 ml/min) para proporcionar 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (3,82 g, 17,1 mmol, 69,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). HPLC: TR = 0,908 min (Waters Acquity BEH C18 1,7 μm 2,0 x 50 mm, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): *m/z*=224 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2: 4-((2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)amino)picolinato de metilo**

30 La reacción se realizó en un recipiente de paredes gruesas con un tapón de rosca de teflón. Una solución de 4-cloropicolinato de metilo (3,95 g, 23,0 mmol) y 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (1,03 g, 4,61 mmol) en MeOH (25 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,151 ml, 4,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La LC/MS indica una relación 54/11 del producto deseado *m/z* 359 (*m*+1) a la anilina de partida *m/z* 224 (*m*+1). La reacción se concentró a sequedad en un rotavapor. El residuo resultante se trató con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH 9, se sometió a sonicación, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con agua. El producto se secó al aire durante unas pocas horas, después durante una noche al vacío para proporcionar 4-((2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-

il)amino)picolinato de metilo (0,943 g, 2,63 mmol, 57,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 8,36 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 3H). HPLC: TR = 0,862 min (Waters Acquity BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z=359 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 3: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-((2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)amino)picolinato de metilo (943 mg, 2,63 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (184 mg, 0,263 mmol) y acetato sódico trihidrato (539 mg, 6,57 mmol) en DMA (15 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se purgó al vacío con nitrógeno (3 x). La mezcla resultante se calentó a 170 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (15 ml), se filtró a través de Celite, se lavó con cloroformo (3 X 10 ml). El filtrado resultante se concentró para proporcionar un residuo de color ámbar. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM/MeOH, se concentró sobre suficiente gel de sílice para proporcionar un polvo de flujo libre. El polvo se cargó en un cartucho de carga sólida de ISCO y se purificó en un sistema de cromatografía companion de ISCO (cartucho de sílice de 40 g, eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM, seguido de MeOH al 10-30 %/DCM, 40 ml/min). Nótese que el compuesto tiene una pobre solubilidad y se eluye lentamente. Las fracciones similares se combinaron y se concentraron para proporcionar 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,55 mmol, 59,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,27 (s, 1H), 9,49 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,51 (3H, bajo el pico de DMSO), 2,30 (s, 3H). HPLC: TR = 1,118 min (Waters Acquity BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z=323 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 4: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de metilo

Se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,206 ml, 1,05 mmol) gota a gota a una suspensión a 0 °C de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de metilo (225 mg, 0,698 mmol), (4-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (220 mg, 1,05 mmol) y trifenilfosfina (275 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (20 ml). El baño de refrigeración se retiró y la suspensión de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en un mínimo de DCM y se purificó en un sistema de cromatografía companion de ISCO (cartucho de sílice de 40 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/DCM, seguido de MeOH al 0-30 %/DCM 40 ml/min). Las fracciones similares se combinaron y se concentraron para proporcionar un residuo de color ámbar. El residuo se disolvió en un mínimo de DCM y se volvió a purificar en un sistema de cromatografía companion de ISCO (cartucho de sílice de 40 g, eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM, seguido de MeOH al 0-30 %/DCM, 40 ml/min). Las fracciones similares se combinaron para proporcionar 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de metilo (225 mg, 0,437 mmol, 62,6 % de rendimiento).

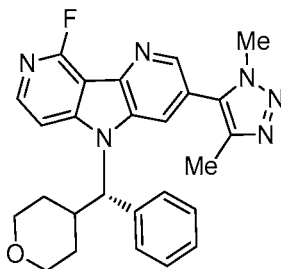
### Etapa 5: 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol

Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et<sub>2</sub>O, 2,186 ml, 6,56 mmol) a una solución a -10 °C (MeOH/hielo) de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de metilo (225 mg, 0,437 mmol) en DCM (10 ml). Después de ~ 2 h la LC/MS indica el consumo del SM m/z 515 (m+1) y la formación de producto m/z 515 (m+1). La reacción se interrumpió con solución saturada de cloruro de amonio, se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM. Los extractos se combinaron, se lavaron con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo de color naranja. El residuo se disolvió en un mínimo de DCM y se purificó en un sistema de cromatografía companion de ISCO (cartucho de sílice de 24 g, eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM, después se aclaró con MeOH al 10-30 %/DCM, 35 ml/min) para proporcionar 2-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-il)propan-2-ol (83 mg, 0,161 mmol, 36,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral. Condiciones cromatográficas de SFC preparativa: Instrumento: Berger SFC MGII; Columna: Quiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5 µm; Caudal: 50,0 ml/min, Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH, Longitud de onda del detector: 220 nm. Prep. de muestra y volumen de inyección: 3000 µl de 86 mg disueltos en 7 ml de MeOH, para proporcionar el **ejemplo 1 (Enantiómero 1)**; 25,6 mg y el **ejemplo 2 (Enantiómero 2)**; 26,0 mg. Se estimó que la pureza del estereoisómero de cada enantiómero era >99 %. **Para el ejemplo 1 (Enantiómero 1): 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 1H), 7,72 (d, J=3,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,07 (m, 2H), 5,93 - 5,79 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,39 - 1,21 (m, 1H), 1,09 - 1,08 (m, 1H), 1,05 - 0,90 (m, 1H). Cuenta para 30 de 31 H. El otro H puede estar bajo el pico del disolvente. HPLC: TR = 0,996 min (Waters Acquity BEH C18 1,7 um 2,0 x 50 mm, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z=515 [M+H]<sup>+</sup>; pureza por HPLC: 95/5 a 5/95 de H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA al 0,05 %, caudal = 0,5 ml/min, gradiente = 15 min Sunfire C18

3,5  $\mu\text{m}$ , 3,0x150 mm: TR = 6,12 min; Pureza @220 nm:100 %; @254 nm: 100 % XBridge Phenyl 3,5  $\mu\text{m}$ , 3,0x150 mm: TR = 7,41 min; Pureza @220 nm:100 %; @254 nm: 100 %. Condiciones cromatográficas de SFC analítica: Instrumento: Berger analytical SFC. Columna: OD-H quiral 250 X 4,6 mm ID, 5  $\mu\text{m}$  Caudal: 2,0 ml/min Fase móvil: 80/20 de  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$ . Enantiómero 1, TR: 8,888 min. **Para el ejemplo 2 (Enantiómero 2): 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,30 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 8,53 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,72 (dd,  $J=8,7, 5,4$  Hz, 2H), 7,19 (t,  $J=8,8$  Hz, 2H), 5,83 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 3,27 (d,  $J=11,9$  Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,66 (s a, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,39 - 1,19 (m, 1H), 1,05 - 0,90 (m, 1H). Cuenta para 30 de 31 H. El otro H puede estar bajo el pico del disolvente. HPLC: TR = 0,995 min (Waters Acquity BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$  2,0 x 50 mm,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$  al 0,1 %, 1,5 min de gradiente, longitud de onda = 254 nm); MS (ES):  $m/z=515$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; pureza por HPLC: 95/5 a 5/95 de  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$  al 0,05 %, caudal = 0,5 ml/min, gradiente = 15 min. Sunfire C18 3,5  $\mu\text{m}$ , 3,0x150 mm: TR = 6,12 min; Pureza @220 nm:100 %; @254 nm: 100 % XBridge Phenyl 3,5  $\mu\text{m}$ , 3,0x150 mm: TR = 7,41 min; Pureza @220 nm:100 %; @254 nm: 98,8 %. Condiciones cromatográficas de SFC analítica: Instrumento: Berger analytical SFC. Columna: OD-H quiral 250 X 4,6 mm ID, 5  $\mu\text{m}$  Caudal: 2,0 ml/min Fase móvil: 80/20 de  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$ . Enantiómero 2, TR: 13,039 min.

### Ejemplo 3

20 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



25 **Etapas 1: 5-bromo-2'-fluoro-3-nitro-2,3'-bipiridina**

Una mezcla de 2,5-dibromo-3-nitropiridina (3,00 g, 10,7 mmol) y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (1,5 g, 10,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en un vial de 40 ml se purgó en una corriente de nitrógeno y se trató con fosfato potásico acuoso 2 M (10,65 ml, 21,3 mmol) y después con aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,435 g, 0,532 mmol). El vial se tapó con un septo y se vació y se purgó con nitrógeno 3 veces antes de calentar en un bloque calefactor a 80  $^\circ\text{C}$  durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera y se concentró para dar un residuo de color negro. El material se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 80 g Companion de ISCO y se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano (20-100 %) para dar 5-bromo-2'-fluoro-3-nitro-2,3'-bipiridina (1,0 g, 3,35 mmol, 31,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: TR = 0,86 min; (ES):  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+ = 298,0, 300,0$ ; (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7  $\mu\text{m}$  (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$ -TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,00 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dt,  $J=4,8, 1,4$  Hz, 1H), 8,15 (ddd,  $J=9,3, 7,4, 2,0$  Hz, 1H), 7,41 (ddd,  $J=7,3, 5,1, 1,9$  Hz, 1H).

40 **Etapas 2: 3-bromo-9-fluoro-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

En un vial de 40 ml se añadió una mezcla de 5-bromo-2'-fluoro-3-nitro-2,3'-bipiridina (1 g, 3,35 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1,671 g, 4,19 mmol) en 1,2-diclorobenceno (15 ml) y el vial se tapó y se calentó en un bloque calefactor a 170  $^\circ\text{C}$  durante 5 h. Se concentró en un rotavapor usando una bomba de alto vacío y el residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 40 g Companion de ISCO y se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano (30-100 %) para dar 3-bromo-9-fluoro-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (460 mg, 1,73 mmol, 51,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño claro. LCMS: TR = 0,69 min; (ES):  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+ = 265,9, 267,9$ ; (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7  $\mu\text{m}$  (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$ -TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %).

50 **Etapas 3: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

En un vial de centelleo de 20 ml se añadió una mezcla de 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (1001 mg, 2,59 mmol), 3-bromo-9-fluoro-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (460 mg, 1,73 mmol), yoduro de cobre (I) (65,9 mg, 0,346 mmol) y  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (200 mg, 0,173 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió trietilamina (0,482 ml, 3,46 mmol) y el vial se tapó con un septo y se calentó en un bloque calefactor a 90  $^\circ\text{C}$  durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con hidróxido de amonio y agua y se extrajo en acetato de etilo y se concentró para dar un aceite de color pardo

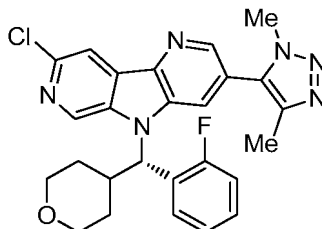
claro. El material se disolvió en DCM y se cromatografió en una columna de gel de sílice de 40 g Companion de ISCO y se eluyó con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-10 %). Se recogieron las fracciones de producto para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (340 mg, 1,20 mmol, 69,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: TR = 0,58 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 283,1: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 u (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,13 (s a, 1H), 8,69 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=5,7, 2,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

**Etapa 4: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

En un matraz de fondo redondo se añadió una mezcla de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (100 mg, 0,354 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (136 mg, 0,709 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (186 mg, 0,709 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después se añadió DIAD (0,138 ml, 0,709 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 40 g Companion de ISCO y se eluyó primero con acetato de etilo (100 %) y después se cambió a MeOH al 10 %/DCM. Las fracciones con producto se recogieron para dar 15 mg de un sólido de color blanco que se purificó otra vez mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 min, después una parada de 3 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 1,5 mg del compuesto del título. LCMS: TR = 1,52 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 457,2: (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,27 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,71 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 5,93 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,02 (s a, 3H), 3,90 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,47 (t, J=11,1 Hz, 1H), 3,27 (t, J=11,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,35 - 1,26 (m, 1H), 0,98 (d, J=12,5 Hz, 1H).

**Ejemplo 4**

**12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



**Etapa 1: 5-bromo-2'-cloro-3-nitro-2,4'-bipiridina.**

En un matraz de fondo redondo se añadió una mezcla de 2,5-dibromo-3-nitropiridina (8,78 g, 31,1 mmol) y ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico (5 g, 31,8 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y la solución se purgó en una corriente de nitrógeno. Se añadió fosfato potásico acuoso 2 M (39,7 ml, 79 mmol) y se continuó purgando con nitrógeno, después se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,297 g, 1,59 mmol) y la mezcla se calentó después a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Se lavó con agua y se concentró. El material se disolvió en DCM y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 120 g Companion de ISCO y se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano (20-50 %) para dar 5-bromo-2'-cloro-3-nitro-2,4'-bipiridina (5 g, 15,9 mmol, 50,0 % de rendimiento). LCMS: TR = 0,92 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 314,0, 316,0. (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 u (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: acetonitrilo-TFA al 0,1 %).

**Etapa 2: 3-bromo-8-cloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina**

En cada uno de dos viales de 40 ml vial se añadió una mezcla de 5-bromo-2'-cloro-3-nitro-2,4'-bipiridina (1 g, 3,18 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1,583 g, 3,97 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml). Los viales se taparon y se calentaron en un bloque calefactor a 160 °C durante 3 h. Ambos viales se retiraron del bloque calefactor, se combinaron y se concentraron a alto vacío y el residuo restante se disolvió en DCM y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 40 g Companion de ISCO y se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano (30-60-100 %) para dar dos productos isoméricos. El isómero principal dio 3-bromo-6-cloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina (420 mg,



0,779 mmol, 24,49 % de rendimiento). LCMS: TR = 0,80 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 282, 284 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 u (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,39 (s, 1H), 8,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Hz, 1H). El isómero secundario dio (3-bromo-8-cloro-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (100 mg, 0,177 mmol, 5,57 % de rendimiento). LCMS: TR = 0,83 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 282, 284.: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 u (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 8,85 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J=1,0 Hz, 1H).

#### 10 Etapa 3: (S)-3-bromo-8-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina

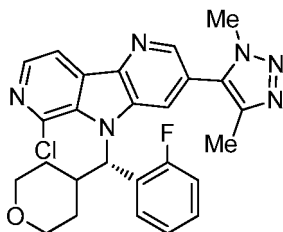
En un matraz de fondo redondo se añadió una suspensión de 3-bromo-8-cloro-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (100 mg, 0,354 mmol), (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (149 mg, 0,708 mmol) y trifetilfosfina (186 mg, 0,708 mmol) en diclorometano (5 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y se trató gota a gota con DIAD (0,138 ml, 0,708 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se añadió directamente a la columna de gel de sílice y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 40 g Companion de ISCO y se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano (10-60 %) para dar (S)-3-bromo-8-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (160 mg, 0,337 mmol, 95 % de rendimiento). LCMS: TR = 1,10 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 474,2, 476,2: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 u (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %).

#### 25 Etapa 4: 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno.

En un vial de 20 ml se añadió una mezcla de (S)-3-bromo-8-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (160 mg, 0,337 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (156 mg, 0,404 mmol), yoduro de cobre (I) (12,84 mg, 0,067 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (38,9 mg, 0,034 mmol) y trietilamina (0,141 ml, 1,01 mmol) en DMF (2 ml). El vial se tapó y se calentó en un bloque calefactor a 100 °C durante 3 h. Se diluyó con hidróxido de amonio y agua y se extrajo en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera y se concentró. El material se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 40 g Companion de ISCO y se eluyó primero con acetato de etilo (100 %) y después con MeOH al 10 %/DCM. Se recogieron las fracciones para dar 65 mg de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR = 0,90 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 491,4 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 u (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,73 - 8,64 (m, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,31 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,16 (td, J=7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 1H), 6,12 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 3H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,84 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,62 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,93 (d, J=13,3 Hz, 1H), 1,67 (td, J=12,3, 7,8 Hz, 1H), 1,49 (td, J=12,3, 7,6 Hz, 1H), 1,03 - 0,95 (m, 1H).

#### Ejemplo 5

#### 45 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

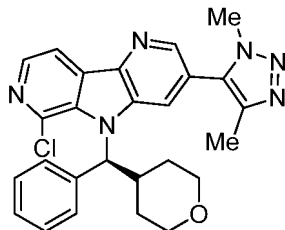


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se usó 3-bromo-6-cloro-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (el isómero principal obtenido en la etapa 2). LCMS: TR = 0,89 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 491,1.: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 u (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 3H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,14 (d, J=11,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 3,92 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (t, J=11,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,88 (d, J=13,5 Hz, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 0,93 (d, J=12,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 6

**10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

5

**Etapas 1: (S)-3-bromo-6-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina**

- 10 A una mezcla de 3-bromo-6-cloro-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (0,25 g, 0,885 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,340 g, 1,77 mmol) en THF (2 ml) se le añadió trifenilfosfina (0,464 g, 1,77 mmol) y DIAD (0,344 ml, 1,77 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 min a 25 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se añadió a una columna de gel de sílice y se cromatografió en una columna de gel de sílice de 24 g Companion de ISCO y se eluyó con DCM a del 0 al 5 %/MeOH para dar (S)-3-bromo-6-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (180 mg, 0,394 mmol, 44,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: HPLC: TR=1,12 min. MS (ES): m/z=458 [M+H]<sup>+</sup> (ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, Acquity BEH C18 1,7 µm (50 x 2,1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

**Etapas 2: 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno.**

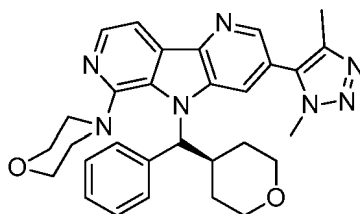
- 25 Una solución en agitación de (S)-3-bromo-6-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (100 mg, 0,219 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (85 mg, 0,219 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,122 ml, 0,876 mmol) en DMF (2,5 ml) se desgasificó burbujeando N<sub>2</sub>. La mezcla se trató con Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (25,3 mg, 0,022 mmol) y yoduro de cobre (I) (6,25 mg, 0,033 mmol) y se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua e hidróxido de amonio y agua y se extrajo en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera y se concentró. El material se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 12 g Companion de ISCO y se eluyó con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (2 %). La purificación adicional mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18(250X30\*7u) Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mm en agua, Fase móvil B: ACN Solubilidad: MEOH+THF, Caudal: 15 ml/min, T/% de B: 0/10, 11/60) dio el compuesto del título (35 mg, 0,072 mmol, 32,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: HPLC: TR = 1,90 min (ACN/H<sub>2</sub>O con HCOONH<sub>4</sub>, Ascentis Express C8 2,7 µm (5 x 2,1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); MS (ES): m/z=473 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC TR=8,99 min, Columna: XBridge (150 X4,6 mm) 3,5 micrómetros, Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua: ACN: (95:5), Fase móvil B: ACN:TFA al 0,05 % en agua: (95:5), CAUDAL: 1,0 ml/min, longitud de onda= 220 nm y 254 nm); TR de HPLC= 9,89 min Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 micrómetros, fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua:ACN (95:5), fase móvil B: ACN: TFA al 0,05 % en agua (95:5), CAUDAL: 1 ml/min, longitud de onda = 220 nm y 254 nm. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,40 - 8,35 (m, 2 H), 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,44 - 7,36 (m, 2 H), 7,34 - 7,27 (m, 1 H), 7,08 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,03 - 3,97 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,82 (dd, J = 3,0, 11,5 Hz, 1 H), 3,66 - 3,58 (m, 1 H), 3,43 - 3,34 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,12 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 2 H), 0,86 (d, J = 14,1 Hz, 1H).

40

## Ejemplo 7

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-(morfolin-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

45

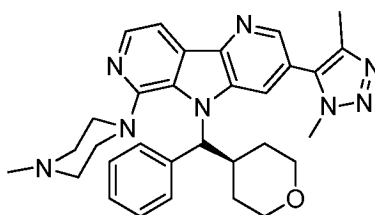


- 50 Una mezcla de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (25 mg, 0,053 mmol) y morfolina (92 mg, 1,06 mmol) se irradió en microondas a 170 °C durante 5 h. Esta se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18(250X30 mm 7 u) Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mm en agua, Fase móvil B: ACN gradiente 10-60 % de B durante 30 min. Caudal: 15 ml/min) para dar el compuesto del título (8,0 mg, 0,014 mmol, 26,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color

blanco. LCMS: TR = 1,82 min; MS (ES): m/z = 524 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 7,94 min (Columna: Sunfire C18 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 7,49 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN 1H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,13 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=7,03 Hz, 2 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,23 - 7,31 (m, 2 H), 4,11 (d, J=10,04 Hz, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,77 - 3,85 (m, 2 H), 3,61 (dd, J=12,05, 10,04 Hz, 1 H), 3,47 - 3,52 (m, 1H), 3,39 (dd, J=11,80, 9,79 Hz, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 1,66 (dd, J=12,55, 3,51 Hz, 1 H), 1,42 (dd, J=13,05, 4,52 Hz, 1 H), 0,93 - 1,01 (m, 2 H).

### Ejemplo 8

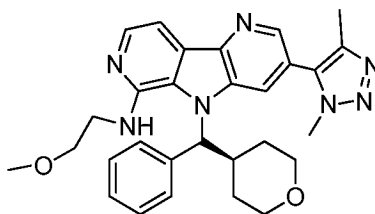
15 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-(4-metilpiperazin-1-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



20 Una mezcla de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (25 mg, 0,053 mmol) y 1-metilpiperazina (106 mg, 1,06 mmol) se irradió en microondas a 170 °C durante 3 h. Esta se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18(250X30 mm 7 u) Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mm en agua, , Fase móvil B: ACN gradiente 10-60 % de B durante 30 min. Caudal: 15 ml/min) para dar el compuesto del título (14 mg, 0,026 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: TR = 1,80 min; MS (ES): m/z = 537 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 5,66 min (Columna: Sunfire C18 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 5,98 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN 1H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 - 8,60 (m, 1 H), 8,30 - 8,34 (m, 1 H), 8,10 (d, J=5,02 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=7,53 Hz, 2 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 7,16 (d, J=10,04 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=11,55, 3,01 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,78 - 3,83 (m, 1 H), 3,60 (dd, J=11,80, 9,79 Hz, 1 H), 3,33 - 3,52 (m, 6 H), 3,11 - 3,18 (m, 1 H), 3,02 (d, J=11,04 Hz, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 2,49 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,05 (d, J=13,55 Hz, 3 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,43 (dd, J=13,05, 4,52 Hz, 1 H), 0,98 (d, J=12,55 Hz, 1 H).

### Ejemplo 9

40 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-N-(2-metoxietil)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-amina**

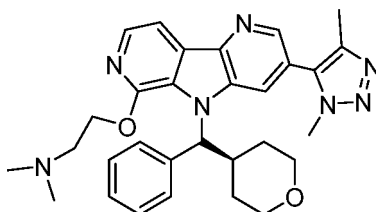


45 Una mezcla de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (25 mg, 0,053 mmol) y 2-metoxietanamina (79 mg, 1,06 mmol) se irradió en microondas a 170 °C durante 3 h. Esta se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18(250X30 mm 7 u) Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mm en agua, , Fase móvil B: ACN gradiente 10-60 % de B durante 30 min. Caudal: 15 ml/min) para dar el compuesto del título (9 mg, 0,017 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: TR = 1,85 min; MS (ES): m/z = 512 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 5,87 min (Columna: Sunfire C18 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de

ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 6,44 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,53 (s, 1 H), 8,21 (s a, 1 H), 8,03 (d, *J*=5,52 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J*=5,52 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J*=7,53 Hz, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 6,20 (d, *J*=11,04 Hz, 1 H), 4,00 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,84 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 3,75 (s a, 3 H), 3,57 - 3,65 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,39 - 3,44 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,05 (s a, 1 H), 1,66 (d, *J*=10,04 Hz, 1 H), 1,39 - 1,50 (m, 1 H), 0,98 - 1,06 (m, 1 H), 0,90 (s a, 1 H).

## 10 Ejemplo 10

**(2-[[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-il]oxi]etil)dimetilamina**



15

Una mezcla de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen (25 mg, 0,053 mmol) y 2-(dimetilamino)etanol (94 mg, 1,06 mmol) se irradió en microondas a 170 °C durante 3 h. Esta se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18(250X30 mm 7 u) Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mm en agua, Fase móvil B: ACN gradiente 10-60 % de B durante 30 min. Caudal: 15 ml/min) para dar el compuesto del título (11 mg, 0,021 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: TR = 1,82 min; MS (ES): *m/z* = 526 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7  $\mu$ m), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 5,87 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 6,40 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,54 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 8,06 (d, *J*=5,52 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J*=5,52 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,53 Hz, 2 H), 7,36 (t, *J*=7,53 Hz, 2 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 6,83 (s a, 1 H), 4,86 (s a, 2 H), 3,99 (d, *J*=12,05 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,78 - 3,85 (m, 1 H), 3,60 (td, *J*=12,05, 2,01 Hz, 1 H), 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 2,95 - 3,03 (m, 2 H), 2,41 (s, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,04 (d, *J*=13,55 Hz, 1 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 0,89 (d, *J*=14,06 Hz, 1 H).

20

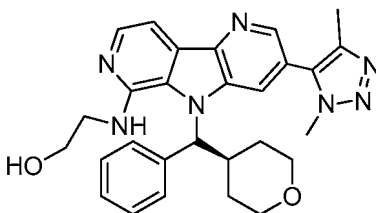
25

30

35

## Ejemplo 11

**2-[[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-il]amino]etan-1-ol**



40

Una mezcla de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen (25 mg, 0,053 mmol) y 2-aminoetanol (64,6 mg, 1,06 mmol) se irradió en microondas a 170 °C durante 3 h. Esta se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18(250X30 mm 7u) Fase móvil A: 4OAc 10 mm NH en agua, Fase móvil B: ACN gradiente 10-60 % de B durante 30 min. Caudal: 15 ml/min) para dar el compuesto del título (7 mg, 0,014 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: TR = 1,74 min; MS (ES): *m/z* = 498 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7  $\mu$ m), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 5,47 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 5,81 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,56 (s, 1 H), 8,22 (s a, 1 H), 8,00 (d, *J*=5,02 Hz, 1

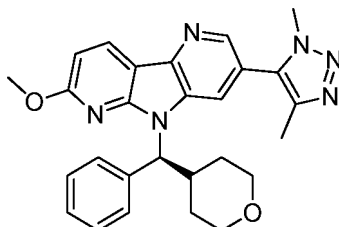
45

50

H), 7,56 (d,  $J=7,53$  Hz, 2 H), 7,49 (d,  $J=5,52$  Hz, 1 H), 7,32 (t,  $J=7,28$  Hz, 2 H), 7,25 (d,  $J=7,53$  Hz, 1 H), 6,08 (d,  $J=11,55$  Hz, 1 H), 4,91 (s a, 1 H), 3,84 - 3,96 (m, 4 H), 3,73 (s a, 5 H), 3,50 (t,  $J=11,55$  Hz, 3 H), 2,21 (s a, 3 H), 1,86 (s, 1 H), 1,64 (s a, 2 H), 1,23 (s a, 1 H).

### 5 Ejemplo 12

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



10

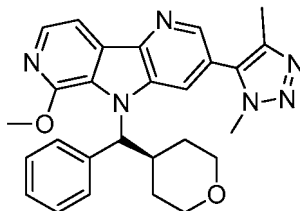
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno partiendo con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (como se muestra en el esquema 1). LCMS: HPLC: TR = 2,054 min (ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>HCO<sub>2</sub>, Columna Ascentis Express C8 (50x2,1 nm-2,7 μm), gradiente = 4 min, longitud de onda = 254 nm); MS (ES):  $m/z = 469,4$  [M+H]. RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH) δ 8,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,4$ , 1H), 5,81 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,01 - 3,96 (s + m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,39 (m, 1H). TR de HPLC = 9,121 min. (XBridge Fenil (4,6 x150 nm), 3,5 micrómetros, 5/95 a 95/5 de H<sub>2</sub>O/ACN, TFA al 0,05 %, caudal = 1 ml/min. gradiente = 15 min.). HPLC TR = 10,043 min (Sunfire C18 (4,6x 150) nm, 3,5 micrómetros, 5/95 a 95/5 de H<sub>2</sub>O/ACN, TFA al 0,05 %, caudal = 1 ml/min. gradiente = 15 min.).

15

20

### Ejemplo 13

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



30

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comienza con ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: HPLC: TR=1,898 min, MS (ES):  $m/z=469,2$  [M+H]. (ACN/H<sub>2</sub>O con HCOONH<sub>4</sub>, Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μ), gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 8,07 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,60 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,42 - 7,32 (m, 2 H), 7,30 - 7,22 (m, 1 H), 6,69 (s a, 1 H), 4,31 (s, 3 H), 3,98 (dd,  $J = 2,8, 11,8$  Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,81 (dd,  $J = 3,0, 11,5$  Hz, 1 H), 3,60 (dt,  $J = 2,3, 11,9$  Hz, 1 H), 3,43 - 3,33 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,03 (d,  $J = 13,1$  Hz, 1 H), 1,60 - 1,39 (m, 2 H), 0,92 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1 H). HPLC: TR= 15,331 min (Sunfire C18 3,5μm, 4,6x150 mm 95/5 a 5/95 de H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA al 0,05 %, caudal = 1 ml/min, gradiente = 25 min).

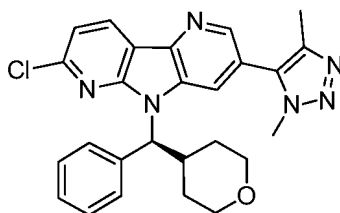
35

40

### Ejemplo 14

**11-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

45

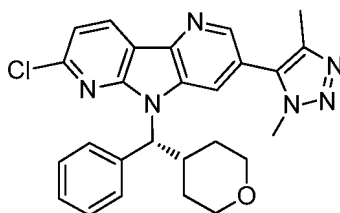


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comienza con ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: HPLC: TR=2,028 min MS (ES): m/z=473,2 [M+H] (ACN/H<sub>2</sub>O con HCOONH<sub>4</sub>, Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μ), gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 5,93 (d, J=11,55 Hz, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 4 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), 3,65 (d, J=11,55 Hz, 1 H), 3,56 (dd, J=11,80, 9,29 Hz, 1 H), 3,43 (td, J=11,80, 2,51 Hz, 1H), 2,33 (s, 3 H), 1,75 (d, J=14,05 Hz, 1 H), 1,37 - 1,61 (m, 2 H), 1,22 (d, J=11,55 Hz, 1 H). HPLC quiral TR de SFC = 6,90 min (Columna: Lux Cellulose -2, 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil: 60/40 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,3 % en MeOH); Caudal: 4 ml/min).

### Ejemplo 15

15

**11-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



20

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comienza con ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: HPLC: TR=2,028 min MS (ES): m/z=473,2 [M+H] (ACN/H<sub>2</sub>O con HCOONH<sub>4</sub>, Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μ), gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 5,93 (d, J=11,55 Hz, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 4 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), 3,65 (d, J=11,55 Hz, 1 H), 3,56 (dd, J=11,80, 9,29 Hz, 1 H), 3,43 (td, J=11,80, 2,51 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,75 (d, J=14,05 Hz, 1 H), 1,37 - 1,61 (m, 2 H), 1,22 (d, J=11,55 Hz, 1 H). HPLC quiral TR de SFC = 4,59 min (Columna: Lux Cellulose -2, 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil: 60/40 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,3 % en MeOH); Caudal: 4 ml/min).

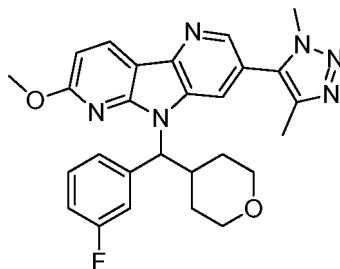
25

30

### Ejemplo 16

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-metoxi-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (Rac)**

35



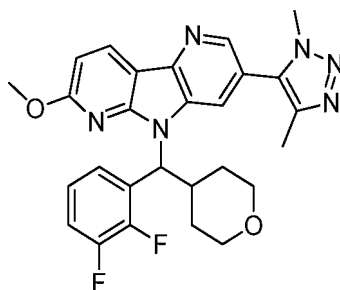
40

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comienza con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico y se usa (3-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol racémico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: HPLC: TR=1,991 min MS (ES): m/z=487,2 [M+H] (ACN/H<sub>2</sub>O con HCOONH<sub>4</sub>, Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μ), gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 9,874 min (Columna: Sunfire C18 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase

móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,021 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,34 (m, 2H).

### Ejemplo 17

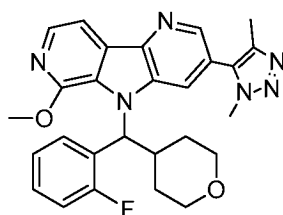
**8-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-metoxi-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (Rac)**



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comienza con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico y se usa (2,3-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol racémico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: TR= 1,983 min; MS (ES): m/z= 505,2 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7  $\mu$ m), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 10,125 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,163 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,51-8,48 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,71 (M, 1H), 3,51 (M, 1H), 3,39 (M, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 1,44 (m, 1H).

### Ejemplo 18

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metoxi-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno Enantiómero 1**

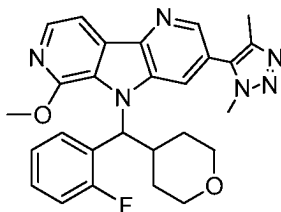


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto que se usó (2-fluorofenil)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y se separó el enantiómero final usando SFC preparativa quiral (Columna: Chiral OD-H 25 x 2,1 cm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 60/40 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 70 ml/min). Para el enantiómero 1: LCMS: TR= 1,91 min; MS (ES): m/z= 487,2 [M+H]<sup>+</sup> (Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7  $\mu$ m), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 9,806 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 8,666 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8,56 (s, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 2 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 2 H), 6,92 - 7,08 (m, 2 H), 4,29 (s a, 3 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 4 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,25 (s a, 3 H), 2,01 (d, J=14,05 Hz, 1 H), 1,48 - 1,68 (m, 2 H), 0,88 - 1,01 (m, 1 H). SFC quiral TR = 5,28 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 70/30 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en

MeOH); Caudal: 3 ml/min).

### Ejemplo 19

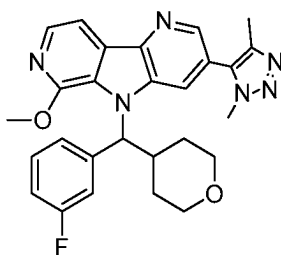
#### 5 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metoxi-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno Enantiómero 2



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto que se usó (2-fluorofenil)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y se separó el enantiómero final usando SFC preparativa quiral (Columna: Chiral OD-H 25 x 2,1 cm, 5 µm; Fase móvil: 60/40 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 70 ml/min). Para el enantiómero 2: LCMS: TR= 1,91 min; MS (ES): m/z= 487,2 [M+H]<sup>+</sup> (Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 µm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 9,806 min (Columna: Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 8,666 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,56 (s, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 2 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 2 H), 6,92 - 7,08 (m, 2 H), 4,29 (s a, 3 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 4 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,25 (s a, 3 H), 2,01 (d, J=14,05 Hz, 1 H), 1,48 - 1,68 (m, 2 H), 0,88 - 1,01 (m, 1 H). SFC quiral TR = 3,88 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 70/30 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 3 ml/min).

### Ejemplo 20

#### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metoxi-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno Enantiómero 1

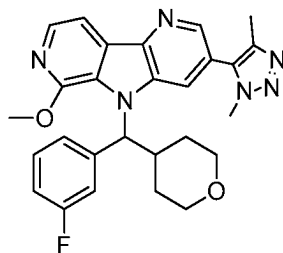


35 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se usó (3-fluorofenil)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y se separó el enantiómero final usando SFC preparativa quiral (Columna: Whelk-01(R,R), 25 x 2,1 cm, 5 µm; Fase móvil: 65/35 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 75 ml/min). Para el enantiómero 1: LCMS: TR= 1,91 min; MS (ES): m/z= 487,2 [M+H]<sup>+</sup> (Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 µm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 10,155 min (Columna: Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,123 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,54 - 8,61 (m, 1 H), 8,26 (s a, 1 H), 8,10 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 3 H), 6,99 - 7,09 (m, 1 H), 6,73 (s a, 1 H), 4,34 (s, 3 H), 3,94 - 4,04 (m, 4 H), 3,80 - 3,87 (m, 1 H), 3,61 - 3,66 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,25 - 2,31 (m, 3 H), 2,01 (d, J=13,55 Hz, 1H), 1,40-1,58 (m, 2 H), 0,99 (d, J=15,06 Hz, 1 H). SFC quiral TR = 4,95 min (Columna: Whelk-01(R,R), 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 60/40 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 4 ml/min).

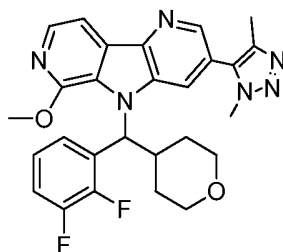
### Ejemplo 21

#### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metoxi-3,8,11-



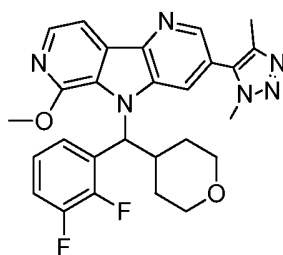
**triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno Enantiómero 2**

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se usó (3-fluorofenil)-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y se separó el enantiómero final usando SFC preparativa quiral (Columna: Whelk-01(R,R), 25 x 2,1 cm, 5 µm; Fase móvil: 65/35 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 75 ml/min). Para el enantiómero 2: LCMS: TR= 1,91 min; MS (ES): m/z= 487,2 [M+H]<sup>+</sup> (Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 µm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 10,155 min (Columna: Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,123 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,54 - 8,61 (m, 1 H), 8,26 (s a, 1 H), 8,10 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 3 H), 6,99 - 7,09 (m, 1 H), 6,73 (s a, 1 H), 4,34 (s, 3 H), 3,94 - 4,04 (m, 4 H), 3,80 - 3,87 (m, 1 H), 3,61 - 3,66 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,25-2,31 (m, 3 H), 2,01 (d, J=13,55 Hz, 1H), 1,40-1,58 (m, 2 H), 0,99 (d, J=15,06 Hz, 1 H). SFC quiral TR = 5,76 min (Columna: Whelk-01(R,R), 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 60/40 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 4 ml/min).

**Ejemplo 22****8-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metoxi-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno Enantiómero 1**

30 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se usó (2,3-difluorofenil)-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y se separó el enantiómero final usando SFC preparativa quiral (Columna: Chiral OD-H 25 x 2,1 cm, 5 µm; Fase móvil: 65/35 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 70 ml/min). Para el enantiómero 1: LCMS: TR= 1,94 min; MS (ES): m/z= 505,2 [M+H]<sup>+</sup> (Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 µm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 10,419 min (Columna: Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,158 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,55 - 8,62 (m, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 8,08 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,82 - 7,95 (m, 2 H), 7,21 - 7,37 (m, 2 H), 6,94 - 7,08 (m, 1 H), 4,30 (s a, 3 H), 3,80 - 4,05 (m, 5 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,26 (s a, 3 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 1,59 (s a, 2 H), 0,97 (d, J=14,06 Hz, 1 H). SFC quiral TR = 4,82 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 75/25 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 3 ml/min).

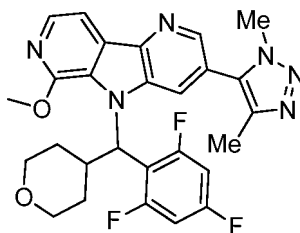
**Ejemplo 23****8-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metoxi-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno Enantiómero 2**



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se usó (2,3-difluorofenil)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y se separó el enantiómero final usando SFC preparativa quiral (Columna: Chiral OD-H 25 x 2,1 cm, 5 µm; Fase móvil: 65/35 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 70 ml/min). Para el enantiómero 2: LCMS: TR= 1,94 min; MS (ES): m/z= 505,2 [M+H]<sup>+</sup> (Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 µm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 10,419 min (Columna: Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,158 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,55 - 8,62 (m, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 8,08 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,82 - 7,95 (m, 2 H), 7,21 - 7,37 (m, 2 H), 6,94 - 7,08 (m, 1 H), 4,30 (s a, 3 H), 3,80 - 4,05 (m, 5 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,26 (s a, 3 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 1,59 (s a, 2 H), 0,97 (d, J=14,06 Hz, 1 H). SFC quiral TR = 7,27 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 75/25 de CO<sub>2</sub>/(DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal: 3 ml/min).

#### Ejemplo 24

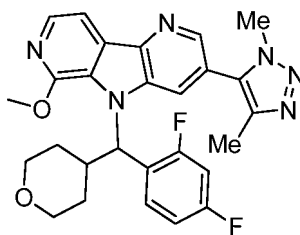
#### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metoxi-8-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (Rac)



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto que se comenzó con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico y se usó (tetrahidro-2H-piran-4-il)(2,4,6-trifluorofenil)metanol racémico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: TR= 1,935 min; MS (ES): m/z= 523,2 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 µm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 9,661 min (Columna: Sunfire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,216 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 8,21 (s a, 1 H), 8,07 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,97 (t, J=9,04 Hz, 3 H), 4,26 (s a, 3 H), 4,00 - 4,09 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 3,55 (dd, J=11,80, 9,79 Hz, 1 H), 3,37 (s a, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,85 (s a, 1 H), 1,58 (s a, 2 H), 1,27 (d, J=6,02 Hz, 1 H), 1,07 (s a, 1 H).

#### Ejemplo 25

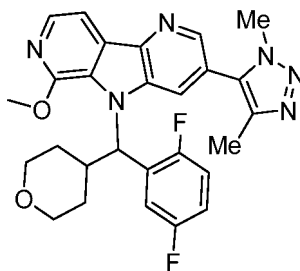
#### 8-[(2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metoxi-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (Rac)



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto que se comenzó con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico y se usó (2,4-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol racémico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: TR = 1,941 min; MS (ES): m/z = 505,2 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 9,281 min (Columna: Sunfire C18 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,041 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,58 (s, 1 H), 8,04 - 8,20 (m, 3 H), 7,90 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,12 (t, J=7,28 Hz, 1 H), 6,87 - 7,01 (m, 2 H), 4,30 (s a, 3 H), 3,92 - 4,05 (m, 4 H), 3,85 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 3,61 (t, J=11,80 Hz, 1 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 2,27 (s a, 3 H), 1,96 (s a, 1 H), 1,58 (s a, 2 H), 0,90 - 1,01 (m, 1 H).

#### Ejemplo 26

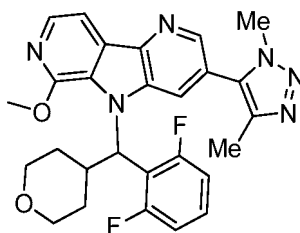
8-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metoxi-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (Rac)



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto que se comenzó con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico y se usó (2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol racémico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: TR = 1,924 min; MS (ES): m/z = 505,2 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 9,029 min (Columna: Sunfire C18 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 8,922 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,59 (s, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 8,08 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,87 - 7,99 (m, 2 H), 6,90 - 7,18 (m, 3 H), 4,30 (s a, 3 H), 3,94 - 4,06 (m, 4 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), 3,62 (t, J=10,79 Hz, 1 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 2,22 - 2,34 (m, 3 H), 1,92 - 2,01 (m, 1 H), 1,47 - 1,68 (m, 2 H), 1,00 (d, J=12,05 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 27

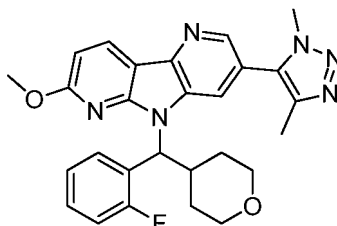
8-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metoxi-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (Rac)



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto que se comenzó con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico y se usó (2,6-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol racémico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: TR = 1,915 min; MS (ES): m/z = 505,2 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 8,953 min (Columna: Sunfire C18 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 8,792 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 8,08 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 7,90 (d, J= 5,52 Hz, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 1 H), 7,05 (dd, J=10,04, 8,53 Hz, 2 H), 4,28 (s, 3 H), 4,05 (s, 4 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 3,49 - 3,63 (m, 1 H), 3,38 (d, J=2,51 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 1,57 (d, J=9,04 Hz, 2 H), 1,05 (d, J=13,05 Hz, 1 H).

### Ejemplo 28

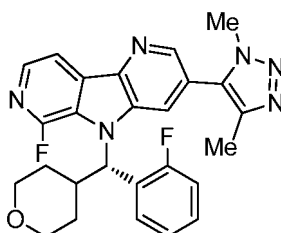
**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-metoxi-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (Rac)**



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comienza con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico y se usa (2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol racémico (de acuerdo con el esquema 1). LCMS: TR= 1,967 min; MS (ES): m/z= 487,2 [M+H]<sup>+</sup> (Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2,1 mm; 2,7 μm), ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); TR de HPLC = 8,983 min (Columna: Sunfire C18 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). TR de HPLC = 9,053 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 μm, 4,6 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51-8,47 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,57 - 3,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,59 - 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 1H).

### Ejemplo 29

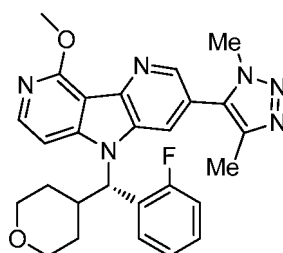
**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-fluoro-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comenzó con ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico. LCMS: TR = 1,59 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 475,3 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 u (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN-TFA al 0,1 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (s a, 1H), 8,43 - 8,26 (m, 2H), 8,19 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,12 (s a, 1H), 6,20 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,91 (s a, 3H), 3,76 (s a, 2H), 3,57 - 3,37 (m, 2H), 3,26 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,22 (s a, 3H), 1,83 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,39 (s a, 2H), 1,00 (s a, 1H).

### 10 Ejemplo 30

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



15

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comenzó con ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico. LCMS: TR = 1,45 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 487,3 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (s a, 1H), 8,23 (t, J=7,1 Hz, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (t, J=9,3 Hz, 1H), 6,03 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,98 (s a, 3H), 3,89 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,52 - 3,35 (m, 2H), 3,21 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,28 (s a, 3H), 1,73 (d, J=13,5 Hz, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,32 (d, J=12,5 Hz, 1H), 0,76 (d, J=12,5 Hz, 1H).

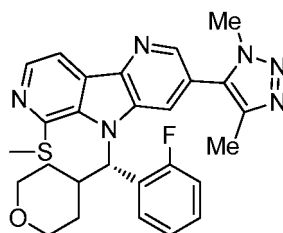
20

25

### Ejemplo 31

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-(metilsulfanil)-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

30



En un vial de 2 dram se añadió una mezcla de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (50 mg, 0,102 mmol) y tiometóxido de sodio (28,6 mg, 0,407 mmol) en DMSO (2 ml) y el vial se tapó y se calentó en un bloque calefactor a 80 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante LC/MS preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 37-77 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 59 %. LCMS: TR = 1,847 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 503,10: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (s, 1H), 8,46 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,21 (t, J=6,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,90 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 2H), 3,25 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,88 (d, J=12,6 Hz, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 1H), 0,79 (d, J=11,8 Hz, 1H).

35

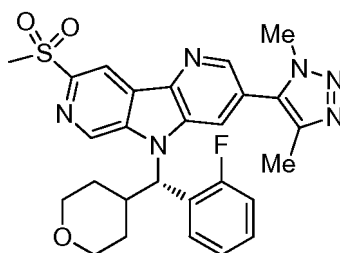
40

45

### Ejemplo 32

50

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-12-metanosulfonil-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



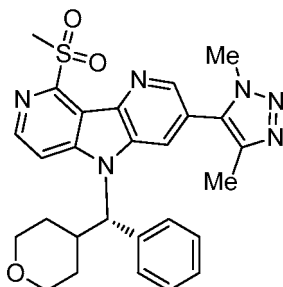
5 En un vial de 2 dram se añadió una mezcla de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (40 mg, 0,081 mmol), metanosulfinato de sodio (41,6 mg, 0,407 mmol), yoduro de cobre (I) (7,76 mg, 0,041 mmol), prolina (9,38 mg, 0,081 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26,5 mg, 0,081 mmol) en DMSO (1 ml) y el vial se tapó y se calentó en un bloque calefactor a 95 °C durante 7 días.

10 La mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante LC/MS preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 37-77 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.) para dar el compuesto del título (18 mg, 0,033 mmol, 53 % de rendimiento). LCMS: TR = 1,324 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 535,0 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (m., 2H), 8,79 - 8,70 (m, 2H), 8,36 (s a, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 2H), 7,21 - 7,07 (m, 1H), 6,31 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,05 (s a, 3H), 3,92 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,47 (s a, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (t, J=11,3 Hz, 1H), 2,33 (s a, 3H), 1,78 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,65 (d, J=10,1 Hz, 1H), 1,40 (s a, 1H), 0,81 (d, J=12,5 Hz, 1H).

20

**Ejemplo 33**

25 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

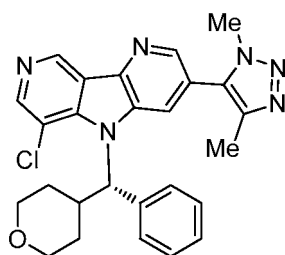


30 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno. LCMS: TR = 1,366 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 517,15 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,03 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,03 (s a, 3H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 4H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 3,27 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,31 (s a, 3H), 1,74 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 0,94 (d, J=12,5 Hz, 1H).

35

**Ejemplo 34**

40 **10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

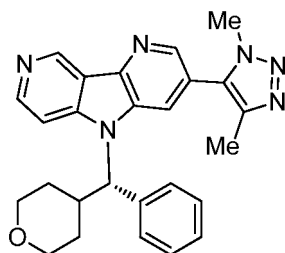


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno.

- 5 LCMS: TR = 2,05 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 473,3 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 7,79 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 5,91 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,54 - 3,36 (m, 2H), 3,25 (t, J=11,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,52 (d, J=10,1 Hz, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 1H), 1,11 (d, J=12,1 Hz, 1H).

### Ejemplo 35

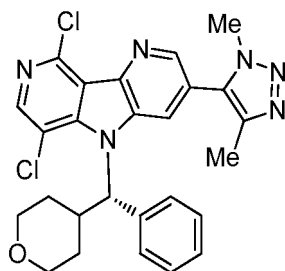
- 15 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno. LCMS: TR = 1,71 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 439,3 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (d, J=3,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 7,81 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,96 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,57 - 3,35 (m, 2H), 3,26 (t, J=11,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,54 (dd, J=11,1, 2,4 Hz, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,11 (d, J=11,8 Hz, 1H).

### 30 Ejemplo 36

- 10,13-dicloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



- 35 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comenzó con ácido (2,5-dicloropiridin-3-il)borónico. LCMS: TR = 1,85 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 507,3.: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 %
- 40

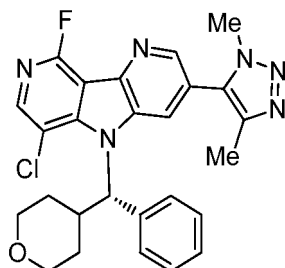
de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,46 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, J=7,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 2H), 3,04 (t, J=11,3 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,72 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,30 - 1,11 (m, 2H), 0,67 (d, J=12,5 Hz, 1H).

5

**Ejemplo 37**

**10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

10



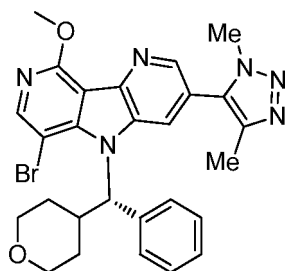
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comenzó con ácido (5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)borónico. LCMS: TR = 1,78 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 491,3 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,63 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,66 (d, J=9,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,36 - 3,22 (m, 2H), 3,00 (t, J=11,3 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,27 - 1,06 (m, 2H), 0,65 (d, J=11,8 Hz, 1H).

15

20

**Ejemplo 38**

**25 10-bromo-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



30

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno excepto porque se comenzó con ácido (5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)borónico. LCMS: TR = 1,82 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 547,3 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,09 - 7,04 (m, J=7,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,51 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,71 (d, J=11,8 Hz, 1H), 1,30 - 1,13 (m, 2H), 0,58 (d, J=12,1 Hz, 1H).

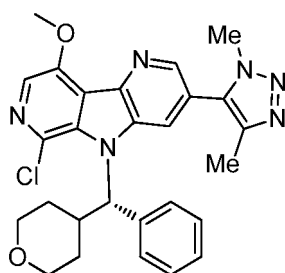
35

**Ejemplo 39**

**10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

40

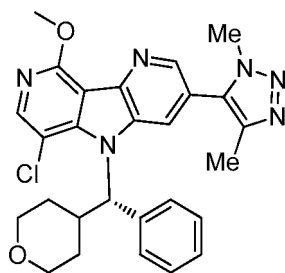




El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno  
 5 excepto porque se comenzó con ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)borónico. LCMS: TR = 1,62 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 503,3 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 1H),  
 10 6,71 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, J=11,4 Hz, 1H), 3,00 (t, J=11,4 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,68 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,27 - 1,10 (m, 2H), 0,58 (d, J=11,8 Hz, 1H).

#### Ejemplo 40

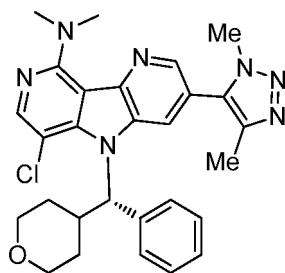
15 **10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento descrito para la síntesis de 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno  
 25 excepto que se comenzó con ácido (5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)borónico. LCMS: TR = 1,85 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 503,2 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 6,87 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,94 - 3,83 (m, 4H), 3,75 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,52 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,25 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,92 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,51 - 1,32 (m, 2H), 0,86 (d, J=13,1 Hz, 1H).

#### 30 Ejemplo 41

**10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-N,N-dimetil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**

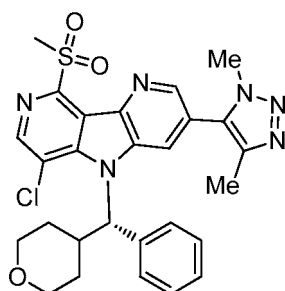


35 En un vial de 2 dram se añadió una solución de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (20 mg, 0,041 mmol) en una solución 2 M de dimetilamina en THF (1 ml, 2,00 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con metanol y se purificó mediante LC/MS preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm;  
 40

Fase móvil A: 5:95 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 37-77 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.) para dar el compuesto del título (14,5 mg, 0,028 mmol, 69,0 % de rendimiento). LCMS: TR = 2,04 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 516. (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,93 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,45 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,92 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 2H), 0,84 (d, J=12,8 Hz, 1H).

#### Ejemplo 42

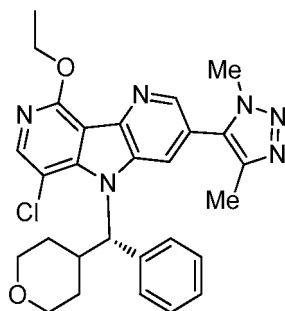
**10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



En un vial de 2 dram se añadió una solución de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (20 mg, 0,041 mmol) y metanosulfonato de sodio (20,79 mg, 0,204 mmol) en DMSO (1 ml) y la solución se calentó en un bloque calefactor a 75 °C durante una noche. Se añadió más metanosulfonato de sodio (20,79 mg, 0,204 mmol) y se calentó a 95 °C durante 4 h más. Se diluyó con metanol y se purificó mediante LC/MS preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 37-77 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.) para dar el compuesto del título (6,9 mg, 0,012 mmol, 30 % de rendimiento). LCMS: TR = 1,61 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 551,0 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,01 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 3,25 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,54 - 1,33 (m, 2H), 0,86 (d, J=12,5 Hz, 1H).

#### Ejemplo 43

**10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

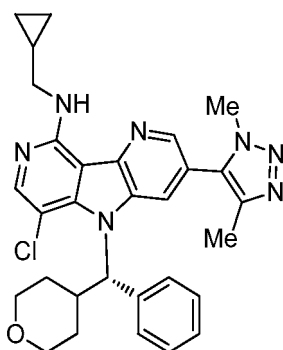


En un vial de 2 dram se añadió una solución de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (30 mg, 0,061 mmol) y KOtBu (41,1 mg, 0,367 mmol) en etanol (1 ml, 17,1 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con HCl 1 N y se diluyó con metanol y se purificó mediante LC/MS preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 37-77 % de B durante 20 min, después una

parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.) para dar el compuesto del título (5,8 mg, 0,010 mmol, 16 % de rendimiento). LCMS: TR = 2,02 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 517,0 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 6,86 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,61 (c, J=6,5 Hz, 2H), 3,89 (d, J=7,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (d, J=9,8 Hz, 1H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,91 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 5H), 0,85 (d, J=10,8 Hz, 1H).

#### 10 Ejemplo 44

**10-cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



15

En un vial de 2 dram se añadió una solución de 10-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (30 mg, 0,061 mmol) y ciclopropilamina (44 mg, 0,631 mmol) en DMSO (1 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante LC/MS preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN: agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 37-77 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.) para dar el compuesto del título (18 mg, 0,033 mmol, 53 % de rendimiento). LCMS: TR = 2,37 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 542,1 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,60 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,65 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 6,73 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 4H), 3,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,62 (d, J=14,1 Hz, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 3,25 (t, J=11,6 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,87 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 1,23 - 1,13 (m, 1H), 0,91 (d, J=12,1 Hz, 1H), 0,48 (d, J=7,1 Hz, 2H), 0,30 (d, J=4,0 Hz, 2H).

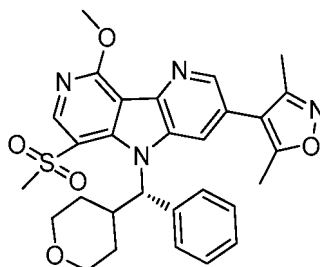
25

30

#### Ejemplo 45

**5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

35



**Etapas 1: 5-bromo-2-(5-metanosulfonil-2-metoxipiridin-3-il)-3-nitropiridina**

40

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 5-metanosulfonil-2-metoxi-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (664 mg, 2,12 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (598 mg, 2,12 mmol) en THF (12 ml) se le añadió fosfato de tripotasio (2 M ac., 3,18 ml, 6,36 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (87 mg, 0,106 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 min antes de calentar a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con CHCl<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una

45

columna de gel de sílice de 80 g eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a EtOAc al 20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los tubos que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (405 mg, 49,2 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,18 (s, 3H); LCMS (M+H) = 388; TR de HPLC = 2,033 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

**Etapas 2:** **5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía 5-bromo-2-(5-metanosulfonil-2-metoxipiridin-3-il)-3-nitropiridina (405 mg, 1,04 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) se le añadió Ph<sub>3</sub>P (821 mg, 3,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó directamente sobre una columna de gel de sílice de 80 g eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a EtOAc al 60 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los tubos con producto se concentraron y el sólido resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O. El sólido se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (148,9 mg, 40,1 %) RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,22 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,40 (s, 3H); LCMS (M+H) = 356; TR de HPLC = 1,880 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

**Etapas 3:** **5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

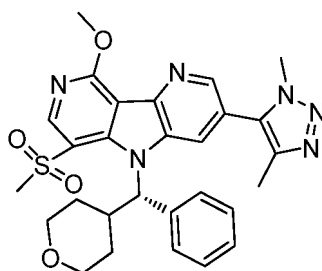
A un vial de 20 ml que contenía 5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (100 mg, 0,281 mmol) y (R)-oxan-4-il(fenil)metanol (108 mg, 0,561 mmol) en tolueno (2 ml), enfriado en un baño de hielo/agua se le añadió Ph<sub>3</sub>P (147 mg, 0,561 mmol) y DIAD (0,109 ml, 0,561 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo/agua y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y después se purificó directamente sobre una columna de gel de sílice de 80 g eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a EtOAc. Los tubos con producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (147 mg, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,89 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,06 (dd, J=11,5, 2,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,54 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 4H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,13 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,54 - 1,48 (m, 1H), 0,36 (d, J=12,4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 530; TR de HPLC = 2,783 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

**Etapas 4:** **5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

A un vial de 8 ml que contenía 5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (50 mg, 0,094 mmol) y ácido (dimetil-1,2-oxazol-4-il)borónico (19,9 mg, 0,141 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fosfato tripotásico (ac. 2 M, 0,141 ml, 0,283 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,7 mg, 0,009 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 segundos, después se cerró herméticamente en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó sobre un bloque calefactor a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice de 40 g eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los tubos que contenían producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (36,4 mg, 70,6 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,91 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,07 (dd, J=11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 1H), 3,53 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,21 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 0,37 (d, J=12,5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 547; TR de HPLC = 2,632 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

**Ejemplo 46**

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

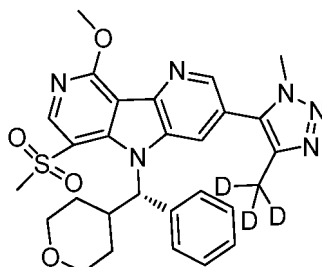


5 A un vial de 8 ml que contenía 5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-  
 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (50 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 1,4-  
 dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (54,6 mg, 0,141 mmol), CuI (2,69 mg, 0,014 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,026 ml,  
 0,189 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (8,17 mg, 0,007 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante  
 30 segundos, después se cerró al vacío en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó sobre un bloque calefactor a 100 °C durante  
 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. El precipitado  
 10 resultante se recogió por filtración y se purificó sobre una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente  
 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 4 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los tubos con el compuesto deseado se concentraron y se secaron al vacío para  
 dar el compuesto del título (33,6 mg, 64 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 (d,  
 J=7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,93 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 3H),  
 4,07 (dd, J=11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,79 (dd, J=11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H),  
 3,22 (td, J=12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,19 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,57  
 15 (m, 1H), 0,37 (d, J=12,2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 547; TR de HPLC = 2,400 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x  
 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %;  
 Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

#### Ejemplo 47

20

**10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-  
 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

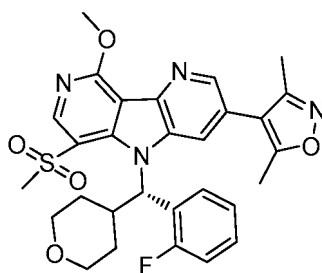


25

A un vial de 4 ml que contenía 5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-  
 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (35 mg, 0,066 mmol) en NMP (0,13 ml) se le añadió 4-  
 (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (22,7 mg, 0,132 mmol), tetrabutylacetato amónico (39,8 mg,  
 0,132 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,8 mg, 0,006 mmol). El vial se cerró herméticamente en atmósfera de N<sub>2</sub> y se  
 30 calentó sobre un bloque calefactor a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y  
 después se añadió TBAF, 1 M en THF (0,66 ml, 0,66 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después  
 se diluyó con hidróxido de amonio ac. saturado. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa  
 (Columna: Phen Luna C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase  
 35 móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 10-100 % de B durante 12 min, después una parada de 3 min  
 al 100 % de B; Caudal: 40 ml/min). Los tubos con el compuesto deseado se neutralizaron con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. saturado y  
 se concentraron para eliminar el CH<sub>3</sub>CN. Se formó un precipitado de color blanco que se diluyó con agua, se filtró y  
 se secó al vacío para dar el compuesto del título (12,2 mg, 33 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,69 (d,  
 J=1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,93 (d, J=9,9 Hz,  
 1H), 4,43 (s, 3H), 4,07 (dd, J=11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,79 (dd, J=11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54 (t, J=11,9 Hz, 1H),  
 40 3,39 (s, 3H), 3,22 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,19 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,58  
 (m, 1H), 0,37 (d, J=12,8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 550; TR de HPLC = 2,387 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x  
 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %;  
 Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

#### Ejemplo 48

**5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-  
 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



5 **Etapa 1: 5-bromo-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

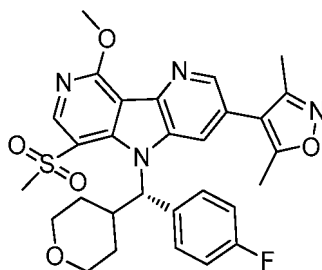
10 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-bromo-10-metanosulfonyl-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-bromo-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (75 mg, 0,211 mmol) y (R)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol (89 mg, 0,421 mmol) se convirtió en el compuesto del título (85,5 mg, 74 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,15 (d, J=10,2 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J=11,6, 7,7, 1,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 4,08 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,57 (td, J=11,7, 2,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,04 (c, J=11,0 Hz, 1H), 2,11 - 1,85 (m, 3H), 0,51 (d, J=13,0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 548; TR de HPLC = 2,703 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

20 **Etapa 2: 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

25 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonyl-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-bromo-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (30 mg, 0,055 mmol) se convirtió en el compuesto del título (22,5 mg, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,77 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,19 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J=11,6, 8,0, 1,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,08 (dd, J=11,3, 2,4 Hz, 1H), 3,85 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,54 (td, J=11,8, 2,1 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,27 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,04 (c, J=10,9 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 4H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 0,51 (d, J=13,0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 565; TR de HPLC = 2,532 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

**Ejemplo 49**

35 **5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



40 **Etapa 1: 5-bromo-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

45 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-bromo-10-metanosulfonyl-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-bromo-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (75 mg, 0,211 mmol) y (R)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol (89 mg, 0,421 mmol) se convirtió en el compuesto del título (91,4 mg, 79 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,5, 5,2 Hz, 2H), 7,10 (t, J=8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 4,06 (dd, J=11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,53 (td, J=11,9, 1,7 Hz,

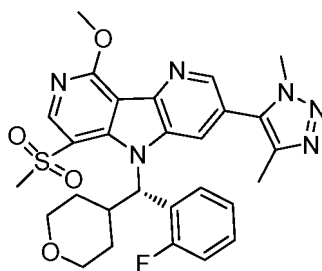
1H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (td,  $J=11,9$ , 1,7 Hz, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,08 (d,  $J=13,4$  Hz, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 0,34 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H); LCMS (M+H) = 548; TR de HPLC = 2,873 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

5 **Etap 2: 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

10 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-bromo-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (30 mg, 0,055 mmol) se convirtió en el compuesto del título (21 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,66 (d,  $J=1,7$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=8,5$ , 5,2 Hz, 2H), 7,41 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,09 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,07 (dd,  $J=11,7$ , 2,6 Hz, 1H), 3,77 (dd,  $J=11,5$ , 3,1 Hz, 1H), 3,51 (t,  $J=11,1$  Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,20 (td,  $J=11,9$ , 1,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 4H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 0,35 (d,  $J=13,1$  Hz, 1H); LCMS (M+H) = 565; TR de HPLC = 2,686 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

20 **Ejemplo 50**

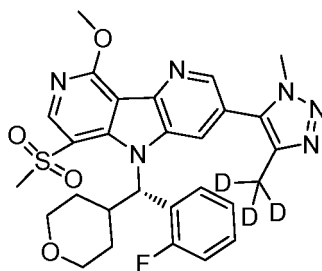
**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



25 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-bromo-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (30 mg, 0,055 mmol) se convirtió en el compuesto del título (15,9 mg, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,12 (s, 1H), 8,66 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,78 (t,  $J=7,4$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,21 (d,  $J=10,2$  Hz, 1H), 7,00 (ddd,  $J=11,7$ , 8,0, 1,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,08 (dd,  $J=11,5$ , 2,5 Hz, 1H), 3,86 (dd,  $J=11,7$ , 3,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (td,  $J=11,9$ , 2,1 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,27 (td,  $J=12,0$ , 2,0 Hz, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 - 1,93 (m, 3H), 0,53 (d,  $J=11,9$  Hz, 1H); LCMS (M+H) = 565; TR de HPLC = 2,345 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

40 **Ejemplo 51**

**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

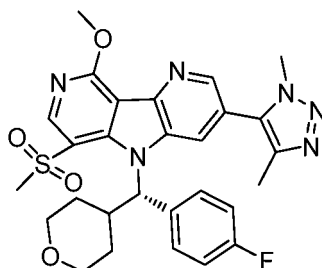


45 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-bromo-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo [7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-

1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (24 mg, 0,044 mmol) se convirtió en el compuesto del título (9 mg, 35 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,12 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,77 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,08 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J*=11,7, 3,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,13 - 1,93 (m, 3H), 0,53 (d, *J*=11,3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 568; TR de HPLC = 2,348 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

### Ejemplo 52

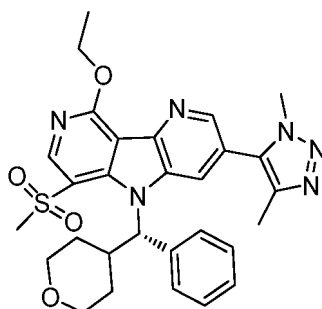
**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-bromo-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (30 mg, 0,055 mmol) se convirtió en el compuesto del título (21,4 mg, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,5, 5,2 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,10 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,07 (dd, *J*=11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 4H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,20 (td, *J*=12,0, 1,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,63 - 1,56 (m, 1H), 0,35 (d, *J*=12,5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 565; TR de HPLC = 2,477 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

### Ejemplo 53

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



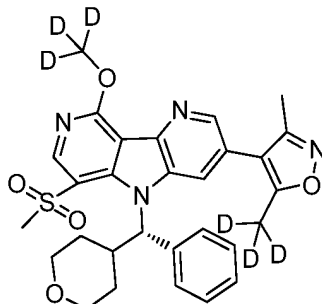
A un vial de 4 ml que contenía 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (16 mg, 0,029 mmol) en EtOH (0,75 ml) se le añadió KOtBu (23 mg, 0,205 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con 0,15 ml de NMP y se agitó 3 h más a temperatura ambiente y después se añadió solución acuosa 1 M de ácido cítrico (0,073 ml, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (10,7 mg, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 6,92 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 4,95 (c, *J*=7,0 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J*=11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J*=11,9, 2,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (td, *J*=11,8, 1,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 - 3,17 (m, *J*=10,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,89 (m, *J*=11,3, 11,3, 11,3 Hz, 1H), 2,20 (s a, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,02 - 1,91 (m, *J*=4,9 Hz, 1H), 1,64 (s, 4H), 0,39 (d, *J*=13,3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 561; TR de HPLC = 2,587 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).



**Ejemplo 54**

**10-metanosulfonil-13-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

5

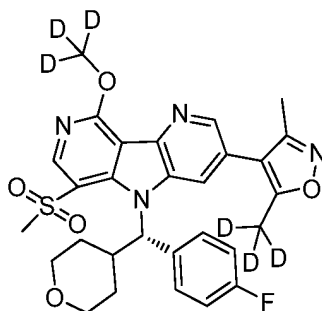


A un vial de 4 ml que contenía 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (23,4 mg, 0,043 mmol) en CD<sub>3</sub>OD (1,5 ml) se le añadió KOtBu (22,1 mg, 0,197 mmol) y la mezcla de reacción se calentó sobre un bloque calefactor de 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió solución ac. 1 M de ácido cítrico (0,043 ml, 0,043 mmol). La mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. El sólido en bruto se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió KOtBu (22,1 mg, 0,197 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La reacción después se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, después se eliminó el MeOH por evaporación y se diluyó con agua para dar un precipitado de color blanco. El precipitado de color blanco se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (15,5 mg, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 6,91 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,78 (dd, J=11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,53 (t, J=11,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,02 - 2,89 (m, 1H), 2,18 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,64 - 1,58 (m, 1H), 0,37 (d, J=12,7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 553; TR de HPLC = 2,636 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

**Ejemplo 55**

25

**8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



30

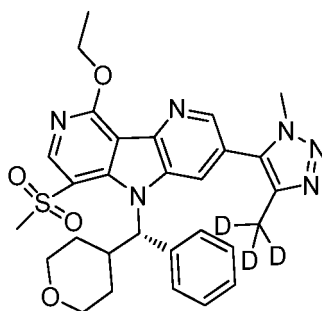
Si siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 10-metanosulfonil-13-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (15 mg, 0,027 mmol) se convirtió en el compuesto del título (3,4 mg, 21 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,5, 5,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,09 (t, J=8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,51 (t, J=11,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,20 (t, J=11,1 Hz, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,12 (s, 4H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 0,35 (d, J=12,5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 571; TR de HPLC = 2,700 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

40

**Ejemplo 56**

**13-etoxi-10-metanosulfonil-S-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

45

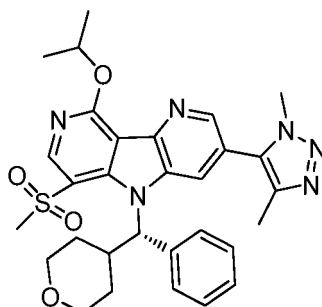


5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonil-8-  
 [(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 10-metanosulfonil-13-  
 metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (31 mg, 0,056 mmol) se convirtió en el compuesto del título (6,4 mg, 19,9 %). RMN <sup>1</sup>H  
 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m,  
 2H), 7,36 - 7,31 (m, J=7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,95 (cd, J=7,0, 1,0 Hz, 2H), 4,07 (dd, J=11,6, 2,7 Hz, 1H),  
 10 3,79 (dd, J=11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,22 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H),  
 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,19 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,91 (m, J=4,4 Hz, 1H), 1,70 - 1,59 (m, J=7,1, 7,1 Hz, 4H), 0,39 (d,  
 J=12,8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 564; TR de HPLC = 2,590 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil  
 A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C;  
 15 Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

#### Ejemplo 57

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-  
 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

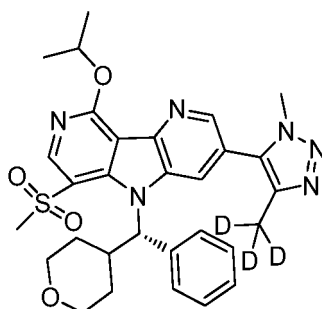
20



25 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonil-8-  
 [(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-  
 5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-  
 hexaeno (20 mg, 0,037 mmol) en iPrOH (0,75 ml) se convirtió en el compuesto del título (18,7 mg, 84 %). RMN <sup>1</sup>H  
 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,35  
 - 7,30 (m, J=7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,84 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=11,8, 2,7 Hz, 1H), 3,79 (dd,  
 J=12,0, 3,3 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (td, J=11,9, 1,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,21 (td, J=12,0, 1,8 Hz, 1H), 3,00 - 2,88  
 30 (m, 1H), 2,19 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,67 - 1,59 (m, J=11,4, 6,3 Hz, 7H), 0,40 (d,  
 J=12,8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 575; TR de HPLC = 2,745 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil  
 A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C;  
 35 Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

#### Ejemplo 58

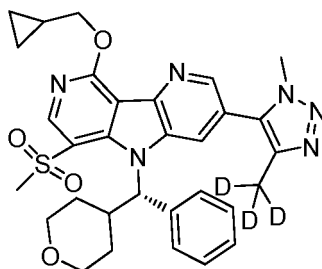
**10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-(propan-2-iloxi)-  
 3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonyl-8-  
 10 [(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 10-metanosulfonyl-13-  
 metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (30 mg, 0,055 mmol) en iPrOH (1 ml) se convirtió en el compuesto del título (16,9 mg,  
 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,42 (d, J=1,8 Hz, 1H),  
 7,38 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,84 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, J=11,3, 3,9 Hz,  
 1H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,21 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,18 (d,  
 J=13,0 Hz, 1H), 2,03 - 1,90 (m, J=4,3 Hz, 1H), 1,63 (dd, J=9,0, 6,2 Hz, 7H), 0,41 (d, J=12,7 Hz, 1H); LCMS (M+H) =  
 578; TR de HPLC = 2,741 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con  
 TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B  
 durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

#### 15 Ejemplo 59

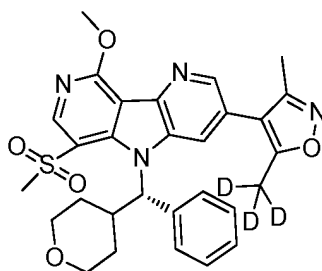
**13-(ciclopropilmetoxi)-10-metanosulfonyl-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



20 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonyl-8-  
 [(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13), 2(7), 3,5,9,11-hexaeno, 10-metanosulfonyl-13-  
 25 metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (27 mg, 0,049 mmol) en ciclopropilmetanol (0,4 ml) se convirtió en el compuesto del título  
 (14,2 mg, 48,5 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,44 (d,  
 J=1,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 6,92 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 1H),  
 3,79 (dd, J=11,9, 3,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,22 (t, J=11,1 Hz, 1H), 3,00 - 2,89 (m,  
 1H), 2,19 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,60 - 0,51 (m, 2H), 0,41 (d,  
 J=12,8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 590; TR de HPLC = 2,793 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil  
 A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C;  
 Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

#### 35 Ejemplo 60

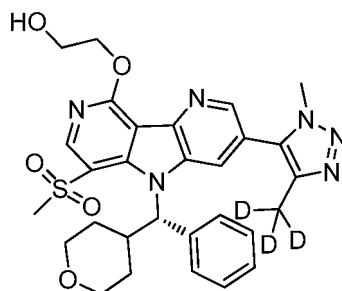
**10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 10-metanosulfonyl-13-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatrico[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonyl-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatrico[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (20 mg, 0,037 mmol) en CH<sub>3</sub>OD (1,5 ml) se convirtió en el compuesto del título (9 mg, 44 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 6,92 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,07 (dd, J=11,8, 3,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=12,2, 3,2 Hz, 1H), 3,53 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,21 (td, J=12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 1H), 2,18 (d, J=14,1 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, J=4,3 Hz, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 0,37 (d, J=11,9 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 550; TR de HPLC = 2,631 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

#### 15 Ejemplo 61

**2-({10-metanosulfonyl-S-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatrico[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il}oxi)etan-1-ol**

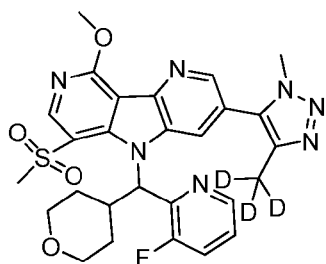


20 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonyl-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatrico[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el 10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatrico[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (14 mg, 0,025 mmol) en etilenglicol (0,6 ml) se convirtió en el compuesto del título (9,3 mg, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,40 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 6,93 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,90 (m, J=3,5 Hz, 2H), 4,16 (s a, 2H), 4,07 (dd, J=11,6, 2,6 Hz, 1H), 3,89 (s a, 1H), 3,80 (dd, J=11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (td, J=11,9, 1,3 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,23 (td, J=11,9, 1,7 Hz, 1H), 3,02 - 2,89 (m, 1H), 2,20 (d, J=13,3 Hz, 1H), 2,03 - 1,91 (m, J=4,3 Hz, 1H), 1,68 - 1,62 (m, J=4,3 Hz, 1H), 0,39 (d, J=12,5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 580; TR de HPLC = 2,285 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

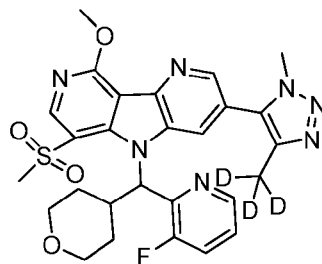
#### 35 Ejemplo 62

**13-etoxi-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatrico[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**





**Ejemplo 64**  
**Enantiómero A**



**Ejemplo 65**  
**Enantiómero B**

**Etapas 1:** **5-bromo-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-bromo-10-metanosulfonyl-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el 5-bromo-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (150 mg, 0,421 mmol) y (3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metanol racémico (178 mg, 0,842 mmol) se convirtió en el compuesto del título (154,9 mg, 66,9 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57 (d a, J=2,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,37 (s, 3H), 4,03 (dd a, J=11,5, 2,5 Hz, 1H), 3,83 (dd a, J=11,4, 3,3 Hz, 1H), 3,55 (td, J=11,7, 2,3 Hz, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 4H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 3H), 0,49 (d a, J=11,7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 549; TR de HPLC = 2,615 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min).

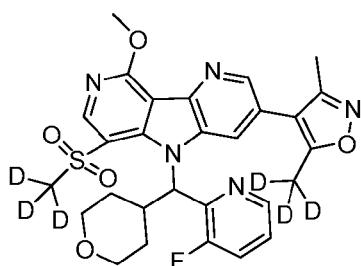
**Etapas 2:** **8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

20 A un vial que contenía 20 ml de 5-bromo-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (154,9 mg, 0,282 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-5-(tributylestannil)-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (195 mg, 0,423 mmol), CuI (8,0 mg, 0,042 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,079 ml, 0,564 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (24,4 mg, 0,021 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 segundos, después se cerró herméticamente en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó sobre un bloque calefactor a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con TBAF 1 M en THF (0,564 ml, 0,564 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 min la reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó sobre una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 6 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los tubos que contenían producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título racémico (125,2 mg, 78 %). Se realizó separación quiral sobre el compuesto racémico (41 mg, 0,072 mmol) sobre SFC preparativa quiral para dar en enantiómero A (18,2 mg, 44 %) y el enantiómero B (18,6 mg, 45 %). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,51 (dt, J=3,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (dd a, J=11,4, 3,4 Hz, 1H), 3,50 (td, J=11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,24 (td, J=11,8, 1,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 3H), 0,52 (dd a, J=13,1, 1,5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 569; TR de HPLC = 2,173 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 11,1 min (Columna: OD-H quiral, 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (s, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,51 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 4,45 (s, 3H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (dd a, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,37 (s a, 1H), 3,24 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 3H), 0,51 (d a, J=11,6 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 569; TR de HPLC = 2,163 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 15,6 min (Columna: OD-H quiral, 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

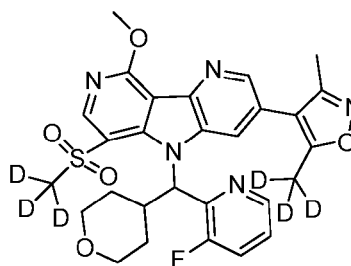
**Ejemplos 66 y 67**

**8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metanosulfonyl-13-metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

50



**Ejemplo 66**  
**Enantiómero A**

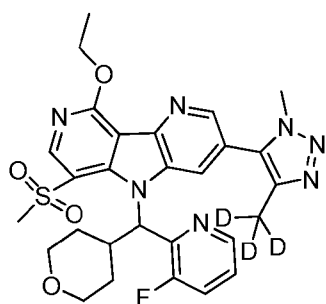


**Ejemplo 67**  
**Enantiómero B**

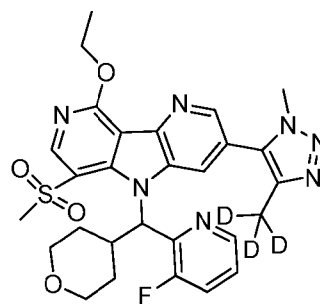
5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el 5-(dimetil-  
1,2-oxazol-4-il)-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-  
10 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (76 mg, 0,134 mmol) se convirtió en el compuesto del título  
racémico. La separación quiral se realizó sobre SFC preparativa quiral para dar el enantiómero A (29,1 mg, 37,9 %) y  
el enantiómero B (28,8 mg, 37,5 %). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,8 Hz, 1H),  
8,52 (dd, J=4,1, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 4,40 (s, 3H), 4,03 (dd a,  
15 J=11,5, 2,7 Hz, 1H), 3,84 (dd a, J=11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,52 (td, J=11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 1H), 3,25 (td, J=11,9,  
2,1 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,85 (quind, J=12,5, 4,5 Hz, 2H), 0,58 - 0,46 (m, 1H); LCMS (M+H) =  
572; TR de HPLC = 2,380 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %;  
20 Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 9,1 min (Columna: OD-H quiral, 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil:  
de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s a,  
1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 4,40 (s, 3H), 4,03 (d a, J=11,1 Hz, 1H), 3,84 (d a, J=11,1 Hz, 1H), 3,52 (t a,  
J=11,7 Hz, 1H), 3,44 (d a, J=8,1 Hz, 1H), 3,26 (t a, J=11,7 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m,  
2H), 0,51 (d a, J=12,7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 572; TR de HPLC = 2,383 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x  
50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %;  
Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 11,7 min (Columna: OD-H  
quiral, 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min)

### Ejemplos 68 y 69

25 **13-etoxi-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-  
3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



**Ejemplo 68**  
**Enantiómero A**



**Ejemplo 69**  
**Enantiómero B**

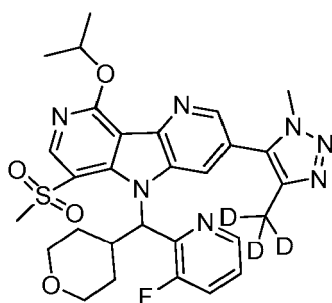
30 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonyl-8-  
[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el 8-[(3-fluoropiridin-2-  
il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-  
35 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (42 mg, 0,074 mmol) se convirtió en el compuesto del título  
racémico. La separación quiral se realizó sobre SFC preparativa quiral para dar el enantiómero A (15,3 mg, 35,6 %) y  
el enantiómero B (15,8 mg, 36 %). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,7 Hz, 1H),  
8,53 - 8,48 (m, 1H), 7,98 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 4,94 (c, J=7,0 Hz, 2H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,91 (s,  
3H), 3,84 (dd a, J=11,4, 3,1 Hz, 1H), 3,50 (td, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,41 (d a, J=12,2 Hz, 1H), 3,24 (td,

$J=11,9, 2,1$  Hz, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 3H), 1,63 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H), 0,53 (d a,  $J=11,3$  Hz, 1H); LCMS (M+H) = 583; TR de HPLC = 2,352 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 10,8 min (Columna: OD-H quiral, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,05 (s, 1H), 8,68 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 7,98 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 4,94 (c,  $J=7,0$  Hz, 2H), 4,02 (d a,  $J=11,1$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (dd a,  $J=11,4, 3,2$  Hz, 1H), 3,50 (td,  $J=11,4, 3,2$  Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,24 (td,  $J=11,9, 2,1$  Hz, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 3H), 1,63 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H), 0,53 (d a,  $J=13,0$  Hz, 1H); LCMS (M+H) = 583; TR de HPLC = 2,353 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 11,2 min (Columna: OD-H quiral, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min)

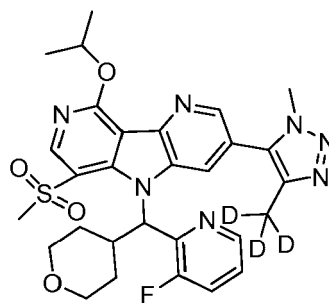
### Ejemplos 70 y 71

15

**8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



**Ejemplo 70**  
**Enantiómero A**



**Ejemplo 71**  
**Enantiómero B**

20

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el 8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (42 mg, 0,074 mmol) se convirtió en el compuesto del título racémico. La separación quiral se realizó sobre SFC preparativa quiral para dar el enantiómero A (9,0 mg, 20,4 %) y el enantiómero B (11,2 mg, 25,5 %). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,04 (s, 1H), 8,65 (d,  $J=1,7$  Hz, 1H), 8,53 - 8,47 (m, 1H), 7,94 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 5,83 (spt,  $J=6,3$  Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (dd a,  $J=11,5, 3,0$  Hz, 1H), 3,50 (td,  $J=11,4, 3,1$  Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,24 (td,  $J=11,9, 2,0$  Hz, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 3H), 1,62 (dd,  $J=9,5, 6,3$  Hz, 6H), 0,54 (d a,  $J=11,3$  Hz, 1H); LCMS (M+H) = 597; TR de HPLC = 2,532 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 10,0 min (Columna: OD-H quiral, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,04 (s, 1H), 8,65 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 7,94 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 5,83 (spt,  $J=6,3$  Hz, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (dd a,  $J=11,2, 3,0$  Hz, 1H), 3,50 (td,  $J=11,4, 3,1$  Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,24 (td,  $J=12,0, 2,0$  Hz, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 3H), 1,62 (dd,  $J=9,6, 6,3$  Hz, 6H), 0,54 (d a,  $J=12,8$  Hz, 1H); LCMS (M+H) = 597; TR de HPLC = 2,537 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 12,5 min (Columna: OD-H quiral, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min)

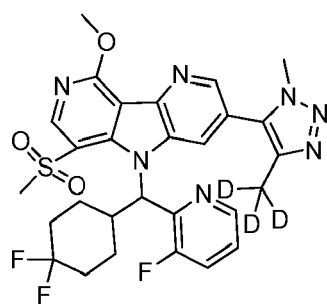
40

### Ejemplos 72 y 73

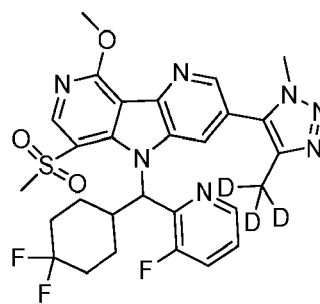
**8-[(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

45





**Ejemplo 72**  
**Enantiómero A**



**Ejemplo 73**  
**Enantiómero B**

**Etapa 1: 5-bromo-8-[(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo [7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

5

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-bromo-10-metanosulfonyl-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el 5-bromo-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (100 mg, 0,281 mmol) y (4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol racémico (138 mg, 0,561 mmol) se convirtió en el compuesto del título.

10

**Etapa 2: 8-[(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el

15

5-bromo-8-[(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (164 mg, 0,281 mmol) se convirtió en el compuesto del título racémico (92,1 mg, 54,4 %). Se realizó separación quiral sobre el compuesto racémico (46 mg, 0,076 mmol) sobre SFC preparativa quiral para dar en enantiómero A (23 mg, 49,5 %) y el enantiómero B (21,6 mg, 47 %).

20

Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,52 (dt, J=3,9, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 4,42 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,36 - 3,24 (m, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,07 (d a, J=6,0 Hz, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 4H), 0,79 (d a, J=13,2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 603; TR de HPLC = 2,690 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 7,0 min (Columna: Chiral AS, 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,52 (dt, J=3,9, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 4,42 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,36 - 3,23 (m, 1H), 2,18 (s a, 1H), 2,07 (d a, J=6,0 Hz, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 4H), 0,79 (d a, J=16,1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 603; TR de HPLC = 2,690 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 10,9 min (Columna: Chiral AS, 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min)

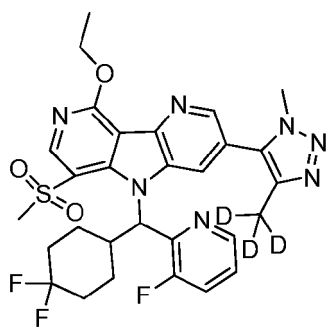
25

30

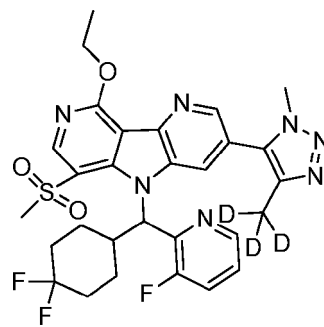
### Ejemplos 74 y 75

35

**8-[(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-13-etoxi-10-metanosulfonyl-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



**Ejemplo 74**  
**Enantiómero A**



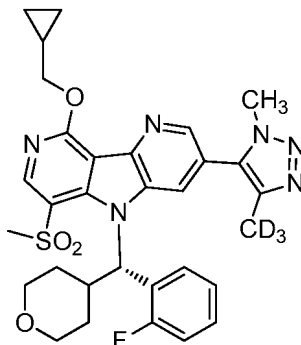
**Ejemplo 75**  
**Enantiómero B**

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonyl-8-  
 [(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el 8-[(4,4-  
 difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-  
 3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (46 mg, 0,076 mmol) se convirtió en el compuesto  
 del título racémico. La separación quiral se realizó sobre SFC preparativa quiral para dar el enantiómero A (18,6 mg,  
 39 %) y el enantiómero B (21,4 mg, 45,5 %). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,67 (d,  
 J=1,7 Hz, 1H), 8,55 - 8,50 (m, 1H), 7,88 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 4,94 (c, J=7,1 Hz,  
 2H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,29 (d a, J=12,8 Hz, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,07 (d a, J=6,0 Hz, 1H), 2,03 - 1,80 (m, 4H),  
 1,63 (t, J=7,0 Hz, 4H), 0,79 (d a, J=13,3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 617; TR de HPLC = 2,831 min (Columna: Chromolith  
 ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con  
 TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 7,5 min  
 (Columna: Chiral AS, 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN  
 15 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 7,88 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m,  
 2H), 7,30 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 4,94 (c, J=7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,35 - 3,23 (m, 1H), 2,17 (s a, 1H),  
 2,11 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 4H), 1,63 (t, J=7,0 Hz, 4H), 0,80 (d a, J=14,3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 617; TR de  
 HPLC = 2,840 min (Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %;  
 Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min;  
 20 Caudal: 4 ml/min); SFC TR = 14,2 min (Columna: Chiral AS, 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH;  
 Caudal: 2 ml/min).

Los ejemplos 76 a 96 se sintetizaron usando los procedimientos descritos para la síntesis de los ejemplos 45, 46, 47  
 y 56.

### Ejemplo 76

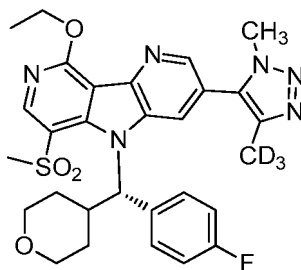
13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-  
 triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



LCMS: TR = 1,736 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 608,15; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas  
 de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc  
 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B;  
 Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,42  
 - 7,31 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 1H), 6,92 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 2H), 3,89 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,69 (m,  
 4H), 3,59 (s, 3H), 3,55 - 3,43 (m, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 1,85 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 1H),  
 0,67 (d, J=11,1 Hz, 1H), 0,61 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,46 (d, J=3,7 Hz, 2H).

## Ejemplo 77

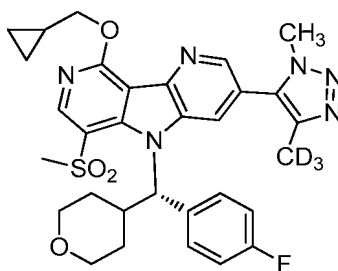
5 **13-etoxi-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



10 LCMS: TR = 1,615 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 582,25.: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,19 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,75 (c, J=6,7 Hz, 2H), 3,88 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,19 (t, J=11,3 Hz, 1H), 1,94 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,49 (t, J=7,1 Hz, 3H), 0,44 (d, J=12,5 Hz, 1H).

## Ejemplo 78

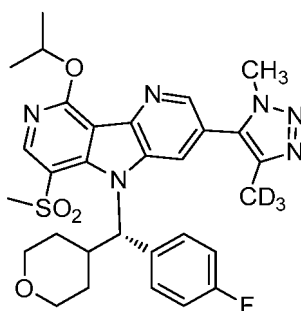
20 **13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



25 LCMS: TR = 1,551 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 608,00: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=8,4, 5,3 Hz, 2H), 7,19 (t, J=8,7 Hz, 2H), 6,69 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,88 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,50 (m, 2 H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 1,94 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 0,65 - 0,57 (m, 2H), 0,49 - 0,42 (m, J=4,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 79

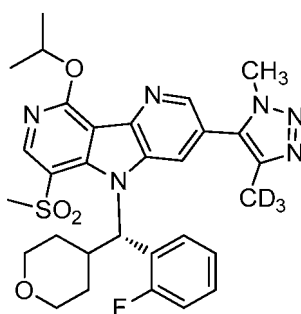
35 **8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



LCMS: TR = 1,544 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 596,1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,2, 5,5 Hz, 2H), 7,19 (t, J=8,7 Hz, 2H), 6,68 (d, J=10,1 Hz, 1H), 5,80 - 5,68 (m, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (d, J=11,0 Hz, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 2 H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,94 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,69 - 1,53 (m, 2H), 1,48 (t, J=5,5 Hz, 6H), 0,49 - 0,41 (m, 1H).

### Ejemplo 80

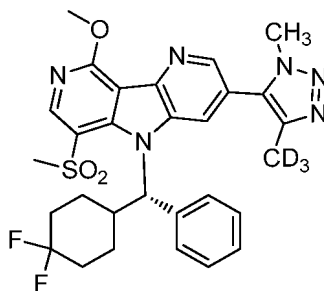
**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



LCMS: TR = 1,739 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 596,1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,70 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,06 (dd, J=11,6, 9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=10,1 Hz, 1H), 5,76 (quint., J=6,2 Hz, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,27 (t, J=11,1 Hz, 1H), 1,85 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,76 (d, J=10,4 Hz, 1H), 1,48 (d, J=6,1 Hz, 6H), 0,71 - 0,63 (m, 1H).

### Ejemplo 81

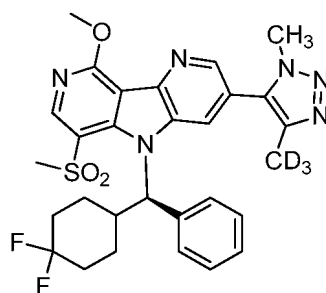
**8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



LCMS: TR = 0,89 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 584,2: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 µ (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %). TR de HPLC = 11,87 min (Columna: Sunfire C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). HPLC TR = 11,67 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 6,94 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,80 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,43 - 2,21 (m, 2H), 2,05 - 1,84 (m, 3H), 1,72 - 1,19 (m, 3H). SFC quiral TR= 6,389 min (Columna: OD-H quiral 250 X 4,6 mm ID, 5 mm, Caudal: 2,0 ml/min, Fase móvil: 70/30 de CO<sub>2</sub>/MeOH).

### Ejemplo 82

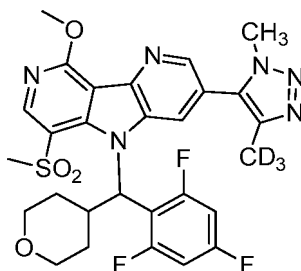
**8-[(R)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



LCMS: TR = 0,89 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 584,2: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7  $\mu$  (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %).  
 5 TR de HPLC = 11,87 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). HPLC TR = 11,67 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9,01 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 6,94 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (s, 3H),  
 10 2,80 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,43 - 2,21 (m, 2H), 2,05 - 1,84 (m, 3H), 1,72 - 1,19 (m, 3H). SFC quiral TR= 11,069 min (Columna: OD-H quiral 250 X 4,6 mm ID, 5 mm, Caudal: 2,0 ml/min, Fase móvil: 70/30 de CO<sub>2</sub>/MeOH).

### Ejemplo 83

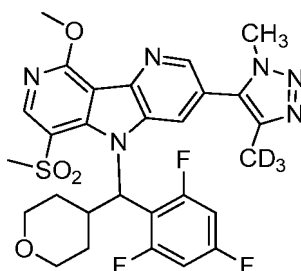
15 **10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno- Enantiómero 1**



20 LCMS: TR = 1,515 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 604,1: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,38 (d, J=11,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J=9,9 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,01 - 3,86 (m, 4H), 3,72 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H),  
 25 3,31 - 3,19 (m, 1H), 1,82 - 1,49 (m, 3H), 0,82 (d, J=12,5 Hz, 1H). Tr de HPLC quiral = 7,53 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: etanol al 45 % en Heptano (DEA al 0,1 %); Caudal: 1 ml/min).

### Ejemplo 84

30 **10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno- Enantiómero 2**

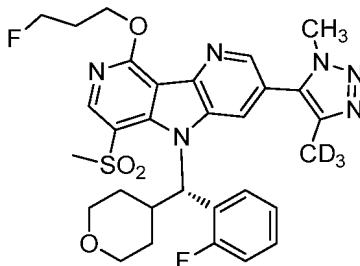


35 LCMS: TR = 1,515 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 604,1: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,38 (d, J=11,1 Hz,

1H), 7,26 (t,  $J=9,9$  Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,01 - 3,86 (m, 4H), 3,72 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 1,82 - 1,49 (m, 3H), 0,82 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H). Tr de HPLC quiral = 9,34 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: etanol al 45 % en Heptano (DEA al 0,1 %); Caudal: 1 ml/min).

#### 5 Ejemplo 85

**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-13-(3-fluoropropoxi)-10-metanosulfonil-5-[4-( $^2$ H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



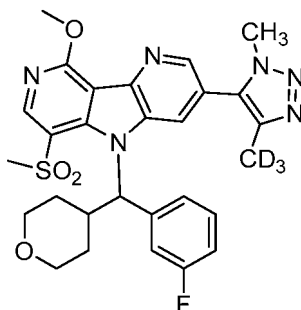
10

LCMS: TR = 1,457 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 614,1; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (s a, 2H), 7,11 - 6,99 (m, 1H), 6,91 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 3H), 4,69 (t,  $J=5,7$  Hz, 1H), 3,89 (d,  $J=7,1$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,51 (t,  $J=11,3$  Hz, 1H), 3,26 (t,  $J=11,4$  Hz, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 1,89 - 1,69 (m, 3H), 0,66 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H).

15

#### 20 Ejemplo 86

**8-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-( $^2$ H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno - Enantiómero 1**



25

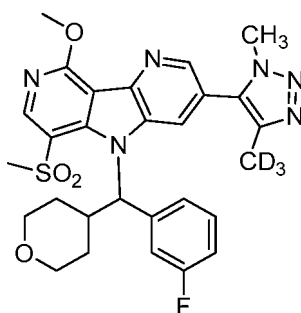
LCMS: TR = 0,79 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 568,2 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7  $\mu$  (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %). TR de HPLC = 10,576 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). HPLC TR = 10,563 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,73 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,95 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,08 (dd,  $J=11,0$ , 3,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 4H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,16 (d,  $J=13,6$  Hz, 1H), 1,95 (dd,  $J=12,9$ , 4,1 Hz, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 0,40 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H). SFC quiral TR= 8,378 min (Columna: OD-H quiral 250 X 4,6 mm ID, 5 mm, Caudal: 2,0 ml/min, Fase móvil: 70/30 de CO<sub>2</sub>/MeOH).

30

35

#### 40 Ejemplo 87

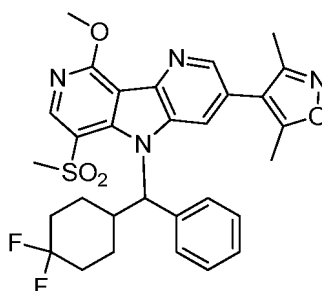
**8-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-( $^2$ H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno - Enantiómero 2**



LCMS: TR = 0,79 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 568,2 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7  $\mu$  (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %).  
 5 TR de HPLC = 10,576 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). HPLC TR = 10,563 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,08 (dd, J=11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 4H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,16 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,95 (dd, J=12,9, 4,1 Hz, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 0,40 (d, J=12,8 Hz, 1H). TR de SFC quirral = 10,680 min (Columna: OD-H quirral 250 X 4,6 mm ID, 5 mm, Caudal: 2,0 ml/min, Fase móvil: 70/30 de CO<sub>2</sub>/MeOH).

#### Ejemplo 88

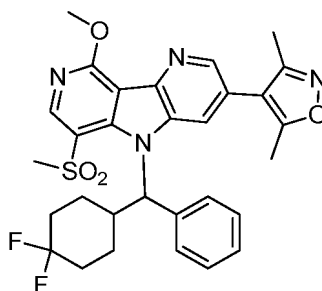
8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno - Enantiómero 1



LCMS: TR = 1,95 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 581,1: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,70 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (d, J=12,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,84 (s a, 1H), 1,65 (d, J=19,3 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H). Tr de HPLC quirral = 18,1 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: etanol al 14 % en Heptano (DEA al 0,1 %); Caudal: 1 ml/min).

#### Ejemplo 89

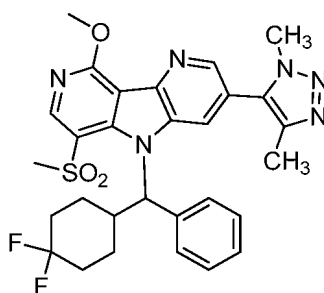
8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno - Enantiómero 2



LCMS: TR = 1,95 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 581,1; (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,70 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (d, J=12,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,84 (s a, 1H), 1,65 (d, J=19,3 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H). Tr de HPLC quiral = 20,2 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: etanol al 14 % en Heptano (DEA al 0,1 %); Caudal: 1 ml/min).

### Ejemplo 90

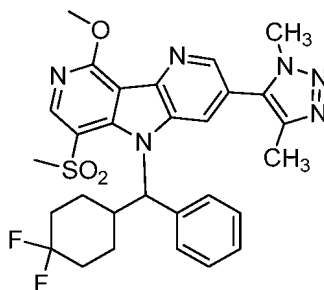
**8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno - Enantiómero 1**



LCMS: TR = 1,749 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 581,15; (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,71 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,17 - 2,04 (m, 7H), 1,85 (s a, 1H), 1,67 (d, J=17,8 Hz, 3H), 0,71 (d, J=8,6 Hz, 1H). TR de SFC quiral = 4,58 min (Columna: Chiralpak IB, 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 70/30 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

### Ejemplo 91

**8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno - Enantiómero 2**

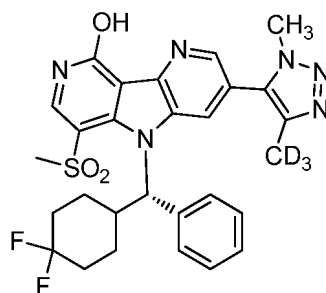


LCMS: TR = 1,749 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 581,15; (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,71 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,17 - 2,04 (m, 7H), 1,85 (s a, 1H), 1,67 (d, J=17,8 Hz, 3H), 0,71 (d, J=8,6 Hz, 1H). TR de SFC quiral = 5,45 min (Columna: Chiralpak IB, 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: 70/30 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

### Ejemplo 92

**8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-ol**

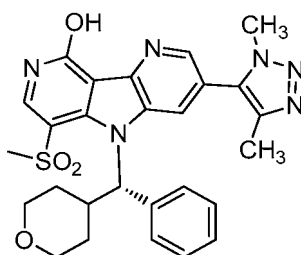




5 LCMS: TR = 1,542 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 570,2 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d,  $J=7,7$  Hz, 3H), 7,38 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,54 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,32 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 2,22 - 1,99 (m, 4H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,56 (m, 4H), 0,74 (s a, 1H).

### 10 Ejemplo 93

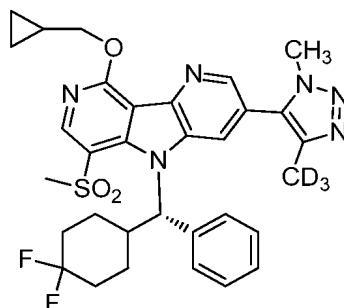
**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-ol**



15 LCMS: TR = 1,13 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 533,2 (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,56 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H), 3,88 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,52 (t,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,22 (t,  $J=11,3$  Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (d,  $J=13,1$  Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,74 - 1,53 (m, 2H), 0,48 (d,  $J=11,8$  Hz, 1H).

### 25 Ejemplo 94

**13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

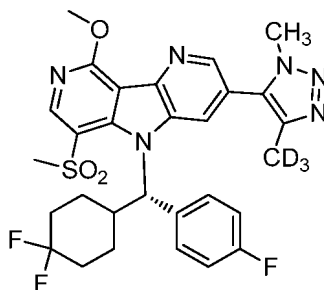


30 LCMS: : TR = 0,98 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 624,3: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7  $\mu$  (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %). TR de HPLC = 13,529 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). HPLC TR = 13,169 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,70 (d,

$J=1,8$  Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 6,93 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 4,81 - 4,67 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,80 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 2,37 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 3H), 1,69 - 1,53 (m, 2H), 0,95 - 0,84 (m, 1H), 0,76 - 0,61 (m, 3H), 0,60 - 0,52 (m, 2H).

### 5 Ejemplo 95

**8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluorofenil)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



10

LCMS: TR = 0,90 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 602,2; (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7  $\mu$  (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %). TR de HPLC = 10,849 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). HPLC TR = 10,483 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,72 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=8,5, 5,1$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,12 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,78 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H), 2,37 - 2,19 (m, 2H), 2,06 - 1,82 (m, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 2H), 0,60 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H). TR de SFC quiral = 12,40 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

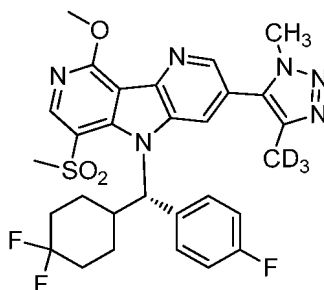
15

20

### Ejemplo 96

25

**8-[(R)-(4,4-difluorociclohexil)(4-fluorofenil)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



30

LCMS: : TR = 0,90 min; (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 602,2; (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7  $\mu$  (1,6 min de gradiente) 2-98 % de B. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %). TR de HPLC = 10,849 min (Columna: Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). HPLC TR = 10,483 min. (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,72 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=8,5, 5,1$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,12 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,78 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H), 2,37 - 2,19 (m, 2H), 2,06 - 1,82 (m, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 2H), 0,60 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H). TR de SFC quiral = 14,75 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 80/20 de CO<sub>2</sub>/MeOH; Caudal: 2 ml/min).

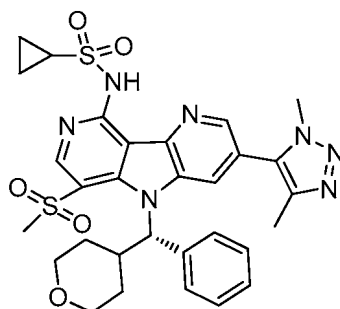
35

40

### Ejemplo 97

45

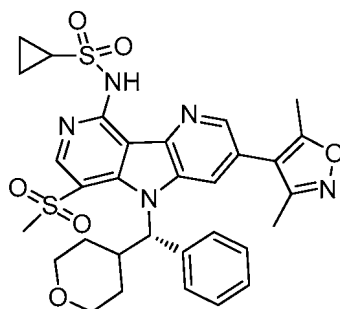
**N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]ciclopropanosulfonamida**



5 A una solución en agitación de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0.2,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (40,0 mg, 0,073 mmol) y ciclopropanosulfonamida (35,5 mg, 0,293 mmol) en NMP (0,50 ml) se le añadió t-BuOK (20,5 mg, 0,183 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 5,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0.2,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno-13-il]ciclopropanosulfonamida (12,2 mg, 26,2 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d a, J=7,4 Hz, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,68 (d a, J=10,1 Hz, 1H), 3,87 (d a, J=7,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,61 (d a, J=10,4 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 3,42 (d a, J=12,1 Hz, 1H), 3,20 (t a, J=11,9 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,96 (d a, J=12,5 Hz, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 3H), 1,32 (s a, 2H), 1,17 (d a, J=6,7 Hz, 2H), 0,50 (d a, J=11,8 Hz, 1H); LCMS: TR = 1,588 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 636,0; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 100 %.

### Ejemplo 98

25 **N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0.2,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno-13-il]ciclopropanosulfonamida**

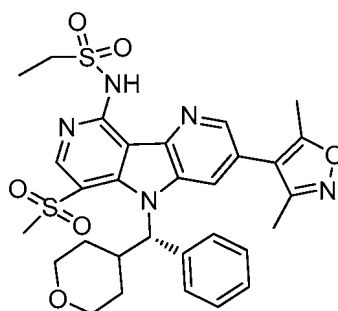


30 A una solución en agitación de 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0.2,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (23,0 mg, 0,042 mmol) y etanosulfonamida (90,4 mg, 0,579 mmol) en NMP (1,20 ml) se le añadió t-BuOK (55,6 mg, 0,496 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 14,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución al 10 % de LiCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash del 0 % al 100 % del disolvente A/B = DCM/MeOH al 10 % en DCM, RediSep SiO<sub>2</sub> 24 g, detectando a 254 nM y monitorizando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó un compuesto impuro. Se purificó otra vez por HPLC preparativa. (3-LUNA C18 100x30 mm, 40 ml min, gradiente del 30 al 80 % 12 min, parada de 6 min al 100 %; A: agua al 90 %-MeOH al 10 %-TFA al 0,1 %; B: MeOH al 90 %-agua al 10 %-TFA al 0,1 %, detección a 220 nM). Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron a una sal de TFA. Esta sal de TFA en EtOAc se liberó a una base de amina libre mediante lavado con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de EtOAc concentrado dio un aceite y después se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación

para dar (N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il-(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]ciclopropanosulfonamida (6,5 mg, 6,1 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,66 (d a, J=7,4 Hz, 2H), 7,36 (t a, J=7,6 Hz, 2H), 7,27 (s a, 1H), 6,69 (d a, J=10,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,67 (d a, J=11,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,20 (t a, J=11,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 - 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (d a, J=12,5 Hz, 1H), 1,69 - 1,51 (m, 2H), 1,31 (s a, 2H), 1,15 (s a, 2H), 0,46 (d a, J=11,8 Hz, 1H); LCMS: TR = 1,878 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 636,5; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 98 %.

### Ejemplo 99

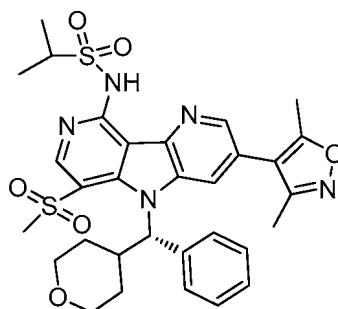
15 **N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]etan-1-sulfonamida**



A una solución en agitación de 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (23,0 mg, 0,042 mmol) y etanosulfonamida (16,1 mg, 0,147 mmol) en DMF (0,25 ml; nota: si se usa NMP en lugar de DMF se puede evitar el subproducto generado por la DMF al calentarse en la base). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 14 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. Este se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]etan-1-sulfonamida (2,8 mg, 10,7 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,64 (d a, J=7,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,66 (d a, J=10,1 Hz, 1H), 3,86 (d a, J=6,7 Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,50 (t a, J=11,6 Hz, 1H), 3,37 (d a, J=11,4 Hz, 1H), 3,19 (t a, J=11,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,51 - 2,50 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (d a, J=12,5 Hz, 1H), 1,66 - 1,49 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,43 (d a, J=12,5 Hz, 1H); LCMS: TR = 1,596 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 625,0; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 100 %.

### Ejemplo 100

40 **N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]propan-2-sulfonamida**

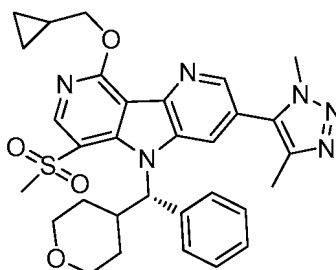


45

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la preparación de N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]etan-1-sulfonamida, 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (23,0 mg, 0,042 mmol) y propan-2-sulfonamida (18,1 mg, 0,147 mmol) se convirtieron a N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]propan-2-sulfonamida (2,2 mg, 7,5 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,65 (d a, J=7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,67 (d a, J=10,4 Hz, 1H), 3,87 (d a, J=8,4 Hz, 1H), 3,65 (d a, J=12,8 Hz, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,19 (t a, J=11,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (d a, J=11,8 Hz, 1H), 1,60 (t a, J=12,5 Hz, 2H), 1,40 (t a, J=5,9 Hz, 6H), 0,43 (s a, 1H); LCMS: TR = 1,940 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 638; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 91 %.

### Ejemplo 101

#### 13-(ciclopropilmetoxi)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



#### Etapa 1: 5-bromo-13-(ciclopropilmetoxi)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

A una solución en agitación de 5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (50,0 mg, 0,094 mmol) en alcohol ciclopropílico (1,20 ml, 16,8 mmol) se le añadió t-BuOK (22,0 mg, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21,5 h y se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con solución al 10 % de LiCl. La capa de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash del 0 % al 100 % de disolvente A/B = Hexano/EtOAc, RediSep SiO<sub>2</sub> 12 g, detectando a 254 nm y monitorizando a 220 nm). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 5-bromo-13-(ciclopropilmetoxi)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (53,4 mg, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 6,88 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,06 (dd, J=11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,53 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,12 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 0,70 - 0,62 (m, 2H), 0,57 - 0,49 (m, 2H), 0,39 (d, J=12,5 Hz, 1H); HPLC: TR = 3,145 min (Chromolith ODS 4,6 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10-90 % durante 4 min que contenía 0, % de TFA, 4 ml/min, monitorizando a 220 nm); MS (ES): m/z= 570,4 [M+H]<sup>+</sup>.

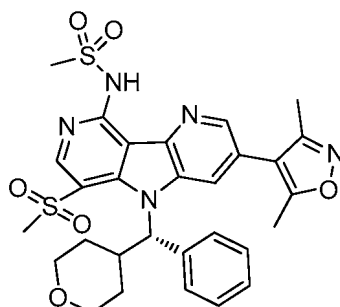
#### Etapa 2: 13-(ciclopropilmetoxi)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno:

Una mezcla en agitación de 5-bromo-13-(ciclopropilmetoxi)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (25,0 mg, 0,044 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (30,5 mg, 0,079 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,8 mg, 3,29 μmol) en DMF (1,0 ml) se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba, se añadió yoduro cuproso (1,25 mg, 6,57 μmol) y Et<sub>3</sub>N (0,013 ml, 0,096 mmol). El purgado con nitrógeno continuó durante 5 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió otro lote de 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (30,5 mg, 0,079 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,013 ml, 0,096 mmol), yoduro cuproso (1,25 mg, 6,57 μmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,8 mg, 3,29 μmol) con purgado con nitrógeno. La mezcla se calentó a 95 °C durante 14 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 1:1 de MeOH/DCM (10 ml), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 13-(ciclopropilmetoxi)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (10,9 mg, 42,4 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d a, J=7,7 Hz, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,70 (d a, J=10,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J=7,1 Hz, 2H), 3,87 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,46 (s a, 1H), 3,19 (t a, J=11,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (d a, J=12,8 Hz, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 2H), 1,44 (s a, 1H), 0,60 (d a, J=6,7 Hz, 2H), 0,45 (d a, J=3,7 Hz, 3H), 0,31 - 0,30 (m, 1H); LCMS: TR = 1,70 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 587,4; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 97 %.

## 10 Ejemplo 102

**N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida**



**Etapas 1:** **N-[5-bromo-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida:**

A una solución en agitación de 5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (45,0 mg, 0,085 mmol) y metanosulfonamida (72,6 mg, 0,764 mmol) en DMF (1,00 ml) se le añadió t-BuOK (60,0 mg, 0,535 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 13,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución al 10 % de LiCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne ISCO CombiFlash del 0 % al 100 % del disolvente A/B = DCM/MeOH al 10 % en DCM, RediSep SiO<sub>2</sub> 24 g, detectando a 254 nm y monitorizando a 220 nm). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó N-[5-bromo-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida (24,0 mg, 47,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 3H), 6,85 (d, J=10,3 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,28 (d, J=3,5 Hz, 1H), 2,13 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,60 (cd, J=12,4, 4,5 Hz, 1H), 0,41 (d, J=12,7 Hz, 1H); HPLC: TR = 2,780 min (Chromolith ODS 4,6 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10-90 % durante 4 min que contenía 0, % de TFA, 4 ml/min, monitorizando a 220 nm); MS (ES): m/z= 593; 595 [M+H]<sup>+</sup>.

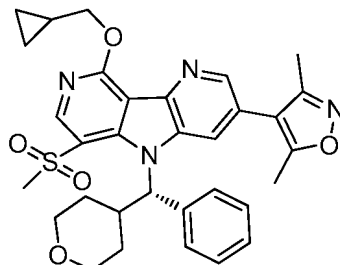
**Etapas 2:** **N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida**

A una solución en agitación de N-[5-bromo-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida (12,0 mg, 0,020 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (5,7 mg, 0,040 mmol) en dioxano (0,50 ml) se le añadió solución 2 M de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,025 ml, 0,051 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,33 mg, 6,53 µmol) y después se calentó a 95 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se diluyó con 1:1 de MeOH/DCM (10 ml), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida (3,5 mg, 28,4 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,65 (d a, J=7,4 Hz, 2H), 7,37 (t a, J=7,6 Hz, 2H), 7,29 (t a, J=7,2 Hz, 1H), 6,68 (d a, J=10,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,58 (s a, 2H), 3,38 (s a, 1H), 3,21 (t a, J=11,4 Hz, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (d a, J=12,8 Hz, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 0,44 (d a, J=12,5 Hz, 1H); LCMS: TR = 1,75 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 610,3; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 96 %.

## Ejemplo 103

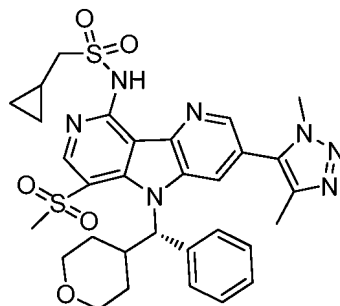
13-(ciclopropilmetoxi)-5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

5



10 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la preparación de la etapa 2 de N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida, el 5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (25,0 mg, 0,044 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (12,4 mg, 0,088 mmol) se convirtieron a 13-(ciclopropilmetoxi)-5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (15,7 mg, 61,1 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d a, J=7,7 Hz, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,69 (d a, J=10,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J=7,1 Hz, 2H), 3,87 (d a, J=14,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (t a, J=11,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s a, 1H), 1,67 (d a, J=10,1 Hz, 1H), 1,56 (d a, J=8,4 Hz, 1H), 1,44 (s a, 1H), 0,60 (d a, J=6,7 Hz, 2H), 0,45 (d a, J=4,4 Hz, 2H), 0,38 (d a, J=12,1 Hz, 1H); LCMS: TR = 1,84 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 587,2; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 100 %.

## Ejemplo 104

25 1-ciclopropil-N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida30 Etapa 1: N-[5-bromo-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]-1-ciclopropilmetanosulfonamida

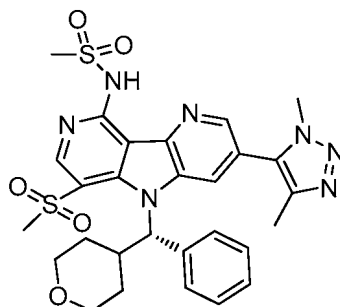
35 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la preparación de N-[5-bromo-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida, el 5-bromo-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (40,0 mg, 0,075 mmol) y ciclopropilmetanosulfonamida (88,0 mg, 0,651 mmol) se convirtieron a N-[5-bromo-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]-1-ciclopropilmetanosulfonamida (50,0 mg, rendimiento cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,15 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 6,84 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,81 (dd a, J=11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,04 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,11 (d a, J=13,4 Hz, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,57 (cd, J=12,4, 4,4 Hz, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 1H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,45 - 0,37 (m, 2H); HPLC: TR = 3,058 min (Chromolith ODS 4,6 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH acuoso al 10-90 % durante 4 min que contenía 0, % de TFA, 4 ml/min, monitorizando a 220 nm); MS (ES): m/z= 633; 635 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Etapa 2: 1-ciclopropil-N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la etapa 2 de la preparación de 13-(ciclopropilmetoxi)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, el N-[5-bromo-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]-1-ciclopropilmetanosulfonamida (25,0 mg, 0,039 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (27,4 mg, 0,071 mmol) se convirtieron a 1-ciclopropil-N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida (2,9 mg, 11,3 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,66 (d a, J=7,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,69 (d a, J=10,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s a, 2H), 3,67 (d a, J=8,8 Hz, 1H), 3,47 (s a, 1H), 3,20 (t a, J=11,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,95 (d a, J=12,5 Hz, 1H), 1,62 (d a, J=8,4 Hz, 2H), 1,15 (s a, 1H), 0,57 (d a, J=6,1 Hz, 2H), 0,50 (d a, J=12,1 Hz, 1H), 0,35 (d a, J=4,0 Hz, 2H); LCMS: TR = 1,698 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 650,2; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 100 %.

### Ejemplo 105

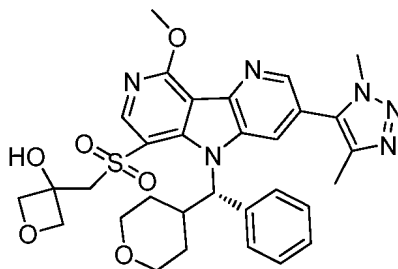
20 **N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida**



25 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la preparación de 1-ciclopropil-N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida, la N-[5-bromo-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida (12,0 mg, 0,020 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (14,5 mg, 0,036 mmol) se convirtió en N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]metanosulfonamida (3,2 mg, 26,0 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (s a, 1H), 8,77 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,64 (d a, J=7,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,69 (d a, J=10,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 3,20 (t a, J=11,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,96 (d a, J=12,5 Hz, 1H), 1,62 (s a, 2H), 0,49 (d a, J=12,5 Hz, 1H); LCMS: TR = 1,418 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 610,05; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 100 %.

### Ejemplo 106

40 **3-([5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-il]sulfonil]metil)oxetan-3-ol**



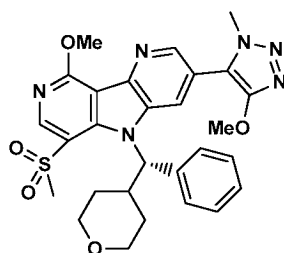
45 A una solución en agitación de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (24,0 mg, 0,044 mmol) en THF (1,50 ml) en



atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió KHMDS 1 M en THF (0,077 ml, 0,077 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió oxetan-3-ona (11,2 mg, 0,155 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 10 min y se vertió en MeOH (10 ml). La mezcla se concentró y se purificó a través de LC/MMS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 3-({[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-il]sulfonil}metil)oxetan-3-ol (11,3 mg, 41,6 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,70 (d, J=10,1 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,75 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,13 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,18 (t, J=11,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 5H), 1,98 (s a, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 0,42 (d, J=12,1 Hz, 1H); LCMS: TR = 1,25 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> = 619,3; LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min. pureza por HPLC @ 220 nm: 98 %.

### Ejemplo 107

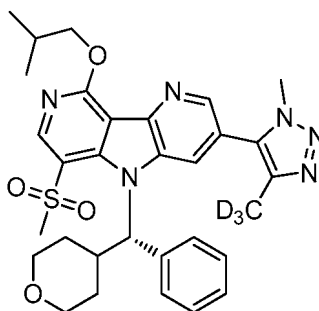
#### 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



Un vial de 1 dram, seco, enjuagado con nitrógeno, seco, se cargó con acetato de tetrametilamonio (30,1 mg, 0,226 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,94 mg, 0,011 mmol) y (S)-3-bromo-9-metoxi-6-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (60,0 mg, 0,113 mmol). A esto se le añadió 4-metoxi-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (41,9 mg, 0,226 mmol). El vial se enjuagó con nitrógeno. A esto se le añadió N-metil-2-pirrolidona (0,8 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente en una corriente de nitrógeno durante 10 min. El vial se puso en un baño de aceite precalentado a 95 °C y se calentó durante una noche. Se añadió acetato de tetrametilamonio (30,1 mg, 0,226 mmol) y la reacción se calentó a 95 °C durante 30 min más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de amonio saturado, después agua, después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 20-50 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.) para dar 39,4 mg (62 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,65 (d, c, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,72 (d, 3,92 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,54-3,33 (m, 2H), 3,18 (t, J=11x2 Hz, 1H), 2,0 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,61 (m, 2H), 0,35 (d, J=12,8 Hz, 1H); LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 365,5.

### Ejemplo 108

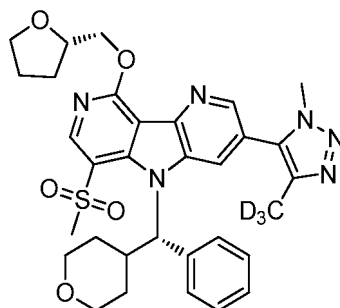
#### 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-13-(2-metilpropoxi)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



Se cargó un vial de presión de 2 dram con 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (20 mg, 0,036 mmol) y KOtBu (20,41 mg, 0,182 mmol). A esa mezcla se le añadió 2-metil-1-propanol (500 µl, 5,40 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con unas gotas de HCl 1,0 N y se purificó por HPLC preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones se recogieron para dar 7,2 mg (33 % de rendimiento) del producto. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,72 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J=3,7 Hz, 2H), 3,88 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 4H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,43 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,21 (t, J=12,5 Hz, 1H), 2,23 (dt, J=13,0, 6,7 Hz, 1H), 1,98 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,2 Hz, 6H), 0,46 (d, J=11,7 Hz, 1H). Masa encontrada 592 (M+H)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 109

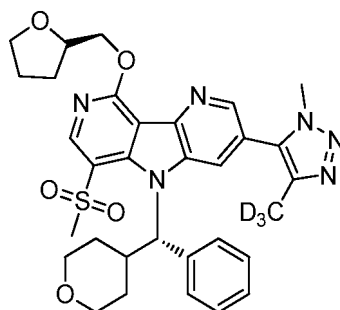
**10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-[(2R)-oxolan-2-ilmetoxi]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



El compuesto del título se preparó a partir de alcohol de (R)-(-)-tetrahydrofurfurilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-13-(2-metilpropoxi)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 8,6 mg (38 % de rendimiento) del producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 6,91 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 2H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,54 (t, J=11,2 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 1H), 2,05 - 1,83 (m, 1H), 1,62 (cd, J=12,4, 4,3 Hz, 2H), 0,94 - 0,79 (m, 3H), 0,40 (d, J=12,8 Hz, 1H). HPLC quiral: columna Chiralpak ID, MeOH al 60 %, 2 ml/min, 150 bar (15 mPa), Temp.: 35 °C, Caudal: 40 ml/min durante 17 min, UV monitorizado @ 252 nm, Inyección: 0,25 ml de ~6 mg/ml en MeOH (12 mg purificados mediante inyecciones apiladas). TR de SFC: 11 min. Masa encontrada 620 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 110

**35 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-[(2S)-oxolan-2-ilmetoxi]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

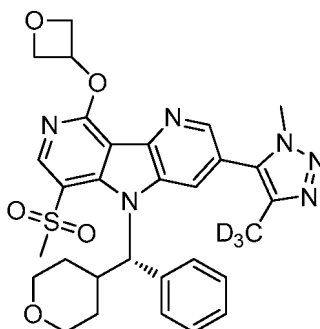


El compuesto del título se preparó a partir de alcohol de tetrahydrofurfurilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-13-(2-metilpropoxi)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 5,9 mg (26 % de rendimiento) de producto. Los diastereómeros generados en la última etapa se separaron mediante SFC quiral. Columna preparativa Chiralpak ID, 21 x 250 mm, 5 µm de tamaño de partícula, Fase móvil: MeOH al 60 % en CO<sub>2</sub>, 130 bar (13 mPa), Temp.: 35 °C, Caudal: 40 ml/min. durante 17 min. UV monitorizado @ 252 nm Inyección: 0,25 ml

de ~6 mg/ml en MeOH. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,66 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 6,91 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,91 (dd, J=11,3, 3,8 Hz, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,58 (cd, J=6,8, 3,8 Hz, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,21 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,71 - 1,51 (m, 2H), 0,95 - 0,77 (m, 3H), 0,39 (d, J=13,3 Hz, 1H). TR de SFC quirál: 13,5 min. Masa encontrada 620 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 111

10 **10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-(oxetan-3-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



15 **Etapa 1: 13-cloro-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

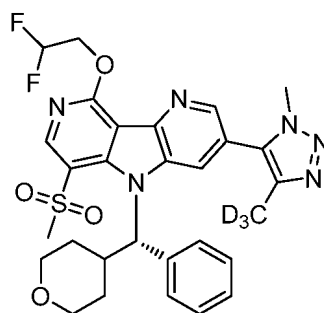
Un matraz de fondo redondo de 24/40-50 ml se cargó con 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (336 mg, 0,611 mmol) y se disolvió en DMF (6113 µl). A esa solución se le añadió POCl<sub>3</sub> (570 µl, 6,11 mmol). El matraz se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C y se ventiló en un globo parcialmente relleno con nitrógeno. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con bicarbonato sódico sólido. La solución se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y el acuoso se desechó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, se cargó en/con: DCM y se secó, tamaño de fracción: 9 ml 13x100 mm y se eluyó con acetona en DCM 0 % [75 ml], 0-25 % [250 ml], 25 % [200 ml], 25-100 % [400 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 282 mg (83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 3H), 6,97 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,04 - 2,89 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 0,37 (d, J=13,3 Hz, 1H). Masa encontrada 555 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **Etapa 2: 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-(oxetan-3-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

Se cargó un vial de presión de 2 dram con 13-cloro-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (38 mg, 0,069 mmol) y KOtBu (38,5 mg, 0,343 mmol). A esa mezcla se le añadió oxetan-3-ol (750 µl, 11,82 mmol). Después de 2 h, los volátiles se evaporaron con una corriente de nitrógeno. La mezcla se diluyó con 2 ml de metanol, se filtró a través de un filtro de punta de jeringa de 0,45 µ y se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5 u, Disolventes: A: 95:5 de agua/ACN; B: 95:5 de ACN/agua; Tampón: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % de B: 33 % isocrático (10 min), Caudal: 30 ml/min, 4 inyecciones monitorizadas a 254 nM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron en una centrifuga speed vac durante una noche. El producto se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice lavando con DCM y eluyendo con acetona para dar 18,5 mg (45 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,67 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 6,93 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,02 (quint., J=6,0 Hz, 1H), 5,19 - 5,11 (m, 2H), 5,04 (ddd, J=9,8, 7,5, 5,8 Hz, 2H), 4,07 (dd, J=11,9, 2,6 Hz, 1H), 3,79 (dd, J=11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,53 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,22 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 0,38 (d, J=12,3 Hz, 1H). Masa encontrada 592 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 112

55 **13-(2,2-difluoroetoxi)-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

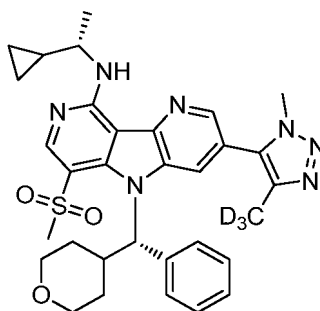


**Etapa 1: 13-(2,2-difluoroetoxi)-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-difluoroetanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-(oxetan-3-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 5,7 mg (23 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 6,93 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,59 - 6,25 (m, 1H), 5,17 - 4,97 (m, 2H), 4,08 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,71 - 1,54 (m, 1H), 0,39 (d, J=12,8 Hz, 1H). Masa encontrada 600 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 113**

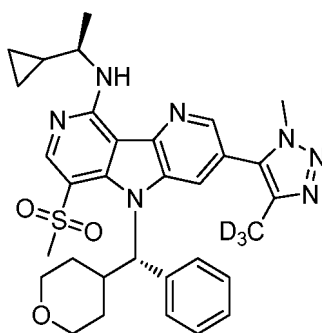
**N-[(1S)-1-ciclopropiletil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



20 Se cargó un vial de presión de 1 dram con 13-cloro-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (17,3 mg, 0,031 mmol) y se disolvió en DMSO (250 µl). A esa solución se le añadió (S)-1-ciclopropiletanamina (53,2 mg, 0,624 mmol). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con 500 µl de metanol, se filtró a través de un filtro de punta de jeringa de 0,45 µ y se purificó por HPLC preparativa. Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5 u, Disolventes: A: 95:5 de agua/ACN; B: 25 95:5 de ACN/agua; Tampón: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % de gradiente de B 52 % (15 min), Caudal: 30 ml/min, 1 inyección monitorizada @ 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron en una centrifuga speed vac durante una noche. El producto se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice lavando con DCM y eluyendo con acetona para dar 17,2 mg (91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,47 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 6,89 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,83 (dd, J=11,5, 3,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,85 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 1H), 1,48 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,69 - 0,46 (m, 5H), 0,41 (dc, J=9,1, 4,7 Hz, 1H). Masa encontrada 603 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 114**

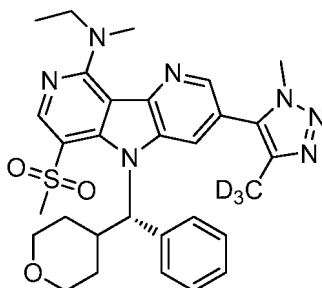
**N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



5 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropiletanamina, sal dibásica de sulfato 0,5 siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de N-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-10-metanosulfonil-5-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0²,⁷]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina para dar 6,8 mg (52 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,48 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 6,89 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,66 - 0,44 (m, 5H), 0,42 - 0,34 (m, 1H). Masa encontrada 603 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 115

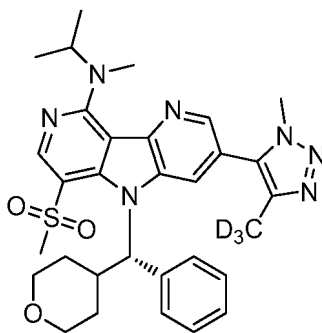
15 **N-etil-10-metanosulfonil-N-metil-5-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0²,⁷]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



20 El compuesto del título se preparó a partir de N-etilmetilamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de N-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-10-metanosulfonil-5-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0²,⁷]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina para dar 14,8 mg (93 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 6,93 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,59 (m, 1H), 1,38 (t, J=7,0 Hz, 3H), 0,46 (d, J=12,8 Hz, 1H). Masa encontrada 577 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 116

30 **10-metanosulfonil-N-metil-5-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-N-(propan-2-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0²,⁷]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**

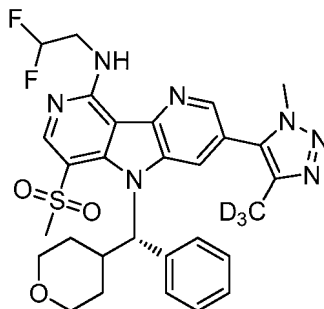


35 El compuesto del título se preparó a partir de N-isopropilmetilamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de N-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-10-metanosulfonil-5-[4-(²H₃)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-

- 4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina para dar 15,7 mg (96 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 4H), 6,91 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,13 (spt, J=6,7 Hz, 1H), 4,06 (dd, J=11,5, 2,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,53 (td, J=11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,02 - 2,89 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 1H), 1,73 - 1,59 (m, 1H), 1,41 (dd, J=6,5, 2,8 Hz, 6H), 0,46 (d, J=13,1 Hz, 1H). Masa encontrada 591 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 117

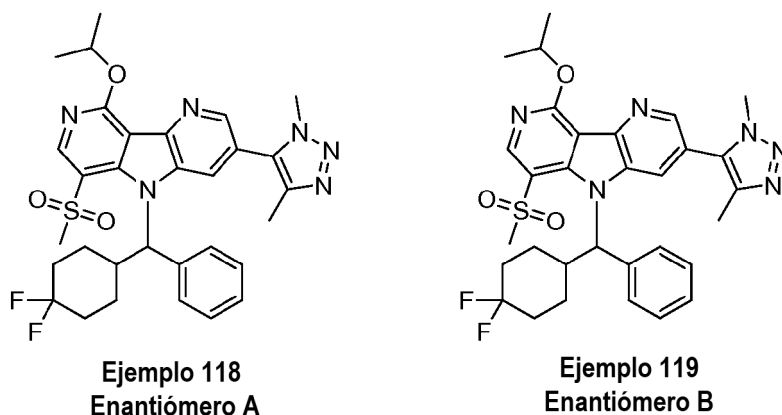
- 10 **N-(2,2-difluoroetil)-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-difluoroetilamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de N-[(1S)-1-ciclopropiletíl]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina para dar 18,4 mg (56 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,49 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,25 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 6,90 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,32 - 5,96 (m, 1H), 4,25 (td, J=14,5, 6,3, 4,0 Hz, 2H), 4,07 (dd, J=11,7, 2,6 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,73 - 1,56 (m, 1H), 0,45 (d, J=12,5 Hz, 1H) Masa encontrada 599 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos 118 y 119

- 25 **8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



- 30 **Etapas 1: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-6-(metilsulfonil)-5H-pirrólo [3,2-b:4,5-c']dipiridina**

- 35 Se cargó un vial de microondas de 10-20 ml con 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (650 mg, 1,68 mmol) y se diluyó con DMF (7019 µl). A esa solución se le añadió 3-bromo-9-metoxi-6-(metilsulfonil)-5H-pirrólo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (500 mg, 1,40 mmol), yoduro de cobre (I) (40,1 mg, 0,211 mmol), trietilamina (293 µl, 2,11 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (122 mg, 0,105 mmol). El vial se cerró herméticamente y se degasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 2 min. El vial se puso en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 1,5 h, la reacción templada se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se suspendieron en DCM y se recogieron por filtración. La torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de DCM seguido de varios volúmenes de hexanos para dar 165 mg del producto deseado. El sobrenadante se cargó directamente sobre la

columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, se cargó en/con: DCM y se secó, tamaño de fracción: 9 ml 13x100 mm y se eluyó con metanol en DCM al 0 % [75 ml], 0-4 % [201 ml], 4 % [201 ml], 4-10 % [200 ml]). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida y se combinaron con material filtrado previamente para dar 370 mg (71 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 8,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). Masa encontrada 373 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2: 5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-6-(metilsulfonyl)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

Un 24/40-50 ml se cargó con trifenilfosfina (423 mg, 1,61 mmol) y se disolvió en THF (4028 µl). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (371 mg, 1,61 mmol) en una porción. Después de 30 min, se formó un sólido lechoso espeso y se añadió (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanol (365 mg, 1,61 mmol). Después de 20 min, se añadió 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-6-(metilsulfonyl)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (300 mg, 0,806 mmol) en forma de un sólido. Se usaron 4 ml de THF para lavar la carbolina restante de la mezcla de reacción. Después de 1 h, se añadió TFA (621 µl, 8,06 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min y se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución 1,5 M de fosfato de tripotasio y se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron. Persistió una emulsión espesa y se recogió por filtración para dar 65 mg de producto deseado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (40 g ISCO RediSep Rf, se cargó en/con: DCM y se secó, tamaño de fracción: 21 ml 16x150 mm y se eluyó con acetona en DCM 0 % [102 ml], 0-30 % [400 ml], 30 % [400 ml], 30-100 % [400 ml]). Las fracciones se recogieron y los lotes se combinaron para dar 343 mg (73,3 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,69 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 6,92 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,77 (s a, 1H), 2,35 (s a, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,00 - 1,83 (m, 3H), 1,71 - 1,42 (m, 2H), 0,57 (s a, 1H). Masa encontrada 581 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 3: 9-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-(metilsulfonyl)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

Se cargó un matraz de fondo redondo de 24/40-100 ml con (S)-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-6-(metilsulfonyl)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (343 mg, 0,591 mmol) y se disolvió en DMF (1737 µl) y se añadió POCl<sub>3</sub> (50 µl, 0,536 mmol). El matraz se puso en un bloque de reacción precalentado a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla se vertió en hielo y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con bicarbonato sódico sólido. La solución inactivada se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y el acuoso se desechó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Mientras se intentaba disolver el producto en DCM para cargarlo en una columna, un sólido de color blanco persistía. Los sólidos se recogieron por filtración y la RMN mostró que era el producto deseado. El sobrenadante se concentró y el proceso de trituración se repitió tres veces más para dar un rendimiento combinado de 197 mg del producto puro. El sobrenadante se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, se cargó en/con: DCM y se secó, tamaño de fracción: 9 ml 13x100 mm y se eluyó con acetato de etilo en DCM al 0 % [102 ml], 0-30 % [252 ml], 30 % [300 ml], 30-100 % [252 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 70 mg del producto deseado que se combinó con los lotes recogidos previamente para dar 267 mg (77 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 6,96 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,79 (s a, 1H), 2,36 (s a, 1H), 2,26 (s a, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 3H), 1,75 - 1,56 (m, 2H), 0,59 (d, J=14,3 Hz, 1H). Masa encontrada 585 (M+H)<sup>+</sup>.

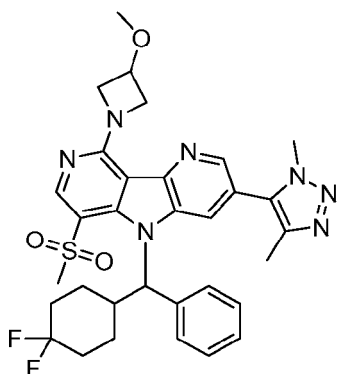
**Etapa 4: 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonyl-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

Un vial de presión de 1 dram se cargó con 2-propanol (500 µl, 6,49 mmol). Se añadió KOtBu (96 mg, 0,855 mmol) y se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió 9-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-(metilsulfonyl)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (50 mg, 0,085 mmol) seguida de NMP (500 µl). Después de 10 min, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y la capa acuosa se descartó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión de alto vacío y se purificaron por HPLC preparativa. Masa en bruto: 44 mg. El material en bruto se disolvió en 2 ml de NMP. Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5 u, Disolventes: A: 95:5 de agua/ACN; B: 95:5 de ACN/agua; Tampón: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % de gradiente de B 50 % (13 min), Caudal: 30 ml/min, TR del producto: 10,45 min, 4 inyecciones monitorizadas @ 254nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron en la centrifuga speed vac durante una noche para dar 36 mg de producto racémico. La mezcla racémica se separó mediante SFC quiral: columna preparativa Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm, 5 µm de tamaño de partícula. Fase móvil: MeOH al 20 % en CO<sub>2</sub>, 130 bar (13 mPa), Temp.: 35 °C, Caudal: 70 ml/min. durante 15 min. UV monitorizado @ 220 nm. Inyección: 0,35 ml de ~7 mg/ml en 1:1 de CHCl<sub>3</sub>:MeOH (36 mg purificados mediante inyección apilada) para dar el enantiómero A (15,2 mg, 29 % de rendimiento) y el enantiómero B (13,5 mg, 26 % de rendimiento). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

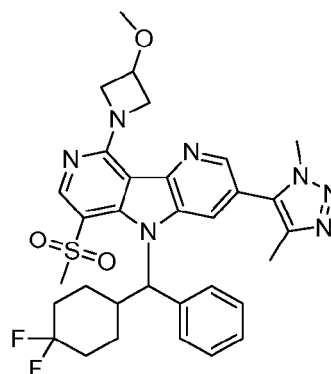
CDCl<sub>3</sub> δ 8,97 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 6,90 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,84 (spt, J=6,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 4H), 0,67 - 0,58 (m, 1H). TR de SFC: 10,95 min. Masa encontrada 609 (M+H)<sup>+</sup>.  
 Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 6,90 (d, J=10,0 Hz, 1H), 5,84 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,36 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,02 - 1,84 (m, 3H), 1,69 - 1,62 (m, 4H), 0,68 - 0,58 (m, 1H). TR de SFC: 13 min. Masa encontrada 609 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos 120 y 121

**8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-(3-metoxiazetidín-1-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



**Ejemplo 120**  
Enantiómero A



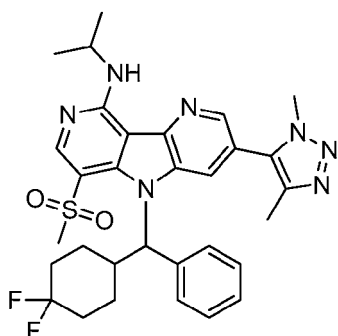
**Ejemplo 121**  
Enantiómero B

El compuesto del título se preparó a partir de 3-metoxiazetidina, HCl siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 33 mg de producto racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral: columna preparativa Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, Fase móvil: MeOH al 20 % en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa, Temp.: 35 °C, Caudal: 70 ml/min durante 39 min. UV monitorizado @ 220 nm, Inyección: 0,75 ml de ~8 mg/ml en 1:1 de CHCl<sub>3</sub>:MeOH (33 mg purificados por inyección apilada) para dar el enantiómero A (13,2 mg, 40 % de rendimiento) y el enantiómero B (13 mg, 39 % de rendimiento).  
 Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,44 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 4H), 6,91 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,23 - 4,75 (m, 2H), 4,72 - 4,46 (m, 2H), 4,42 (tt, J=6,3, 4,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,83 - 2,71 (m, J=9,8 Hz, 1H), 2,34 (d, J=9,8 Hz, 1H), 2,22 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,04 - 1,79 (m, 3H), 1,75 - 1,57 (m, 2H), 0,65 (d, J=10,5 Hz, 1H). TR de SFC: 25 min. Masa encontrada 636 (M+H)<sup>+</sup>.  
 Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,44 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 4H), 6,91 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,23 - 4,75 (m, 2H), 4,75 - 4,45 (m, 2H), 4,42 (tt, J=6,3, 4,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,84 - 2,69 (m, J=9,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,02 - 1,80 (m, 3H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 0,65 (d, J=10,8 Hz, 1H). TR de SFC: 33,75 min. Masa encontrada 636 (M+H)<sup>+</sup>.

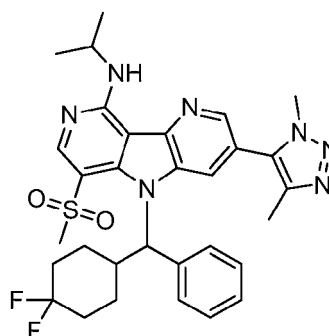
### Ejemplos 122 y 123

**8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-N-(propan-2-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**





**Ejemplo 122**  
**Enantiómero A**

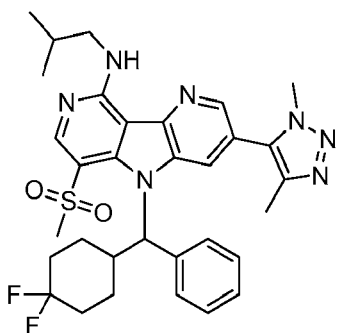


**Ejemplo 123**  
**Enantiómero B**

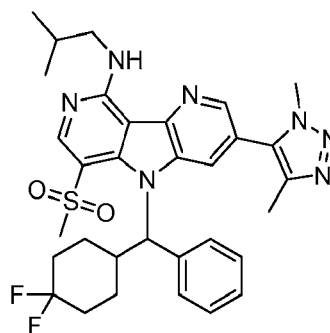
El compuesto del título se preparó a partir de isopropilamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonyl-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 30 mg de producto racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral: columna preparativa Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, Fase móvil: MeOH al 20 % en CO<sub>2</sub>, 130 bar (13 mPa), Temp.: 35 °C, Caudal: 70 ml/min durante 19 min. UV monitorizado @ 220 nm, Inyección: 0,35 ml de ~11 mg/ ml en 1:1 de CHCl<sub>3</sub>:MeOH (23 mg purificados por inyección apilada) para dar el enantiómero A (11,6 mg, 31 % de rendimiento) y el enantiómero B (11,8 mg, 31 % de rendimiento). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 8,46 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 6,88 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,77 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,33 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 4H), 2,04 - 1,81 (m, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,46 (dd, J=8,5, 6,5 Hz, 6H), 0,73 - 0,62 (m, 1H). TR de SFC: 12,6 min. Masa encontrada 608 (M+H)<sup>+</sup>. Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 8,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 6,88 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,77 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,33 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,28 - 2,13 (m, 4H), 2,05 - 1,80 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,46 (dd, J=8,5, 6,5 Hz, 6H), 0,74 - 0,63 (m, 1H). TR de SFC: 15,5 min. Masa encontrada 608 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplos 124 y 125

**8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonyl-N-(2-metil-propil)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



**Ejemplo 124**  
**Enantiómero A**



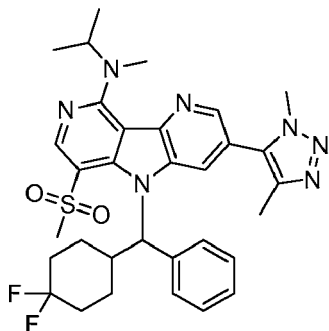
**Ejemplo 125**  
**Enantiómero B**

El compuesto del título se preparó a partir de isobutilamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonyl-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 19,6 mg de producto racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral: columna preparativa Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, Fase móvil: MeOH al 20 % en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa), Temp.: 35 °C, Caudal: 70 ml/min durante 18 min, UV monitorizado @ 220 nm Inyección: 0,25 ml de ~7 mg/ ml en MeOH (20 mg purificados mediante inyección empaquetada) para dar el enantiómero A (7,8 mg, 20,6 % de rendimiento) y el enantiómero B (9,8 mg, 26 % de rendimiento). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 8,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,22 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 6,89 (d, J=9,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 5H), 3,34 (s, 3H),

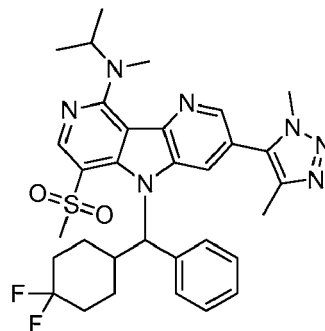
2,84 - 2,71 (m,  $J=9,8$  Hz, 1H), 2,33 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 2,23 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,05 - 1,82 (m, 4H), 1,77 - 1,60 (m, 2H), 1,12 (d,  $J=6,5$  Hz, 6H), 0,73 - 0,64 (m, 1H). TR de SFC: 12,9 min. Masa encontrada 622 (M+H)<sup>+</sup>.  
 Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 8,46 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 8,22 (t,  $J=5,9$  Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 6,89 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 5H), 3,34 (s, 3H), 2,84 - 2,71 (m,  $J=9,0$  Hz, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,05 - 1,83 (m, 4H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,12 (d,  $J=6,5$  Hz, 6H), 0,76 - 0,66 (m, 1H). TR de SFC: 14,5 min. Masa encontrada 622 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos 126 y 127

- 10 **8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-N-metil-N-(propan-2-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



**Ejemplo 126**  
**Enantiómero A**

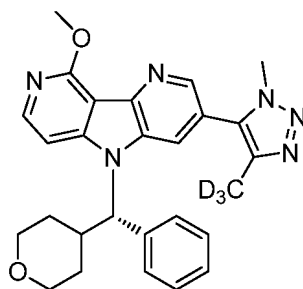


**Ejemplo 127**  
**Enantiómero B**

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de N-isopropilmetilamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 30,3 mg de producto racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral: columna preparativa Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, Fase móvil: MeOH al 35 % en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa, Temp.: 35 °C, Caudal: 70 ml/min durante 12 min, UV monitorizado @ 220 nm, Inyección: 0,5 ml de ~10 mg/ ml en MeOH (30 mg purificados mediante inyección empaquetada) para dar el enantiómero A (14,4 mg, 44,5 % de rendimiento) y el enantiómero B (14,5 mg, 44,8 % de rendimiento). Enantiómero A: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 6,90 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 5,13 (spt,  $J=6,6$  Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 - 1,91 (m, 3H), 1,77 - 1,61 (m, 2H), 1,41 (t,  $J=6,3$  Hz, 6H), 0,67 (d,  $J=13,3$  Hz, 1H). TR de SFC: 16,1 min. Masa encontrada 622 (M+H)<sup>+</sup>.  
 20 Enantiómero B: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 6,90 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 5,13 (spt,  $J=6,6$  Hz, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,24 (s a, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,41 (t,  $J=6,4$  Hz, 6H), 0,67 (s, 1H). TR de SFC: 18,6 min. Masa encontrada 622 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 128

35 **13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



### Etapa 1: 5-bromo-2'-metoxi-3-nitro-2,3'-bipiridina

- 40 Se cargó un matraz de fondo redondo de 24/40-200 ml con 2,5-dibromo-3-nitropiridina (3,54 g, 12,6 mmol), ácido (2-

metoxipiridin-3-il)borónico (2,017 g, 13,2 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,513 g, 0,628 mmol). La mezcla se disolvió en THF (50,2 ml) y se añadió fosfato de tripotasio 2 M (18,84 ml, 37,7 mmol). La mezcla se desgasificó usando sonicación y argón ultrapuro durante 5 min. La mezcla se calentó a 80 °C. Después de 4,5 h, la mezcla se enfrió, se concentró para eliminar la mayoría del THF, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera.

5 Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color pardo. Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (40 g) cargado sobre una columna seca en DCM/secado al aire y eluido usando hexano (96 ml), DCM al 50 %/hexano (480 ml), DCM del 50 al 100 %/hexano (384 ml, gradiente lineal), DCM (240 ml), acetato de etilo del 0 al 10 %/DCM (384 ml, gradiente lineal), acetato de etilo al 10 %/DCM (360 ml). Para dar 2,6 g (67 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,3, 5,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). Masa encontrada 310 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Etapas 2: 3-bromo-9-metoxi-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

15 A una mezcla de 5-bromo-2'-metoxi-3-nitro-2,3'-bipiridina (2,6 g, 8,38 mmol) y DPPE (5,01 g, 12,6 mmol) en un vial de 40 ml de presión nominal se le añadió 1,2-diclorobenceno (20 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 165 °C. Después de 3 h se dejó enfriar el vial a temperatura ambiente, después se diluyó la solución con éter dietílico y se filtró. El filtrado se concentró, se trituró con DCM y se filtró. Este sólido se volvió a triturar y se separó por filtración del DCM para dar 1,02 g (44 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,20 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H). Masa encontrada 279 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Etapas 3: 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

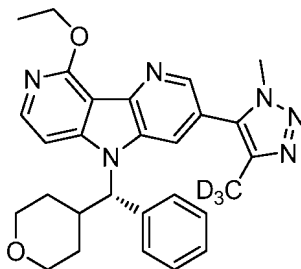
25 Un vial de microondas de 2-5 ml secado al horno se cargó con 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (420 mg, 1,08 mmol) y se diluyó con DMF (4495 µl). A esta solución se le añadió 3-bromo-9-metoxi-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (250 mg, 0,899 mmol), yoduro de cobre (I) (25,7 mg, 0,135 mmol), trietilamina (188 µl, 1,35 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (78 mg, 0,067 mmol). El vial se cerró herméticamente y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 2 min. El vial se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 30 35 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. La solución se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, se cargó en/con: DCM y se secó, tamaño de fracción: 9 ml 13x100 mm y se eluyó con metanol en DCM al 0 % [100 ml], 0-5 % [175 ml], 5 % [125 ml], 5-7 % [201 ml], 7 % [150 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 260 mg (97 % de rendimiento) del producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (s a, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,03 (s, 3H). Masa encontrada 298 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Etapas 4: 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

40 Un 24/40-50 ml se cargó con trifetilfosfina (459 mg, 1,75 mmol) y se disolvió en THF (4372 µl). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (403 mg, 1,75 mmol) en una porción. Después de 30 min, la solución de color amarillo se convirtió en una suspensión espesa y lechosa. Se añadió (R)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (336 mg, 1,75 mmol) y, después de 10 min, se añadió 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (260 mg, 0,874 mmol) en forma de un sólido y se añadió 45 una cantidad adicional de THF (4372 µl) para disolver el resto de la carbolina y añadirla a la mezcla de reacción. El baño de hielo se retiró. Después de 45 min, se añadió TFA (674 µl, 8,74 mmol) para inactivar la reacción y la mezcla se dejó en agitación durante 10 min y se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución 1,5 M de fosfato de tripotasio y se transfirió a un embudo de decantación. Las 50 capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (40 g ISCO RediSep Rf, se cargó en/con: DCM y se secó, tamaño de fracción: 9 ml 13x100 mm y se eluyó con acetona en DCM 0 % [130 ml], 0-30 % [250 ml], 30 % [250 ml], 30-50 % [250 ml], 50 % [250 ml], 50-70 % [250 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 194 mg, 47,0 % de rendimiento) de producto. Se diluyeron 10 mg del producto purificado con 1 ml de metanol y se purificó por 55 HPLC preparativa. Waters XBridge C18 100x30 mm 5 u, Disolventes: A: 95:5 de agua/ACN; B: 95:5 de ACN/agua; Tampón: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % de gradiente de B 30 % (15 min), Caudal: 30 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se filtraron a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo el producto con acetona. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 5,46 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,06 (dd, J=11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 4H), 3,54 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,36 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,07 (ct, J=11,1, 3,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 1,06 (d, J=12,8 Hz, 1H). Masa encontrada 472 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 129**

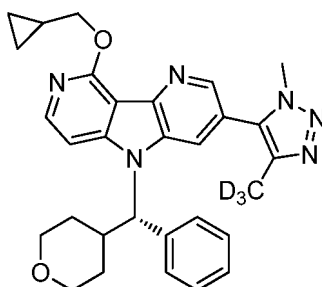
65 **13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-**

**triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno****5 Etapa 1: 13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

Se cargó un vial de microondas de 2,0-5,0 ml con 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (196 mg, 0,416 mmol) y se disolvió en DMF (4156 µl). A esa solución se le añadió POCl<sub>3</sub> (387 µl, 4,16 mmol). El vial se cerró herméticamente y se colocó en un bloque de reacción precalentado a 80 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó con bicarbonato sódico sólido. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y se transfirió a embudo de decantación donde se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (x 3). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo y la acuosa se descartó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, se cargó en/con: DCM y se secó, tamaño de fracción: 9 ml 13x100 mm y se eluyó con acetona en DCM 0 % [125 ml], 0-35 % [333 ml], 35 % [165 ml], 35-100 % [201 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 133 mg (67,2 % de rendimiento) del producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 5H), 5,52 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,11 - 4,05 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 4H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,36 (td, J=11,8, 2,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Hz, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 1,06 (d, J=12,5 Hz, 1H). Masa encontrada 476 (M+H)<sup>+</sup>.

**25 Etapa 2: 13-etoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

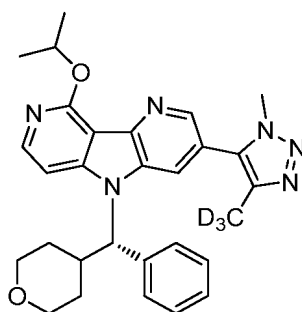
Se cargó un vial de presión de 1 dram con etanol (250 µl, 4,28 mmol) y KOtBu (23,57 mg, 0,210 mmol) en una porción. Después de 10 min, se añadió 13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (10 mg, 0,021 mmol) disuelto en NMP (150 µl). El vial se puso en un bloque de reacción precalentado a 55 °C. Después de 2 h, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con metanol. Los sólidos inorgánicos se eliminaron por filtración a través de un filtro de punta de jeringa de 0,45 µ y la solución transparente se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5 u, Disolventes: A: 95:5 de agua/ACN; B: 95:5 de ACN/agua; Tampón: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % de B: 32 % (20 min), Caudal: 30 ml/min, 1 inyección monitorizada @ 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se filtraron a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo el producto con acetona para dar 5,1 mg (49,5 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,26 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,46 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,84 (c, J=7,1 Hz, 2H), 4,06 (dd, J=11,8, 2,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 4H), 3,54 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,35 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 2,03 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 4H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 1,07 (d, J=13,3 Hz, 1H). Masa encontrada 486 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 130****45 13-(ciclopropilmetoxi)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

El compuesto del título se preparó a partir de ciclopropanometanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 13-etoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 5,8 mg (53,4 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,46 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,66 - 4,54 (m, 2H), 4,06 (dd, J=11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 4H), 3,54 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,35 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 2,03 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 1,08 (d, J=13,1 Hz, 1H), 0,68 - 0,61 (m, 2H), 0,54 - 0,48 (m, 2H). Masa encontrada 512 (M+H)<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 131

**5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



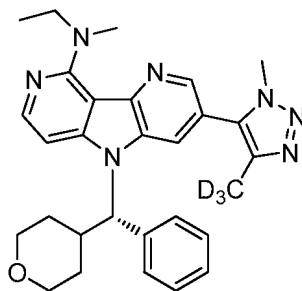
15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-propanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 13-etoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno para dar 5,6 mg (52,8 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,23 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,73 (spt, J=6,3 Hz, 1H), 5,45 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=11,8, 2,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 4H), 3,54 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,35 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,03 (d, J=14,1 Hz, 1H), 1,59 (dd, J=6,3, 4,3 Hz, 7H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 1H). Masa encontrada 500 (M+H)<sup>+</sup>.

20

### 25 Ejemplo 132

**N-etil-N-metil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



30

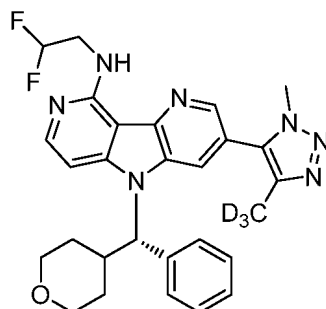
Se cargó un vial de presión de 1 dram con 13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (10 mg, 0,021 mmol) y se disolvió en NMP (150 μl). Se añadió N-etilmetilamina (150 μl, 1,73 mmol) y la reacción se puso en un bloque calefactor precalentado a 90 °C. Después de 4 h, la reacción completada se purificó directamente por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5 u, Disolventes: A: 95:5 de agua/ACN; B: 95:5 de ACN/agua; Tampón: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % de B: 43 % (10 min), Caudal: 30 ml/min, 1 inyección monitorizada @ 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se lavaron a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo el producto con acetona para dar 7,5 mg (69,4 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 7,09 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,47 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 3H), 3,90 - 3,84 (m, 4H), 3,54 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,04 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 1H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,33 - 1,28 (m, 3H), 1,10 - 1,03 (m, 1H). Masa encontrada 499 (M+H)<sup>+</sup>.

35

40

### 45 Ejemplo 133

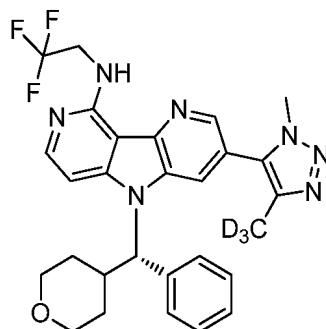
**N-(2,2-difluoroetil)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-difluoroetilamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de N-etil-N-metil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina para dar 12,4 mg (89 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,32 - 5,97 (m, 1H), 5,38 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 2H), 4,05 (dd, J=11,7, 2,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 4H), 3,53 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,37 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 1,96 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 1,12 (d, J=12,8 Hz, 1H). Masa encontrada 521 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 134**

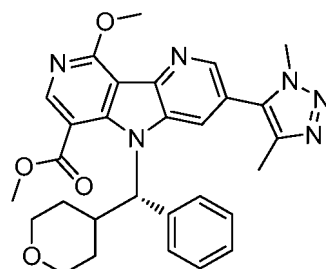
**5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2,2-trifluoroetilamina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de N-etil-N-metil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina para dar 6,3 mg (55 % de rendimiento) de producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,04 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,51 (cd, J=9,1, 6,8 Hz, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 4H), 3,53 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,37 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 1,96 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,16 (d, J=13,6 Hz, 1H). Masa encontrada 539 (M+H)<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 135**

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo**



35

**Etapas 1: 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo**

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 5-bromo-6-metoxinicotinato de metilo (3,77 g, 15,3 mmol) y se disolvió en dioxano (61,3 ml). A esa solución en agitación se le añadió acetato potásico (3,01 g, 30,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,47 g, 17,6 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,112 g, 0,153 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se desgasificó por sonicación mientras se burbujeaba gas argón a través de la solución durante 5 min. El matraz de reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 80 °C y se agitó durante una noche. Después de 17,5 h la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una cantidad adicional de bis(pinacolato)diboro (2,0 g, 7,87 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (450 mg, 0,615 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se calentó como se ha descrito anteriormente y el calentamiento continuó durante 4 h, después se enfrió la mezcla y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color negro. Este sólido se disolvió en acetato de etilo. Se añadió agua y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (x1) y salmuera (x2), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida: (RediSep Rf de 40 g de ISCO) cargado sobre una columna seca en DCM, secado en una corriente de nitrógeno y eluido con acetato de etilo al 0 %-50 %/hexanos para dar el compuesto del título (3,52 g, 12,0 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,37 (s, 12H). LCMS: Tr = 0,97 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 294: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 μm (1,5 min de grad) B al 2-98 %. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %).

**Etapas 2: 5-bromo-2'-metoxi-3-nitro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de metilo**

A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (3,52 g, 12,0 mmol) se le añadió THF (100 ml). A esta solución se le añadió 2,5-dibromo-3-nitropiridina (4,06 g, 14,4 mmol), fosfato potásico tribásico, 2,0 M (12,01 ml, 24,0 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,300 g, 0,410 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se desgasificó por sonicación mientras se burbujeaba gas argón a través de la solución. Después se colocó el matraz en un baño de aceite precalentado a 65 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El sólido de color pardo resultante se disolvió en acetato de etilo y se diluyó con agua. La mezcla bifásica se filtró a través de un lecho de Celite y se transfirió a un embudo de decantación donde se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (x1) y salmuera (x2), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida: (RediSep Rf de 40 g de ISCO, cargado sobre una columna seca en DCM, secado en una corriente de nitrógeno y eluido con acetato de etilo al 0-15 %/hexanos para dar el compuesto del título (1,67 g, 4,54 mmol, 37,8 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,57 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,97 - 3,95 (m, 3H), 3,94 (s, 3H). LCMS: Tr = 1,24 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 369: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 μm (1,5 min de grad) B al 2-98 %. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %).

**Etapas 3: 3-bromo-9-metoxi-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de metilo**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-2'-metoxi-3-nitro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de metilo (2,42 g, 6,57 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (3,93 g, 9,86 mmol). La mezcla se suspendió en 1,2-diclorobenceno (21,9 ml), se cerró herméticamente en un globo de atmósfera de nitrógeno y se colocó en un baño de aceite precalentado a 160 °C. Después de 30 min, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico dando como resultado la formación de un precipitado que se recogió por filtración. La trituración del material en bruto con DCM dio 250 mg del producto deseado en forma de un sólido de color castaño que se recogió por filtración y se caracterizó por RMN <sup>1</sup>H. El sobrenadante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (RediSep Rf de 40 g de ISCO, cargado sobre una columna seca en DCM, secado en una corriente de nitrógeno y eluido con acetato de etilo en DCM al 0 % [150 ml], 0-15 % [500 ml], 15 % [600 ml]). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar un sólido impuro de color pardo. Este sólido se trituró con DCM y el producto deseado se recogió por filtración. Múltiples trituraciones repetitivas de los filtrados de este modo y la combinación de los lotes dieron el compuesto del título (950 mg, 2,83 mmol, 43,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,04 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,05 (s, 3H).

**Etapas 4: 3-bromo-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifenilfosfina (624 mg, 2,38 mmol) y se disolvió en THF (5 ml). La solución se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (548 mg, 2,38 mmol) disuelto en THF (1 ml) para dar una solución de color amarillo que se convirtió en una suspensión espesa de color blanco después de 30 min. Después se añadió (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (458 mg, 2,38 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 45 min. Se suspendió parcialmente 3-bromo-9-metoxi-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de metilo (400 mg, 1,19 mmol) en THF (20 ml) y se añadió gota a gota a la reacción durante 10 min. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añadió

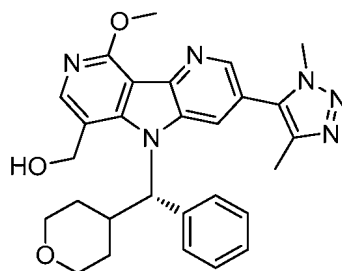
ácido trifluoroacético (0,917 ml, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min y después se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con solución acuosa 1,5 M de fosfato potásico. Los contenidos del matraz se transfirieron a un embudo de decantación y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (x 2) y salmuera (x1). La capa acuosa combinada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (x 2) y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida: (RediSep Rf de 40 g de ISCO, cargado sobre una columna seca en DCM, secado en una corriente de nitrógeno y eluido con acetato de etilo en DCM al 0 % [102 ml], 0-15 % [352 ml], 15 % [552 ml], 15-50 % [1000 ml]). Las fracciones que contenían el producto dieron 3-bromo-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrollo[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo (581 mg, 1,14 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color blanco que contenía un 28 % de 3-bromo-9-metoxi-5H-pirrollo[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de metilo como impureza. El material se recogió tal cual. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 4,35 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,83 - 3,76 (m, J=4,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,51 (m, J=1,8 Hz, 1H), 3,30 (td, J=11,9, 2,3 Hz, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,06 (d, J=13,8 Hz, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, J=4,8 Hz, 1H), 0,53 (d, J=12,8 Hz, 1H). LCMS: Tr = 1,02 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 512: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 μm (1,5 min de grad) B al 2-98 %. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %).

**Etapa 5: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo**

Una solución de 3-bromo-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrollo[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo (292 mg, 0,572 mmol), yoduro de cobre (I) (16,34 mg, 0,086 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O) (49,6 mg, 0,043 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (331 mg, 0,858 mmol) y trietilamina (0,120 ml, 0,858 mmol) en DMF (3,0 ml) en un vial de centelleo de 20 ml se desgasificó mediante burbujeo a través de argón mientras se sometía a sonicación durante 2 min. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C. Después de 2 h el vial de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se lavó con agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida: (RediSep Rf de 24 g de ISCO cargado sobre una columna seca en DCM, secado en una corriente de nitrógeno y eluido con metanol en DCM al 0 % [5CV], 0-5 % [20CV], 5-10 % [5CV]). Las fracciones que contenían el producto dieron 309 mg de un sólido cristalino de color blanco. El sólido de color blanco se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida: (RediSep Rf de 24 g de ISCO, cargado sobre una columna seca en DCM, secado en una corriente de nitrógeno y eluido con metanol en DCM al 0 % [165 ml], 0-3 % [165 ml], 3 % [660 ml], 3-10 % [330 ml]). Las fracciones que contenían el producto dieron el compuesto del título (109 mg, 201 μmol, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,64 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (t, J=11,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 1H), 3,03 - 2,85 (m, J=8,5 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 1H), 1,37 (cd, J=12,3, 4,4 Hz, 1H), 0,49 (d, J=12,8 Hz, 1H). LCMS: Tr = 1,254 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 527: (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 μm (1,5 min de grad) B al 2-98 %. Caudal = 0,8 ml/min. Disolvente A: H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %. Disolvente B: ACN - TFA al 0,1 %). Tr de HPLC = 7,94 min (Columna: XSELECT CSH C18 3,5 μm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O al 95 %/ACN al 5 %; Fase móvil B: 95:5 de TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O al 5 %/ACN al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nm). Tr de HPLC = 6,46 min (Columna: Zorbax Bonus-RP 3,5 μm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O al 95 %/ACN al 5 %; Fase móvil B: 95:5 de TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O al 5 %/ACN al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nm).

**Ejemplo 136**

**[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]metanol**



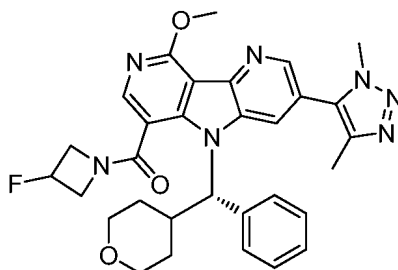
Una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrollo[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo (16 mg, 0,030 mmol) en THF (0,5 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadieron hidruro de litio y aluminio 2,0 M en THF (0,030 ml, 0,061 mmol). Después de 40 min, la mezcla



se inactivó con una gota de agua, una gota de NaOH acuoso 3 N y después de cinco min de agitación, se añadió un exceso de sulfato sódico. Esta mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró para dar 14 mg de una película de color amarillo en bruto. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar el compuesto del título (4,1 mg, 21 %). La pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,36 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,87 (t, J=4,8 Hz, 1H), 5,01 (d, J=4,8 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,88 (d, J=7,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,51 - 3,49 (m, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,22 (t, J=11,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (t, J=6,2 Hz, 1H), 1,57 - 1,38 (m, 2H), 0,63 (d, J=12,5 Hz, 1H). LC/MS (499, [M+H]<sup>+</sup>). LCMS: Tr = 1,29 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 499: (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

### Ejemplo 137

**[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-(3-fluoroazetidín-1-carbonil)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno**



**Etapa 1: Ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxílico**

A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo (15,6 mg, 0,030 mmol) en THF (700 µl) y agua (100 µl) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (6,2 mg, 0,148 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 40 h, la mezcla se trató con una pequeña cantidad (-200 µl) de un tampón de pH 5 preparado a partir de ácido cítrico e hidróxido sódico, después se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (15,1 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,30 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (t, J=11,2 Hz, 1H), 3,37 - 3,25 (m, 1H), 2,95 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,69 (d, J=10,5 Hz, 1H), 1,55 (dd, J=12,4, 3,9 Hz, 1H), 0,60 (d, J=12,8 Hz, 1H). LCMS: Tr = 1,24 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 513: (Waters Acquity SDS; Tipo de columna: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 0-100 % de B; Disolvente A: agua al 100 %/TFA al 0,05 %; Disolvente B: ACN al 100 % con TFA al 0,05 %; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm).

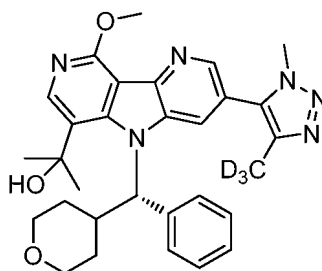
**Etapa 2: [5-(dimetil-1H-2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]metanol**

Una mezcla de ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxílico (15,1 mg, 0,029 mmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (6,57 mg, 0,059 mmol), HATU (13,4 mg, 0,035 mmol) y base de Hunig (0,013 ml, 0,074 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 21 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera (3 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 20,8 mg de una película transparente. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en forma de una inyección individual en 1,0 ml de metanol con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase

móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 15 min, después una parada de 1 min a 100 % de B; Caudal: 30 ml/min; detección a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación, después se recogió el material en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (4,6 mg, 26 %) en forma de una película sólida de color blanco. La pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 95 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 3H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 6,27 (s a, 1H), 4,40 (d, J=6,8 Hz, 3H), 4,36 (s, 4H), 4,04 (d, J=11,5 Hz, (m, 1H), 2,23 (1H), 3,83 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,28 (t, J=11,9 Hz, 1H), 3,03 - 2,85 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,56 - 1,52 (m, 1H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 0,81 - 0,71 (m, 2H). LCMS: Tr = 1,079 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 570: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm). Tr de HPLC = 11,11 min (Columna: XSELECT CSH C18 3,5 µm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O al 95 %/ACN al 5 %; Fase móvil B: 95:5 de TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O al 5 %/ACN al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nm).

### Ejemplo 138

**2-{13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-il}propan-2-ol**



**Etapas 1: 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo**

Se cargó un vial para microondas de 2-5 ml con 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (286 mg, 0,735 mmol) y se diluyó con DMF (2449 µl). Se añadió 3-bromo-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo (250 mg, 0,490 mmol), seguido de trietilamina (102 µl, 0,735 mmol), yoduro de cobre (I) (14,0 mg, 0,073 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (42,5 mg, 0,037 mmol). El vial se cerró herméticamente y se desgasificó burbujeando argón a través mientras se sonicaba durante 2 min. El vial se colocó en un bloque de reacción precalentado a 80 °C. Después de 1 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla bifásica se filtró a través de un lecho de Celite y se transfirió a un embudo de decantación donde se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (x 2) y salmuera (x2). La capa acuosa combinada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (x 2) y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron otra vez con salmuera (x1), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida: (RediSep Rf de 24 g de ISCO, cargado sobre una columna seca en DCM, secado en una corriente de nitrógeno y eluido con metanol en DCM al 0 % [75 ml], 0-5 % [402 ml], 5 % [150 ml]). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar producto impuro en forma de un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida: (RediSep Rf de 24 g de ISCO, Rf cargado sobre una columna seca en DCM, secado en una corriente de nitrógeno y eluido con metanol en DCM al 0 % [150 ml], 0-3 % [250 ml], 3 % [500 ml]). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (188 mg, 0,355 mmol, 72,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 4,41 - 4,38 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,24 (td, J=11,9, 2,1 Hz, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,11 (d, J=14,6 Hz, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,39 (cd, J=12,5, 4,1 Hz, 1H), 0,52 (d, J=12,3 Hz, 1H). LC/MS (530, [M+H]<sup>+</sup>). LCMS: Tr = 0,90 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 530: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm).

**Etapas 2: 2-{13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-il}propan-2-ol**

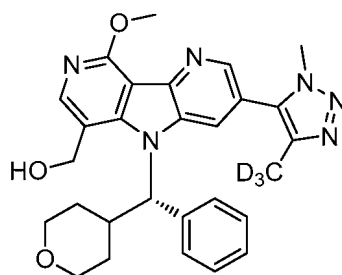
El reactivo de magnesio se preparó como sigue:

A un vial de centelleo de 20 ml que contenía 2,0 ml de THF a una temperatura de baño de hielo seco/acetona se le añadieron 252  $\mu$ l de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico) seguido de 945  $\mu$ l de metilitio (1,6 M en éter dietílico). La concentración efectiva de este reactivo basado en Grignard sería de 0,24 M. Esta mezcla se agitó durante 45 min, después se añadieron 190  $\mu$ l (1,2 equivalente) de este reactivo mediante una jeringa de plástico a una solución de

13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo (20 mg, 0,038 mmol) en 0,5 ml de THF, también a temperatura de baño de hielo seco/acetona. Después de 2 h el baño de hielo seco/acetona se reemplazó con un baño de hielo/agua. Después de 1 h a esta temperatura, se añadieron 300  $\mu$ l más (1,9 equivalente) del reactivo de magnesiato. Después de 1 h más, la LC/MS mostró conversión del material de partida y formación de una mezcla ~1:1 de producto deseado (530, [M+H]<sup>+</sup>) a intermedio de cetona (514, [M+H]<sup>+</sup>). La mezcla se enfrió brevemente en un baño de hielo seco y acetona y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se dejó calentar/se agitó hasta convertirse en un líquido bifásico. La porción acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 17,5 mg de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en forma de dos inyecciones equivalentes en 0,5 ml de metanol con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; 30 % de B durante 30 min; Caudal: 30 ml/min; detección a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto (Tr = 8,30 min) dieron el compuesto del título (8,0 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. La pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 97 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,61 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 6H), 7,24 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 3H), 4,04 (dd, J=11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,18 (td, J=12,0, 1,9 Hz, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,25 (d, J=17,1 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,52 - 1,40 (m, J=12,7, 12,7, 4,5 Hz, 2H), 0,32 (d, J=13,1 Hz, 1H). LC/MS (530, [M+H]<sup>+</sup>). LCMS: Tr = 1,259 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 530; (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm). Tr de HPLC = 12,43 min (Columna: Xbridge C18 3,5  $\mu$ m, 3,0x150 mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %; Fase móvil B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nM). Tr de HPLC = 13,42 min (Columna: XBridge Fenil 3,5  $\mu$ m, 3,0x150 mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %; Fase móvil B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nM).

### Ejemplo 139

**{13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il}metanol**

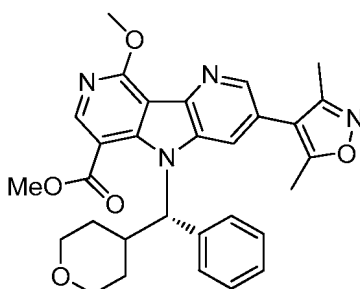


Una solución de 13-metoxi-5-[4-CH<sub>3</sub>]metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo (22 mg, 0,042 mmol) en THF (0,5 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió hidruro de litio y aluminio 2,0 M en THF (0,042 ml, 0,083 mmol). Después de 10 min, la mezcla se inactivó con una gota de agua y dos gotas de NaOH acuoso al 15 %, se diluyó con acetato de etilo y se agitó durante 5 min, después se añadió sulfato de sodio sólido. La mezcla se filtró y se concentró para dar 21,7 mg de un sólido de color blanquecino. Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (4 g) cargado sobre una columna seca en DCM y eluido usando DCM (51 ml), acetona al 20 %/DCM (50 ml), acetona al 30 %/DCM (100 ml), acetona al 50 %/DCM (50 ml), acetona (~50 ml). Las fracciones que contenían el producto dieron 18,2 mg de una película transparente. Este material era 94 % puro según RMN <sup>1</sup>H. Se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar el compuesto del título (16,4 mg, 79 %). La pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al

100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,37 (d, J=10,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 3,22 (t, J=11,4 Hz, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,58 - 1,39 (m, 2H), 0,64 (d, J=11,7 Hz, 1H). LCMS: Tr = 1,33 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 502: (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

#### Ejemplo 140

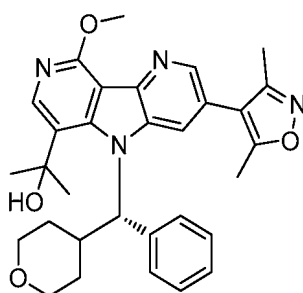
15 **5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-carboxilato de metilo**



Una mezcla de 3-bromo-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrololo[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo (42,9 mg, 0,084 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (17,8 mg, 0,126 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,9 mg, 8,41 µmol), fosfato de tripotasio, 2 M ac. (0,126 ml, 0,252 mmol) y THF (1 ml), en un vial de presión nominal de 2 dram, se desgasificó burbujando a través de argón mientras se sometía a sonicación durante 1-2 min. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un residuo sólido de color pardo en bruto. Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (4 g) cargado sobre una columna seca en DCM y eluido usando DCM (51 ml), acetona al 20-40 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto dieron 34,5 mg de un sólido de color pardo claro. Una porción de este material (13 mg) se precipitó en metanol para dar el compuesto del título (2,3 mg) en forma de un sólido de color blanco. La pureza estimado mediante HPLC era 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,61 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 3H), 4,07 - 4,03 (m, 3H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,77 (dd, J=11,2, 2,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,23 (td, J=11,8, 1,8 Hz, 1H), 2,92 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,67 - 1,53 (m, 1H), 1,35 (cd, J=12,3, 4,4 Hz, 1H), 0,47 (d, J=13,1 Hz, 1H). LCMS: Tr = 1,232 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 527: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm. Tr de HPLC = 14,32 min (Columna: Xbridge C18 3,5 µm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %; Fase móvil B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nm). Tr de HPLC = 15,36 min (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %; Fase móvil B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nm).

#### Ejemplo 141

45 **2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol**

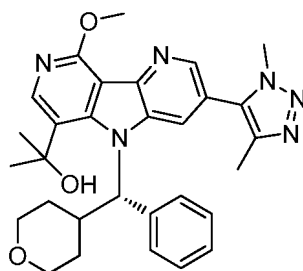


El reactivo de magnesiato se preparó como sigue:

- 5 A un vial de centelleo de 20 ml que contenía 2,0 ml de THF a una temperatura de baño de hielo seco/acetona se le añadieron 252  $\mu$ l de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico) seguido de 945  $\mu$ l de metilitio (1,6 M en éter dietílico). La concentración efectiva de este reactivo basado en Grignard sería de 0,24 M. Esta mezcla se agitó durante 45 min, después se añadió 1,0 ml (5,0 equivalente) de este reactivo mediante una jeringa de plástico a una solución de
- 10 3-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo (26 mg, 0,049 mmol) en 1,0 ml de THF, también a temperatura de baño de hielo seco/acetona. Después de 30 min la mezcla se volvió a enfriar brevemente en el baño de hielo seco/acetona y se añadieron 300  $\mu$ l del reactivo de magnesiato. El vial se transfirió al baño de agua enfriada con hielo. Después de 2,5 h la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, después se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo en acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 24,2 mg de una película de color amarillo. Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; 33 % de B durante 30 min; Caudal: 30 ml/min; detección a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto (Tr = 16,5 min) se combinaron para dar el compuesto del título (5,3 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. La pureza estimado mediante HPLC era 98 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,57 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,04 (dd, J=10,8, 3,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=11,9, 3,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,48 (m, J=1,8 Hz, 1H), 3,18 (td, J=12,0, 1,9 Hz, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 0,30 (d, J=13,8 Hz, 2H). LCMS: Tr = 1,03 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 527: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm). Tr de HPLC = 12,05 min (Waters Xbridge C18 5  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: agua al 95 %/ACN al 5 % con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: agua al 5 %/ACN al 95 % con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente B al 0-100 % durante 15 min, Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV = 254 nm).

#### Ejemplo 142

- 30 **2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol**

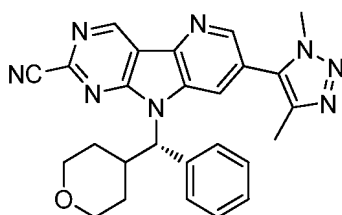


- 35 Se suspendió una mezcla de cloruro de cerio (III) (30,9 mg, 0,125 mmol) y 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de (S)-metilo (11 mg, 0,021 mmol) en THF (500  $\mu$ l) y se agitó durante 1 h, después se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 42  $\mu$ l, 0,125 mmol). Después de cinco min se retiró el baño de refrigeración.
- 40 Después de 2 h la mezcla se enfrió brevemente en un baño de hielo-agua y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 11,6 mg de un residuo de color blanco. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en dos inyecciones equivalentes de 0,5 ml de metanol: Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; 30 % de B durante 20 min; Caudal: 30 ml/min; detección a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto dieron el compuesto del título (10 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. Se determinó por RMN <sup>1</sup>H y HPLC que la pureza estimada de este material era de >98 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,60 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 6H), 7,22 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,03 (dd, J=11,4,

2,9 Hz, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,54 (t,  $J=11,3$  Hz, 1H), 3,17 (t,  $J=11,2$  Hz, 1H), 2,89 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 2,25 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,45 (cd,  $J=12,6$ , 4,4 Hz, 1H), 0,28 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H). LCMS: Tr = 1,020 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 527: (Waters Acquity SDS; Tipo de columna: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 0-100 % de B; Disolvente A: agua al 100 %/TFA al 0,05 %; Disolvente B: ACN al 100 % con TFA al 0,05 %; Detección: UV = 220 nm). Tr de HPLC = 12,62 min (Columna: Xbridge C18 3,5 µm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %; Fase móvil B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nM). Tr de HPLC = 13,58 min (Columna: XBridge Fenil 3,5 µm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %; Fase móvil B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; Gradiente 10-100 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nM).

### Ejemplo 143

15 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-carbonitrilo**



20 **Etapla 1: 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo**

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo (0,65 g, 2,81 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (0,793 g, 2,81 mmol) y 50 ml de THF. A esta mezcla se le añadió fosfato de tripotasio acuoso 2 M (2,81 ml, 5,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,230 g, 0,281 mmol). La solución resultante se desgasificó burbujeando a través gas argón mientras se sometía a sonicación durante 1 min. El matraz se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo de color negro. Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (40 g) cargado sobre una columna seca en DCM y eluido usando hexano (51 ml), EtOAc al 20 %/hexano (252 ml), EtOAc del 20 al 50 %/hexano (357 ml, gradiente lineal). Las fracciones de producto dieron el compuesto del título (251 mg, 29 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,64 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H). LC/MS (306, [M+H]<sup>+</sup>). LCMS: Tr = 1,28 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 306: (Waters Acquity SDS; Tipo de columna: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 0-100 % de B; Disolvente A: agua al 100 %/TFA al 0,05 %; Disolvente B: ACN al 100 % con TFA al 0,05 %; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm).

35 **Etapla 2: 7-bromo-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo**

Se calentó a 160 °C una mezcla de 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo (251 mg, 0,82 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (490 mg, 1,23 mmol) en 1,2-diclorobenceno (328 µl) en un vial de 20 ml de presión nominal. Después de 35 min la mezcla se enfrió, se diluyó con éter dietílico y un sólido de color pardo se recogió por filtración. El filtrado se concentró a alto vacío y se trituró con DCM. Se recogió por filtración un sólido de color amarillo para dar el compuesto del título (42,6 mg, 18 %). Las aguas madre se purificaron sobre SiO<sub>2</sub> (12 g) cargado sobre una columna seca en DCM y eluido usando EtOAc del 0 al 100 %/hexano (880 ml, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto dio una cosecha adicional del compuesto del título impuro (27,7 mg, 12 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,58 (s, 1H), 8,77 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H). LCMS: Tr = 0,77 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 276: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm).

50 **Etapla 3: (S)-7-bromo-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo**

Una mezcla de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (59,3 mg, 0,309 mmol), 7-bromo-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (42,3 mg, 0,154 mmol) y trifenilfosfina (81 mg, 0,309 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,060 ml, 0,309 mmol). Después de 10 min se retiró el baño de refrigeración. Después de 17 h, se purificó la mezcla de reacción en bruto sobre SiO<sub>2</sub> (12 g) cargado sobre una columna seca en DCM y eluido usando hexano (54 ml), EtOAc al 20 %/hexano (255 ml), EtOAc del 20 al 50 %/hexano (429 ml, gradiente lineal) para dar 118 mg de una película de color amarillo. Se realizó una segunda purificación sobre este material: SiO<sub>2</sub> (12 g) cargado sobre una columna seca en DCM y eluido usando hexano (51 ml), EtOAc al 25 %/hexano (252 ml), EtOAc del 25 al 65 %/hexano (429 ml,

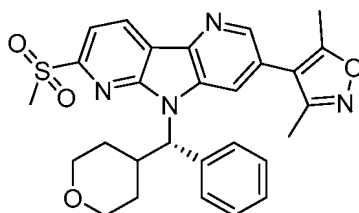
gradiente lineal) para dar el compuesto del título (86 mg, 124 %) en forma de una espuma impura de color amarillo. Este material se usó tal cual. LCMS: Tr = 1,06 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 450: (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm).

**Etapa 4: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-carbonitrilo**

Una mezcla de (S)-7-bromo-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (86 mg, 0,192 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (11,1 mg, 9,59 µmol), yoduro de cobre (I) (3,7 mg, 0,019 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (89 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (40 µl, 0,288 mmol) en DMF (959 µl), en un vial de 5 ml de presión nominal, se desgasificó burbujeando a través argón mientras se sometía a sonicación durante 2-3 min. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C. Después de 2 h, La reacción se retiró del calentamiento y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La porción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 140 mg de un aceite de color pardo claro. Aproximadamente 30 mg de este material se purificaron mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar el compuesto del título (6,0 mg, 31 %). La pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,74 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,78 (s a, 1H), 7,79 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 5,94 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,75 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,60 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,27 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,53 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,16 (d, J=12,5 Hz, 1H). LC/MS (465, [M+H]<sup>+</sup>). LCMS: Tr = 1,67 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 465: (Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

**Ejemplo 144**

**5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-11-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



**Etapa 1: 5-bromo-6'-(metilsulfonil)-3-nitro-2,3'-bipiridina**

Se recogieron ácido (6-(metilsulfonil)piridin-3-il)borónico (1 g, 4,97 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1,402 g, 4,97 mmol), carbonato potásico (2,063 g, 14,9 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,406 g, 0,497 mmol) en 50 ml de dioxano. Se añadieron 2 ml de agua. La mezcla de reacción se burbujeó en argón durante 5 min mientras se sometía a sonicación. El matraz se tapó y se calentó a 80 °C durante 3 h. Se concentró y se recogió un residuo espeso de color negro en cloruro de metileno y se purificó en una columna de 120 g de ISCO (gel de sílice), eluyendo con EtOAc al 5 %/cloruro de metileno a EtOAc al 80 %/cloruro de metileno sobre 1200 ml. Se concentraron las fracciones que contenían producto para proporcionar 0,43 g del compuesto del título (24 %). LC/MS: TR = 0,96 min (Columna: Waters Acquity SDS; Fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; Temperatura 50 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 2,2 min; Caudal 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (d, J=2,3 Hz, 1H), 9,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,99 (dd, J=2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,41 - 8,34 (m, 1H), 8,21 (dd, J=8,2, 0,9 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H).

**Etapa 2: 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridina**

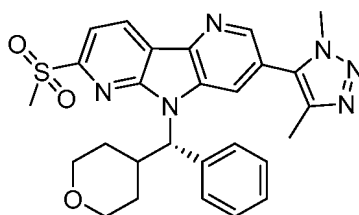
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 5-bromo-6'-(metilsulfonil)-3-nitro-2,3'-bipiridina (0,43 g, 1,20 mmol), trifenilfosfina (0,787 g, 3,00 mmol) y 1,2-diclorobenceno (50 ml). Se colocó el matraz en un baño de aceite, se tapó el matraz con un condensador y se calentó a 170 °C durante 1 ½ h. Los volátiles se eliminaron en una corriente de nitrógeno durante una noche, después en un rotavapor conectado a una bomba de vacío. Se recogió un residuo en cloruro de metileno y se purificó sobre una columna de 80 g de ISCO, eluyendo con cloruro de metileno a EtOAc al 40 %/cloruro de metileno sobre 300 ml, después EtOAc al 40 %/cloruro de metileno a EtOAc al 80 %/cloruro de metileno sobre 600 ml. Las fracciones que contenían el primer pico de elución principal se combinaron para proporcionar 0,1 g del compuesto del título (26 %). LC/MS: TR = 0,88 min. (Columna: Waters Acquity SDS; Fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; Temperatura 50 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 2,2 min; Caudal 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,79 (s, 1H), 9,02 - 8,83 (m, 1H), 8,74 (d, J=11,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J=10,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J=10,3 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H).

**Etapa 3: (S)-3-bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridina**

Se suspendió 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridina (0,10 g, 0,307 mmol), (R)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (0,088 g, 0,460 mmol) y trifenilfosfina (0,121 g, 0,460 mmol) en 20 ml de THF. Se enfrió en un baño de hielo y se añadió DIAD (0,089 ml, 0,460 mmol) gota a gota mediante una aguja de calibre 21 1/2 a una velocidad de 1 gota cada 5 segundos. Se agitó durante 15 min, después de completar la adición de DIAD, se eliminó el baño y se agitó durante 1 h. Se concentró en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se recogió el residuo en cloruro de metileno y se purificó sobre una columna de 24 g de ISCO, eluyendo con EtOAc al 5 %/cloruro de metileno a EtOAc al 80 %/cloruro de metileno sobre 800 ml. Se combinaron las fracciones que contenían el título para proporcionar 101 mg. La LC/MS fue consistente con el compuesto del título, contaminado con 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridina. El material se usó directamente en la reacción siguiente.

**Etapa 4: 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-11-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

Se disolvió (S)-3-bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridina (30 mg, 0,060 mmol) en 1,5 ml de dioxano y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (12,7 mg, 0,090 mmol) y 0,2 ml de agua. Se añadió carbonato potásico (24,9 mg, 0,180 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,4 mg, 4,20 μmol) y se burbujó en argón mientras se sometía a sonicación durante 5 min. Se tapó el vial y se calentó a 100 °C durante 50 min. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,4 mg (21 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,79 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,50 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 1H), 5,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,76 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,70 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,59 - 1,39 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 1H), 1,15 (d, J=11,7 Hz, 1H).

**Ejemplo 145****5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

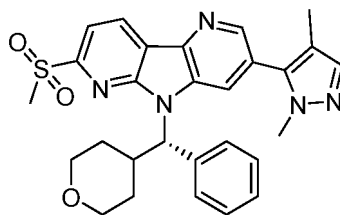
Se disolvió (S)-3-bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridina (30 mg, 0,060 mmol) en 1,5 ml de NMP y se añadió 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (9,3 mg, 0,096 mmol). Se añadió acetato de



tetrametilamonio (12,0 mg, 0,090 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,0 mg, 4,20  $\mu$ mol). Se burbujeó argón a través de la mezcla mientras se sometía a sonicación durante 5 min. El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 33 h, después se enfrió y los contenidos del vial se filtraron. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 2,8 mg (9 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,27, M+H = 517. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,27, M+H = 517. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,96 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,05 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,93 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,60 (m, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,59 - 1,49 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,38 - 1,22 (m, 1H), 1,16 (d, J=12,1 Hz, 1H).

#### Ejemplo 146

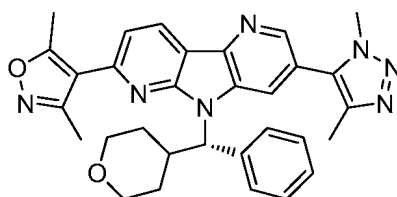
#### 5-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-11-metanosulfonyl-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



Se disolvió (S)-3-bromo-7-(metilsulfonyl)-5-(fenil(tetrahidro-2H-pirano-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (30 mg, 0,060 mmol) en 1,5 ml de dioxano y 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20,0 mg, 0,090 mmol) y 0,2 ml de agua. Se añadió carbonato potásico (24,9 mg, 0,180 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,4 mg, 4,20  $\mu$ mol) y se burbujeó en argón mientras se sometía a sonicación durante 5 min. Se tapó el vial y se calentó a 100 °C durante 50 min y se filtró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,3 mg (20 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,75 min, M+H = 516. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,52 min, M+H = 516. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,94 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,73 - 8,64 (m, 2H), 8,04 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,94 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,25 (t, J=10,8 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,44 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (d, J=12,8 Hz, 1H).

#### Ejemplo 147

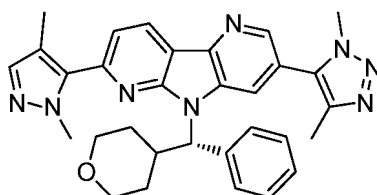
#### 11-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



Se disolvió ácido (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (47,3 mg, 0,1 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (28,2 mg, 0,200 mmol) en 1,7 ml de dioxano. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,2 mg, 10,0 μmol) y 0,3 ml de carbonato sódico (300 μl, 0,300 mmol). Se burbujeó en argón durante 2 min mientras se sometía a sonicación. El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 4 h, se interrumpió el calentamiento y se agitó durante 3 días. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 40-80 % de B durante 35 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 3,6 mg (6,7 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,84 min, M+H = 534. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,82 min, M+H = 534. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,76 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,25 (t, J=11,2 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (s a, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 1H), 1,36 - 1,20 (m, 1H), 1,15 (s a, 1H)

### 30 Ejemplo 148

#### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

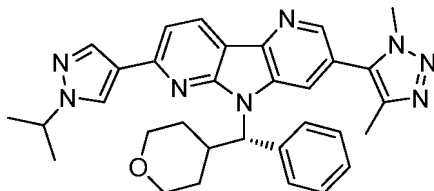


Se disolvió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (47,3 mg, 0,1 mmol) y ácido (1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)borónico (28,0 mg, 0,200 mmol) en 1,7 ml de dioxano. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,2 mg, 10,0 μmol) y 0,3 ml de una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (300 μl, 0,300 mmol). Se burbujeó en argón durante 2 min mientras se sometía a sonicación. Se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 4 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 13,6 mg (25 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,78 min, M+H = 533. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,80 min, M+H = 533. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,81 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,3 Hz,

2H), 7,32 (t,  $J=7,5$  Hz, 2H), 7,24 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,04 (s a, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,75 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,25 (t,  $J=11,4$  Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,62 (s a, 1H), 1,52 - 1,37 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 1H), 1,19 (s a, 1H).

## 5 Ejemplo 149

### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



10

Se disolvió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (47,3 mg, 0,1 mmol) y 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (47,2 mg, 0,200 mmol) en 1,7 ml de dioxano. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,2 mg, 10,0 μmol) y 0,3 ml de carbonato sódico (300 μl, 0,300 mmol). Se burbujeó en argón durante 2 min mientras se sometía a sonicación. Se calentó en el microondas a 100 °C durante 2 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-100 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 21,1 mg (38 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,82 min, M+H = 547. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,83 min, M+H = 547. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 2H), 8,52 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,31 (t,  $J=7,5$  Hz, 2H), 7,23 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 5,92 (s a, 1H), 4,66 (dt,  $J=13,4, 6,5$  Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,77 (d,  $J=10,6$  Hz, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,53 (d,  $J=6,6$  Hz, 7H), 1,44 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 1,25 - 1,16 (m, 1H).

15

20

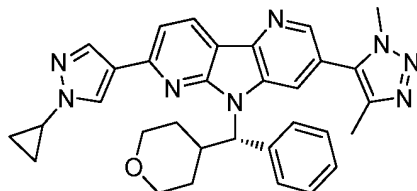
25

30

35

## Ejemplo 150

### 11-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



Se disolvió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (47,3 mg, 0,1 mmol) y 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (46,8 mg, 0,200 mmol) en 1,7 ml de dioxano. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,2 mg, 10,0 μmol) y 0,3 ml de carbonato sódico (300 μl, 0,300 mmol). Se burbujeó en argón durante 2 min mientras se sometía a sonicación. Se calentó a 100 °C durante 2 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 34,0 mg (61 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar

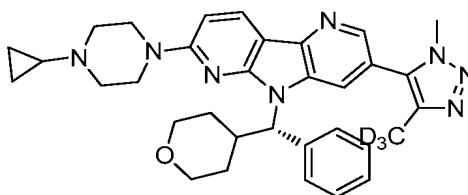
45

50

la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,81 min, M+H = 545. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 3,15 min, M+H = 545. RMN H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 2H), 8,51 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J=7,2 Hz, 1H), 5,93 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (dd, J=7,5, 3,5 Hz, 2H), 3,76 (d, J=10,6 Hz, 2H), 3,26 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56 (d, J=10,6 Hz, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,36 - 1,24 (m, 1H), 1,24 - 1,14 (m, 3H), 1,14 - 0,95 (m, 3H).

### Ejemplo 151

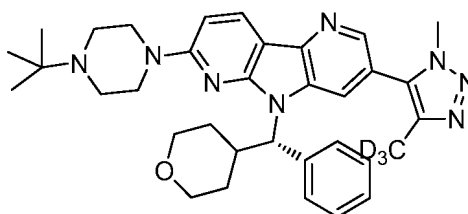
- 15 **11-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



- 20 Se disolvió 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (30 mg, 0,063 mmol) en 1,5 ml de DMSO. Se añadió 1-ciclopropilpiperazina, 2 HCl (125 mg, 0,630 mmol) y TEA (264 µl, 1,89 mmol). Se tapó el vial y se calentó durante una noche a 100 °C. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 60-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 16,7 mg (46 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,00 min, M+H = 566. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 3,47 min, M+H = 566. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,26 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,80 (s a, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,25 (s a, 1H), 2,74 (d, J=2,9 Hz, 4H), 1,72 (s a, 1H), 1,46 (s a, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,25 (s a, 2H).

### 40 Ejemplo 152

- 11-(4-terc-butilpiperazin-1-il)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

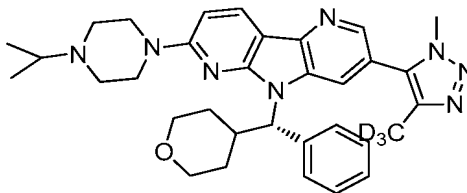


- 45 Se disolvió 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (30 mg, 0,063 mmol) en 1 ml de DMSO. Se añadió 1-(terc-butil)piperazina (90 mg, 0,630 mmol) y 1-(terc-butil)piperazina (90 mg, 0,630 mmol). Se tapó el vial y se calentó durante 2 h a 100 °C. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se

combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 17,9 mg (46 %) y su pureza estimada por análisis LC/MS fue del 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,74 min, M+H = 582. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,76 min, M+H = 582. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 8,44 - 8,34 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,76 (s a, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,78 (d, J=11,4 Hz, 3H), 3,63 (s a, 1H), 3,51 (s a, 2H), 3,47 - 3,35 (m, 3H), 3,35 - 3,19 (m, 3H), 2,56 (t, J=5,5 Hz, 1H), 1,49 (s a, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,32 - 1,17 (m, 2H).

### 15 Ejemplo 153

**5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



20

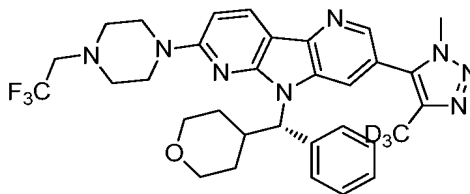
Se disolvió 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (30 mg, 0,063 mmol) en 1 ml de DMSO. Se añadió 1-isopropilpiperazina (81 mg, 0,630 mmol). Se tapó el vial y se calentó a 100 °C durante 4 1/2 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 10-50 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 42,2 mg (82 %) y su pureza estimada por análisis LC/MS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,71 min, M+H = 568. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,75 min, M+H = 568. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 8,45 - 8,35 (m, 2H), 7,76 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,76 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,67 (s a, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 3H), 3,33 - 3,19 (m, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,35 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,30 - 1,16 (m, 2H).

35

40

### Ejemplo 154

**45 5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



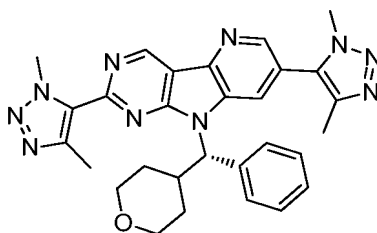
50

Se disolvió 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (30 mg, 0,063 mmol) en 2 ml de DMSO. Se añadió 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina, 2 HCl (152 mg, 0,630 mmol). Se cerró el vial y se calentó a 100 °C durante una noche. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua

con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 15,2 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,10 min, M+H = 608. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,98 min, M+H = 608. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 - 8,41 (m, 2H), 8,31 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (s a, 1H), 3,79 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,44 - 3,22 (m, 4H), 2,85 (s a, 4H), 2,56 (t, J=5,5 Hz, 1H), 1,46 (s a, 1H), 1,38 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,24 (s a, 2H).

## 20 Ejemplo 155 (no de acuerdo con la invención)

### 5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



25

#### Etapas 1: 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2-cloropirimidina

En un matraz de paredes gruesas de 250 ml se añadió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1 g, 6,32 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1,780 g, 6,32 mmol) en 90 ml de THF. Se añadió fosfato tripotásico (2,68 g, 12,6 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,103 g, 0,126 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla mientras se sometía a sonicación durante 1 min. El matraz se tapó y se calentó en un baño de aceite a 65 °C durante una noche. Se concentró para proporcionar un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó sobre una columna de 120 g de ISCO, eluyendo con EtOAc al 20 %/hexanos a EtOAc al 50 %/hexanos sobre 20 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el compuesto del título se concentraron para proporcionar 0,72 g (36 % de rendimiento) de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,58 (d, J=2,0 Hz, 1H).

35

#### Etapas 2: 7-bromo-2-cloro-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se suspendió 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2-cloropirimidina (0,76 g, 2,41 mmol) y DPPE (1,440 g, 3,61 mmol) en 15 ml de 1,2-diclorobenceno. Se colocó el vial en un baño de aceite a 160 °C y se calentó durante 30 min después de completar la disolución de los reactivos. El vial se enfrió y los volátiles se eliminaron en un rotavapor unido a una bomba de vacío. El material en bruto se purificó sobre una columna de 80 g de ISCO, eluyendo con EtOAc al 5 %/hexanos a EtOAc al 90 %/hexanos sobre 25 volúmenes de columna. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto del título para proporcionar 0,41 g (58 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (s a, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,28 (d, J=1,7 Hz, 1H).

45

#### Etapas 3: (S)-7-bromo-2-cloro-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se disolvió (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,556 g, 2,89 mmol) y 7-bromo-2-cloro-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,41 g, 1,45 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno. Se añadió trifetilfosfina (0,759 g, 2,89 mmol) y el vial se enfrió en un baño de hielo. Se añadió DIAD (0,562 ml, 2,89 mmol), se tapó el vial y se dejó que el baño se derritiera y se agitó durante una noche. Se purificó sobre una columna de 40 g de ISCO, eluyendo con EtOAc al 10 %/hexanos a EtOAc al 50 %/hexanos sobre 600 ml. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto del título para proporcionar 1,2 g de un aceite de color amarillo. El material se purificó adicionalmente sobre una columna de 40 g de ISCO, eluyendo con EtOAc al 0 %/hexanos a EtOAc al 20 %/hexanos sobre 20 volúmenes de columna. La concentración del pico principal proporcionó 0,67 g del compuesto del título que aún contenía impurezas según se determinó por RMN <sup>1</sup>H. El material se usó directamente en las reacciones

55

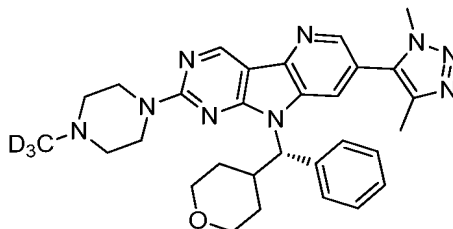
siguientes. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,39 (s, 1H), 8,69 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 14H), 6,34 (s a, 3H), 4,05 (dd, J=11,2, 4,9 Hz, 3H), 3,92 (d, J=11,5 Hz, 4H), 3,50 - 3,38 (m, 4H), 3,38 - 3,23 (m, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 4H), 1,23 - 1,10 (m, 5H), 0,95 - 0,85 (m, 2H)

5 **Etapa 4: 5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

Se disolvió (S)-7-bromo-2-cloro-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (325 mg, 0,710 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (274 mg, 0,710 mmol) en 4 ml de DMF. Se añadió yoduro de cobre (27,0 mg, 0,142 mmol), Et<sub>3</sub>N (148 µl, 1,07 mmol) y tetraquis (82 mg, 0,071 mmol). Se burbujeó en argón durante 30 segundos mientras se sometía a sonicación. El vial se tapó y se colocó en un baño de aceite a 100 °C y se calentó durante 3 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 50-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 2,3 mg (0,5 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 86 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,73 min, M+H = 535. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 3,32 min, M+H = 535. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 7,79 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 5,98 (s a, 1H), 4,54 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,76 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,27 (t, J=11,0 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,58 (s a, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), 1,22 - 1,07 (m, 1H).

30 **Ejemplo 156 (no de acuerdo con la invención)**

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazin-1-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



35

**Etapa 1: 5-bromo-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazin-1-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

40 Se disolvió (S)-7-bromo-2-cloro-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 mg, 0,066 mmol) en 1 ml de DMSO. Se añadió 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazina 2 HCl (57,7 mg, 0,328 mmol). El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se aisló para proporcionar 37 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo rojizo. La LC/MS y la RMN <sup>1</sup>H fueron consistentes con el producto impuro. El material se usó directamente en la reacción siguiente. LC/MS: TR = 0,93, M+H = 524, pureza = 69 %. (Columna: Waters Acquity SDS; Fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; Temperatura 50 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 2,2 min; Caudal 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm).

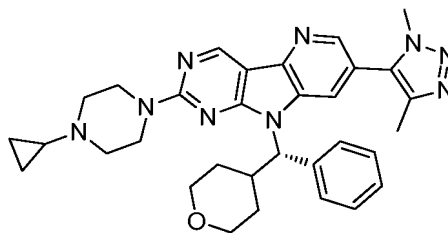
50 **Etapa 2: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazin-1-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

55 Se disolvió 5-bromo-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazin-1-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (54,5 mg, 0,141 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadió yoduro de cobre (I) (2,69 mg, 0,014 mmol), Et<sub>3</sub>N (30 µl, 0,212 mmol) y tetraquis (8,15 mg, 7,05 µmol). Se burbujeó en argón durante 30 segundos mientras se sometía a sonicación. El vial se tapó y se colocó en un baño de aceite a 100 °C y se calentó durante una noche. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con ácido

trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 30-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 1,5 mg (3,8 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 96 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,52 min, M+H = 541. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,60 min, M+H = 541. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,64 (s a, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 8H), 3,87 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,59 (s a, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s a, 1H), 1,37 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,30 - 1,19 (m, 5H)

## 20 Ejemplo 157 (no de acuerdo con la invención)

### 11-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



25

#### Etapa 1: (S)-7-bromo-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina

30 Se disolvió (S)-7-bromo-2-cloro-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (34 mg, 0,074 mmol) en 1 ml de DMSO. Se añadió 1-ciclopropilpiperazina, 2 HCl (73,9 mg, 0,371 mmol). El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se aisló para proporcionar 37 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo rojizo. La LC/MS, usando el método A, indicó que había impurezas presentes; TR = 1,0 min, M+H = 547. El material se usó directamente en la siguiente reacción.

35

#### Etapa 2: 11-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

40 Se disolvió (S)-7-bromo-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-9-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (37 mg, 0,068 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (52,2 mg, 0,135 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadió yoduro de cobre (I) (2,6 mg, 0,014 mmol), Et<sub>3</sub>N (28 µl, 0,203 mmol) y tetraquis (7,8 mg, 6,76 µmol). Se burbujeó en argón durante 30 segundos mientras se sometía a sonicación. El vial se tapó y se colocó en un baño de aceite a 100 °C y se calentó durante una noche. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 1,9 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,96 min, M+H = 564. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,96 min, M+H = 564. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,25 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,63 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s a, 4H), 3,88 (d, J=12,1 Hz, 1H),

55

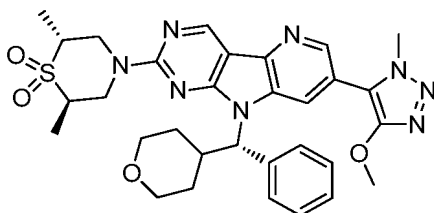


3,81 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,59 (s a, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,71 (s a, 1H), 1,43 (s a, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,28 (s a, 2H).

#### Ejemplo 158 (no de acuerdo con la invención)

5

**(2R,6R)-4-[5-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2,6-dimetil-1 $\lambda$ <sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**



10

**Etapas 1:** 1,1-dióxido de (2R,6R)-4-(7-bromo-9-((S)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetiltiomorfolina

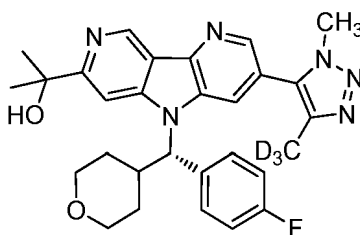
Se disolvió (S)-7-bromo-2-cloro-9-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (34 mg, 0,074 mmol) en 1 ml de DMSO. Se añadió 1,1-dióxido de (2R,6R)-2,6-dimetiltiomorfolina, HCl (44,2 mg, 0,221 mmol). El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se aisló para proporcionar 40 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo rojizo. La LC/MS indicó que había impurezas presentes; TR = 1,29 min, M+H = 584, M+3H = 586 (Columna: Waters Acquity SDS; Fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; Temperatura 50 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 2,2 min; Caudal 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm). El material se usó directamente en la siguiente reacción.

**Etapas 2:** (2R,6R)-4-[5-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10,12-tetraazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2,6-dimetil-1 $\lambda$ <sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona

En un vial de paredes gruesas de 20 ml que contenía 1,1-dióxido de (2R,6R)-4-(7-bromo-9-((S)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-9H-pirido[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetiltiomorfolina (8 mg, 0,014 mmol) se añadió 4-metoxi-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (5,1 mg, 0,027 mmol). Se añadió 1,5 ml de DMF, acetato de tetrametilamonio (7,3 mg, 0,055 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,961 mg, 1,37  $\mu$ mol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 min mientras se sometía a sonicación. El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 15 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 0,9 mg (11 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,97 min, M+H = 617. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,68 min, M+H = 617. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,18 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 7,74 (d,  $J=7,3$  Hz, 3H), 7,34 (t,  $J=7,5$  Hz, 2H), 7,27 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,13 (d,  $J=13,2$  Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 5H), 3,24 (s a, 1H), 1,42 (s a, 3H), 1,33 (s a, 8H), 1,23 (s a, 3H).

#### Ejemplo 159

**2-{8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol**



### Etapas 1: 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol

- 5 Se añadió una solución de ascorbato sódico (344 mg, 1,74 mmol) en agua (2170 µl) a una solución en agitación de trimetil(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>-prop-1-in-1-il)silano (preparada de acuerdo con la sol. int. PCT n.º 2007112352, del 04 de octubre de 2007, 200 mg, 1,74 mmol) y (azidometil)trimetilsilano (294 mg, 1,91 mmol) en f-BuOH (4340 µl) a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió gota a gota sulfato de cobre (II) pentahidrato (87,0 mg, 0,347 mmol) en agua (2170 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirse con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml).  
 10 Las 2 capas se separaron y la capa acuosa se lavó con más acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-60 %). Se aisló 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (125 mg, 0,725 mmol, 42 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 0,15 (s, 9H); LC/MS (M+H) = 173,2; TR de LC/MS = 1,20 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

### Etapas 2: 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

- 20 Se añadió TBAF (60,9 ml, 60,9 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (preparado en la ruta para 3-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 8,75 g, 50,8 mmol) y agua (1,83 ml, 102 mmol) en THF (203 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de retirarla del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se eliminaron de la capa acuosa a presión reducida. El aceite resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en acetato de etilo (0-20 %). Se aisló 1-metil-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-1,2,3-triazol (4,67 g, 46,6 mmol, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 3,98 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 101,2; TR de LC/MS = 0,57 min (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Etapas 3: 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol

- 35 Se añadió gota a gota n-BuLi (9,59 ml, 24,0 mmol) en hexanos a una solución en agitación de 1-metil-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-1,2,3-triazol (2,00 g, 20,0 mmol) en THF (49,9 ml) a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> (g). Tras la adición se formó un precipitado de color blanco. La reacción se agitó a esa temperatura durante 30 min antes de añadir cloruro de tributilestano (5,96 ml, 22,0 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 10 min más antes de eliminar el baño de refrigeración y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se diluyó con LiCl acuoso al 10 % (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-50 %). Se aisló 1-metil-5-(tributilestannil)-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-1,2,3-triazol (6,02 g, 15,5 mmol, 77 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,97 (s, 3H), 1,62-1,39 (m, 6H), 1,35-1,25 (m, 6H), 1,24-1,10 (m, 6H), 0,91-0,83 (m, 9H).

### Etapas 4: 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

- 50 Una solución de 3-bromo-7-cloro-5H-pirroló[3,2-b:4,5-c']dipiridina (110 mg, 0,389 mmol), 1-metil-5-(tributilestannil)-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-1,2,3-triazol (167 mg, 0,428 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (45,0 mg, 0,039 mmol), yoduro de cobre (I) (14,8 mg, 0,078 mmol) y trietilamina (65 µl, 0,334 mmol) en DMF (3,89 ml) se desgasificó usando N<sub>2</sub> (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en acetato de etilo (0-20 %). Se aisló 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (68,4 mg, 0,227 mmol, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,27 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,66 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J=1,8 Hz, 1H),

7,69 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 302,15; TR de LC/MS = 1,048 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

##### 5 Etapa 5: Metanosulfonato de (R)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metilo

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (78 µl, 0,999 mmol) gota a gota a una solución en agitación de (R)-(4-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (140,0 mg, 0,666 mmol) y Et<sub>3</sub>N (186 µl, 1,33 mmol) en DCM (6,7 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> (g). La reacción se agitó durante 15 min antes de retirar el recipiente de reacción del baño de refrigeración y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 7 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto se usó sin más purificación.

##### 15 Etapa 6: 11-cloro-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (65,0 mg, 0,215 mmol), metanosulfonato de (R)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil (186,0 mg, 0,646 mmol) y carbonato de cesio (281 mg, 0,862 mmol) se agitaron en DMF (1,1 ml) a 60 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> (g) durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en acetato de etilo (0-20 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 11-cloro-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (13,5 mg, 0,027 mmol, 13 % de rendimiento). LC/MS (M+H) = 494,25; TR de LC/MS = 1,492 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

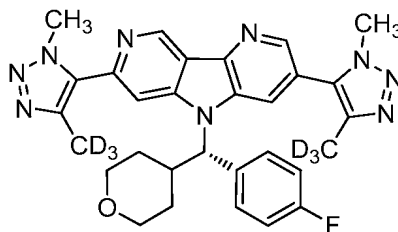
##### 30 Etapa 7: 1-{8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il}etan-1-ona

11-cloro-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (13,5 mg, 0,027 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,2 mg, 2,70 µmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (11 µl, 0,033 mmol) se desgasificaron en dioxano (273 µl) con N<sub>2</sub> (g) durante 3 min. El recipiente de reacción se calentó después a 80 °C durante 16 h. Se añadió gota a gota HCl acuoso concentrado (1 ml) a la mezcla de reacción y esta se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (7 ml) y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (TFA/MeOH/agua). Se asumió un rendimiento de producto del 100 %.

##### 45 Etapa 8: 2-{8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol

Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 259 µl, 0,778 mmol) a una solución en agitación de 1-{8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il}etan-1-ona (13,0 mg, 0,026 mmol) en THF (259 µl) en atmósfera de N<sub>2</sub> (g) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h. Después se inactivó la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) mientras se agitaba a -20 °C. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 2-{8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol (3,2 mg, 6,1 µmol, 23 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,34 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,27 (s a, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,19 (t, J=8,8 Hz, 2H), 5,84 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,76 - 3,72 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,60 - 1,51 (m, 7H), 1,31 (d, J=8,8 Hz, 1H), 0,99 (d, J=13,2 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 518,30; TR de LC/MS = 1,128 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

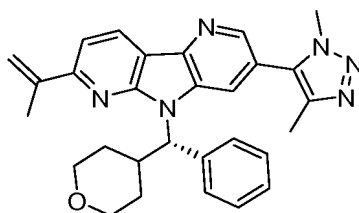
## Ejemplo 160

5 **8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5,11-bis[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**10 **Etapa 1: 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

3-bromo-7-cloro-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (67,0 mg, 0,237 mmol), metanosulfonato de (R)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metilo (171,0 mg, 0,593 mmol), preparado en la ruta para 2-{8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol y carbonato de cesio (309,0 mg, 0,949 mmol) se agitaron en DMF (1,2 ml) a 60 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> (g) durante 16 h. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (113,0 mg, 0,237 mmol, 100 % de rendimiento). LC/MS (M+H) = 474,05; TR de LC/MS = 1,861 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 MM 3 u; Fase móvil A: 10:90 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

25 **Etapa 2: 8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5,11-bis[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

Una solución de 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (110,0 mg, 0,232 mmol), 1-metil-5-(tributylestannil)-4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-1,2,3-triazol (99,0 mg, 0,255 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (26,8 mg, 0,023 mmol), yoduro de cobre (I) (8,8 mg, 0,046 mmol) y trietilamina (39 µl, 0,278 mmol) en DMF (2,3 ml) se desgasificó usando N<sub>2</sub> (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5,11-bis[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (3,3 mg, 5,7 µmol, 3 %) se aisló. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,80 - 8,54 (m, 2H), 8,33 (s a, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 5,98 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,06 (s a, 3H), 3,90 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,74 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,38 (d, J=4,4 Hz, 1H), 3,25 (t, J=11,7 Hz, 1H), 1,68 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 1H), 1,01 (d, J=12,5 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 558,30; TR de LC/MS = 1,260 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

45 **Ejemplo 161**50 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-(prop-1-en-2-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**50 **Etapa 1: 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina**

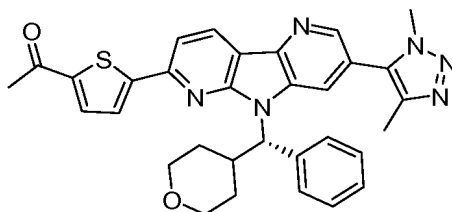
A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (0,223 mmol, 102 mg), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (0,223 mmol, 21,7 mg), Me<sub>4</sub>NOAc (0,223 mmol, 29,7 mg) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,016 mmol, 11,0 mg), seguido de la adición de 4 ml de NMP. Se substituyó el aire por argón.  
 5 El recipiente de reacción cerrado herméticamente se calentó a 100 °C con agitación durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se sometió a purificación sobre la columna de gel de sílice de 24 g de ISCO, eluyendo con EtOAc al 50-100 %/hexanos, después MeOH al 0-10 %/EtOAc para obtener el compuesto del título, 139 mg con un  
 10 60 % de pureza. Se ejecutó una segunda ISCO usando una columna de gel de sílice de 24 g eluyendo con (NH<sub>3</sub> 2 M al 10 % en EtOAc) al 0-100 %/DCM para obtener el compuesto del título (aceite espeso, 58 mg. LC/MS (M+H) = 473,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Etapa 2: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-(prop-1-en-2-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

Se pesó (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (0,059 mmol, 28 mg) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, seguido de la adición de 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,074 mmol, 12,44 mg), después K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,148 mmol, 20,4 mg). A esto se le añadieron 4 ml de THF y 2 ml de agua, seguido de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,37 μmol, 2,7 mg). Se reemplazó el aire por N<sub>2</sub> y la mezcla resultante calentó a 85 °C con agitación durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener una mezcla en bruto. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 0,5 mg su pureza estimada por análisis LC/MS fue del 100 %.  
 20 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,12 min, LC/MS (M+H) = 479,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 3,11 min, LC/MS (M+H) = 479,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,59 (d, J=7,3 Hz, 3H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,85 (s a, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,92 - 3,88 (m, 1H), 3,77 (d, J=11,7 Hz, 2H), 3,25 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (s a, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,28 (d, J=9,5 Hz, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 2H). LC/MS (M+H) = 479,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 162

**1-{5-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]tiofen-2-il]etan-1-ona**



50 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción de acoplamiento de Suzuki descrita en la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-(prop-1-en-2-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno,

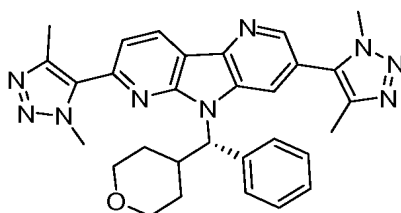
55 se convirtió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y ácido (5-acetiltiofen-2-il)borónico en el compuesto del título con un rendimiento del 23 %.

La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de

B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,92 min, LCMS (M+H) = 563,4. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,92 min, LCMS (M+H) = 563,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,70 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,13 - 8,08 (m, 2H), 8,06 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,31 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 5,83 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 3H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,78 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,40 (s a, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,56 - 1,39 (m, 2H), 1,37 - 1,19 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 563,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 163

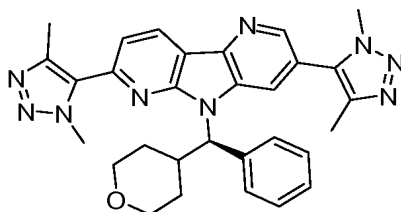
5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



(S)-3-bromo-7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (300 mg, 0,657 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (77 mg, 0,788 mmol), Me<sub>4</sub>NOAc (87 mg, 0,657 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (32,3 mg, 0,046 mmol) se pesaron en un vial y se añadieron 12 ml de NMP y se reemplazó el aire con argón. El vial de reacción cerrado herméticamente se calentó a 100 °C con agitación durante una noche. A la mañana siguiente, la LC/MS mostró el producto monoalquilado como el producto principal y una cantidad significativa del producto dialquilado. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener una mezcla en bruto. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue del 99 %. Se usó una inyección de LC/MS analítica para determinar la pureza final. **Condiciones:** Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,51 min, LC/MS (M+H) = 534,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,82 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 3H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,38 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,74 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,24 (t, *J*=11,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (s a, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,35 - 1,21 (m, 1H), 1,14 (d, *J*=12,5 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 534,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 164

5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

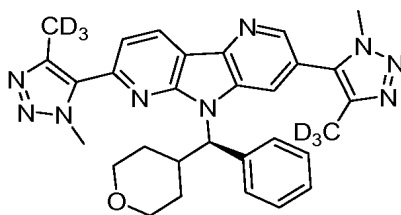


(R)-3-bromo-7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (30,0 mg, 0,066 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (25,5 mg, 0,263 mmol), Me<sub>4</sub>NOAc (21,8 mg, 0,164 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>.DCM (3,8 mg, 4,60 µmol) se pesaron en un vial de centelleo de 20 ml y se añadieron 3 ml de DMF y se reemplazó el aire por nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con agitación. Después de 1 h, esta se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones

siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 4,2 mg su pureza estimada por análisis LC/MS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,52 min, LC/MS (M+H) = 534,5, LC/MS (M+H) = 534,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,50 min, LC/MS (M+H) = 534,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,74 (t, J=7,2 Hz, 3H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,07 (s a, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,43 (t, J=11,2 Hz, 1H), 3,24 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (s a, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,29 (d, J=8,4 Hz, 1H), 1,15 (s a, 1H); LC/MS (M+H) = 534,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## 20 Ejemplo 165

### 5,11-bis[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

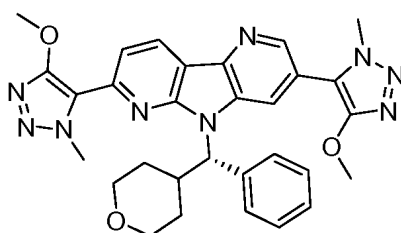


25

Si siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se fabricó el compuesto del título a partir de (R)-3-bromo-7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol con un 39 % de rendimiento. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,51 min, LC/MS (M+H) = 540,5. Inyección 2: condiciones: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,51 min, LC/MS (M+H) = 540,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,74 (t, J=7,7 Hz, 3H), 7,32 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 3,24 (t, J=11,2 Hz, 1H), 1,62 (s a, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 1H), 1,15 (s a, 1H); LC/MS (M+H) = 540,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## 45 Ejemplo 166

### 5,11-bis(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



50

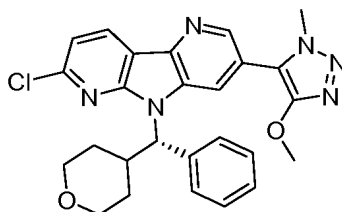
Si siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-

[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se convirtió 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 4-metoxi-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol en el compuesto del título con un 29 % de rendimiento. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 60-100 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,74 min, LC/MS (M+H) = 566,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,78 min, LC/MS (M+H) = 566,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 7,90 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,07 (s a, 1H), 4,59 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,73 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,41 (s a, 4H), 3,25 (t, *J*=10,8 Hz, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,29 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 1,12 (s a, 1H); LC/MS (M+H) = 566,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 167

25

#### 11-cloro-5-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



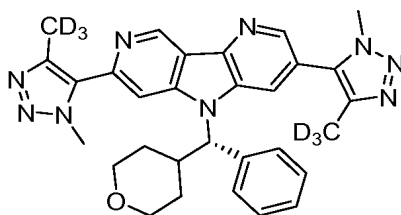
30

Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se convirtió 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 4-metoxi-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol en el compuesto del título con un 54 % de rendimiento. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 50-100 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue del 89 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,52 min, LC/MS (M+H) = 489,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 3,02 min, LC/MS (M+H) = 489,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 - 8,64 (m, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,76 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 7,41 - 7,21 (m, 4H), 5,87 (s a, 1H), 4,10 (d, *J*=2,9 Hz, 3H), 4,03 (d, *J*=3,3 Hz, 3H), 3,89 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,56 (s a, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 1,56 (s a, 1H), 1,51 (s a, 1H), 1,42 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 1,29 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,08 (d, *J*=13,2 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 489,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 168

#### 5,11-bis[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



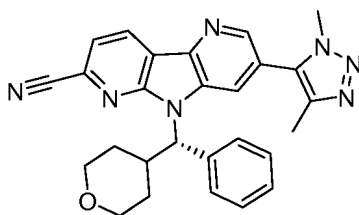


5 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se convirtió 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol en el compuesto del título con un 3 % de rendimiento. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que  
10 contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante  
15 evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 0,8 mg su pureza estimada por análisis LC/MS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,44 min, LC/MS (M+H) = 540,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,75 min, LC/MS (M+H) = 540,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 7,73 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 5,97 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,26 (t, J=11,9 Hz, 1H), 1,71 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H), 1,01 (d, J=11,4 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 540,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

30

**Ejemplo 169****5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-carbonitrilo**

35



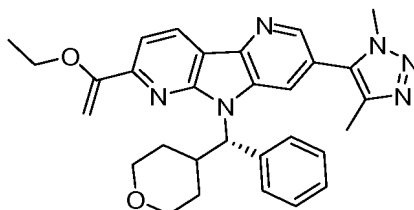
A un vial para microondas se le añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (20,0 mg, 0,042 mmol), dicianocinc (14,9 mg, 0,127 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9,8 mg, 8,46 µmol) y NMP (1,5 ml). Se burbujeó argón a través y se cerró herméticamente en atmósfera de argón. Se sometió a calentamiento en el microondas a 150 °C durante diez min. Se filtró y el producto en bruto (filtrado) se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las  
40 fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,3 mg (52 %) y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,73 min, LC/MS (M+H) = 464,4. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM;

50

Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,66 min, LC/MS (M+H) = 464,4; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,88 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,02 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,95 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,75 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,63 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,55 (s a, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 1H), 1,11 (d, *J*=13,2 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 464,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## 10 Ejemplo 170

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(1-etoxietenil)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



15

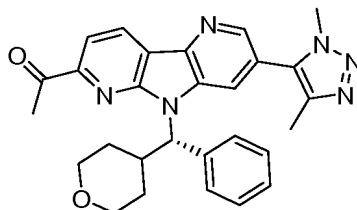
A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (42 mg, 0,089 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (35,3 mg, 0,098 mmol) y 2 ml de dioxano. Esto fue seguido de la adición de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.DCM (7,3 mg, 8,88 μmol) y el aire se reemplazó por argón y el vial se cerró herméticamente en atmósfera de argón. Se calentó a 100 °C con agitación durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 2,5 ml de THF y se filtró con un filtro de jeringa y el filtrado se concentró en un rotavapor hasta un total de 0,5 ml. Este material se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 50-90 % de B durante 5 min, después una parada de 15 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 69 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,20 min, LC/MS (M+H) = 509,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 3,11 min, LC/MS (M+H) = 509,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 2H), 7,82 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,73 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 5,85 (s a, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 5H), 3,90 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=10,6 Hz, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 4H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,34 - 2,29 (m, 3H), 1,54 - 1,37 (m, 5H), 1,33 - 1,24 (m, 1H), 1,24 - 1,17 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 509,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

40

## Ejemplo 171

**1-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona**

45



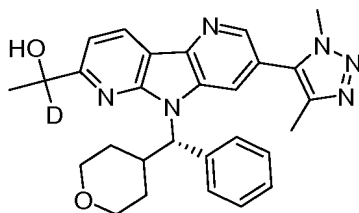
50

A un vial de centelleo de 20 ml cargado con 20 mg de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(1-etoxietenil)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno disuelto en 5 ml de THF se le añadió 0,5 ml de HCl ac. 6 N y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, se inactivó con 5 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (solución al 5 %) y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se

concentró en el rotavapor para obtener una mezcla en bruto. Se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 88 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,85 min, LC/MS (M+H) = 481,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm TR = 3,19 min, LC/MS (M+H) = 481,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,74 - 8,68 (m, 2H), 8,02 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,33 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,25 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,91 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,94 - 3,88 (m, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 2H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 3,29 (t, J=11,2 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,56 - 1,49 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 1,25 - 1,18 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 481,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 172

**1-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il](1-<sup>2</sup>H)etan-1-ol**



(S)-1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-il)etanona (13,0 mg, 0,027 mmol) se disolvió en 5 ml de MeOH y se agitó en un baño de hielo. El NaBD<sub>4</sub> (1,4 mg, 0,032 mmol) se añadió y se agitó durante 10 min. Se eliminó el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. Después de 2 h, se añadió 1 equivalente más del NaBD<sub>4</sub> y se agitó. Después de 3 días, se añadieron 3 equivalentes más del NaBD<sub>4</sub> y se agitó. Después de 3 h, la reacción se interrumpió diluyendo con 10 ml de EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener una mezcla en bruto. La mezcla en bruto se disolvió en 1,5 ml de MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 9,7 mg (72 %) y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,49 min.; LC/MS (M+H) = 484,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,45 min.; LC/MS (M+H) = 484,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66 - 8,45 (m, 3H), 7,84 (s a, 2H), 7,58 (c, J=7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J=5,9 Hz, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 5,88 (s a, 1H), 4,04 (d, J=7,7 Hz, 3H), 2,89 (d, J=8,1 Hz, 2H), 2,74 (d, J=7,7 Hz, 2H), 2,32 (d, J=7,7 Hz, 3H), 1,91 (s a, 2H), 1,57 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,51 (s a, 1H), 1,39 (s a, 1H), 1,25 (d, J=5,1 Hz, 1H), 1,13 (s a, 1H); LC/MS (M+H) = 484,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 173

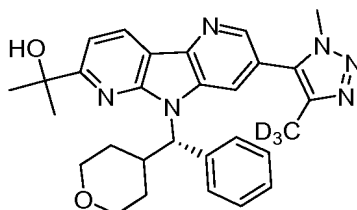
**1-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ol**



B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,96 min, LC/MS (M+H) = 497,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 - 8,54 (m, 3H), 7,85 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,74 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,78 (d, *J*=10,3 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,23 (t, *J*=11,2 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,46 (s, 2H), 1,40 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=12,1 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 497,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 175

10 **2-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol**

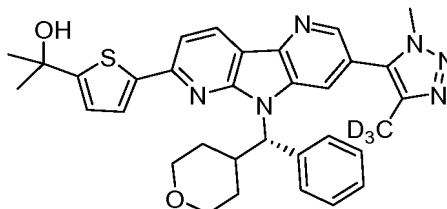


15 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol, el compuesto del título se sintetizó con un rendimiento del 26 % a partir de 1-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona y bromuro de metilmagnesio. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 20,1 mg (26 %) y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

20 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,64 min, LC/MS (M+H) = 500,0. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,97 min, LC/MS (M+H) = 500,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 - 8,53 (m, 3H), 7,86 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,74 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=10,6 Hz, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,23 (t, *J*=11,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 6H), 1,46 (s, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=12,1 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 500,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 176

40 **2-(5-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]tiofen-2-il]etan-1-ona**



45 **Etapa 1: 1-(5-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]tiofen-2-il]etan-1-ona**

Se pesó 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (0,168 mmol, 80 mg) en un vial para microondas, seguido de la adición de ácido (5-acetiltiofen-2-il)borónico (0,252 mmol, 42,9 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,420 mmol, 43,0 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,017 mmol, 19,4 mg), 6 ml de dioxano y 3 ml de agua. El aire se reemplazó con N<sub>2</sub> y la mezcla resultante calentó en el microondas a 140 °C durante 0,25 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se

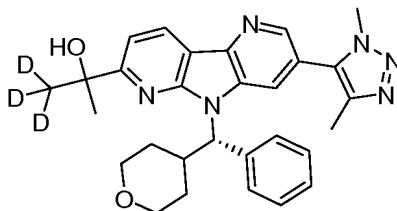
concentró para obtener una mezcla en bruto. Esta se purificó sobre la ISCO con una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con (amoníaco 2 N al 10 % en EtOAc) al 0 - 25 %/EtOAc para obtener 61 mg (52 %) del compuesto del título. LC/MS (M+H) = 566,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Etapas 2:** **2-(5-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il}tiofen-2-il)propan-2-ol.**

10 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,11-il]propan-2-ol, el compuesto del título se sintetizó con un rendimiento del 13 % a partir de 1-(5-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,11-il}tiofen-2-il)etan-1-ona y bromuro de metilmagnesio. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-45 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,91 min, LC/MS (M+H) = 582,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 3,34 min, LC/MS (M+H) = 582,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 - 8,49 (m, 3H), 7,85 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,88 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J=3,7 Hz, 1H), 5,78 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 3,78 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,30 (t, J=10,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 582,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 177

35 **2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il](1,1,1-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)propan-2-ol**



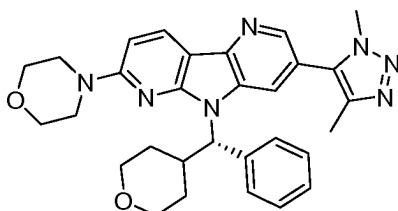
40 Se disolvió (S)-1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-il)etanona (15,0 mg, 0,031 mmol) en 5 ml de THF y se agitó en un baño de hielo. Se añadió metilítio-d<sub>3</sub> (3 M en éter dietílico, 0,624 ml, 0,312 mmol) y se agitó. Se eliminó el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. Después de 20 min, la reacción se interrumpió añadiendo 1 ml de acetona y diluyendo con 15 ml de EtOAc. Se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener una mezcla en bruto. El producto en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 55-95 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 4,3 mg (28 %) y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. ; TR = 1,66 min, LC/MS (M+H) = 500,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. ; TR = 2,65 min, LC/MS (M+H) = 500,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 - 8,54 (m, 3H), 7,85 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,80 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,78 (d,

$J=10,6$  Hz, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 3H), 3,23 (t,  $J=11,0$  Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,46 (s a, 1H), 1,40 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 1,16 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 500,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

5

**Ejemplo 178****5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(morfolin-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

10



Se disolvió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (25,0 mg, 0,053 mmol) en 2 ml de morfolina y se sometió a microondas a 150 °C durante 15 min. Los contenidos del vial de reacción se concentraron en el rotavapor para obtener una mezcla en bruto. La mezcla en bruto se disolvió en 1,5 ml de DMF, se filtró, se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 17,6 mg (64 %) y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,67 min, LC/MS (M+H) = 524,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, ; TR = 2,67 min, LC/MS (M+H) = 524,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,41 (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 2H), 7,77 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,90 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 5,73 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,91 - 3,70 (m, 10H), 3,63 (s a, 1H), 3,39 (d,  $J=4,0$  Hz, 1H), 3,26 (t,  $J=10,8$  Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,48 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 1,28 (s a, 1H), 1,24 (s a, 1H); LC/MS (M+H) = 524,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

15

20

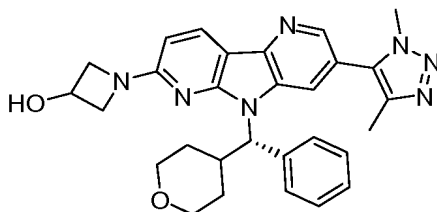
25

30

35

**Ejemplo 179****1-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]azetidín-3-ol**

40



Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(morfolin-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se fabricó el compuesto del título con un rendimiento del 25 % a partir de (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y clorhidrato de azetidín-3-ol. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 10-50 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH

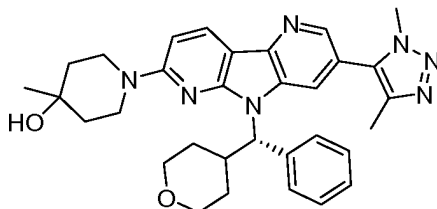
45

50

C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,49 min, LC/MS (M+H) = 510,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,51 min, LC/MS (M+H) = 510,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 - 8,35 (m, 2H), 8,25 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,66 (s a, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (dd, *J*=8,8, 4,0 Hz, 2H), 3,87 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,79 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,36 (t, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,27 (t, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,43 (s a, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 1H), 1,23 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 510,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### 15 Ejemplo 180

**1-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-4-metilpiperidin-4-ol**



20

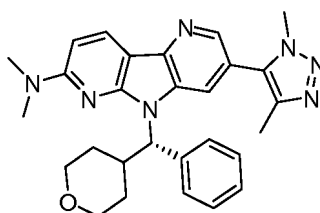
Si siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(morfolin-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se fabrica el compuesto del título con un rendimiento del 75 % a partir de 11-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 4-metilpiperidin-4-ol. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 10-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,62 min, LC/MS (M+H) = 552,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 3,07 min, LC/MS (M+H) = 552,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,46 - 8,38 (m, 2H), 8,25 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,31 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,14 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,80 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 3H), 3,48 (s a, 2H), 3,44 (s a, 3H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,56 (t, *J*=5,5 Hz, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,69 - 1,53 (m, 4H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 1,26 (s a, 2H), 1,21 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 552,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

45

### Ejemplo 181

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-N,N-dimetil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-amina**

50

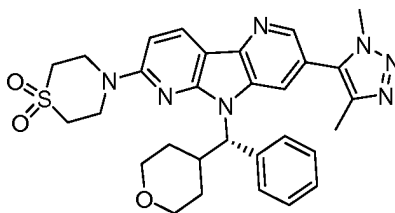




El compuesto del título era un producto secundario obtenido (con un rendimiento del 37 %) durante la síntesis de 1-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]azetidín-3-ol. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 10-50 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,81 min, LC/MS (M+H) = 482,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,83 min, LC/MS (M+H) = 482,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,49 - 8,44 (m, 2H), 8,29 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,78 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,71 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 7H), 3,36 (t, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,44 (s a, 1H), 1,37 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,25 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 482,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 182

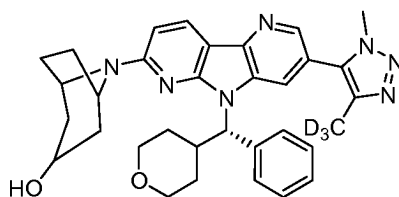
25 **4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolín-1,1-diona**



30 Se disolvió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirroló[2,3-b:4,5-b']dipiridina (40,0 mg, 0,085 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (45,7 mg, 0,338 mmol) y trietilamina (94 µl, 0,677 mmol) en 1,5 ml de DMSO y se sometió a microondas a 175 °C durante 2 h. Los sólidos se filtraron y el producto en bruto (filtrado) se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 15,8 mg (32 %) y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 99 %. Condiciones de inyección: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,74 min, LC/MS (M+H) = 572,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,05 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,73 (s a, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,56 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 3,48 (s a, 4H), 3,41 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,49 (s a, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 572,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 183

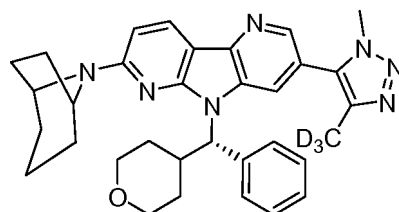
50 **8-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol**



5 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 22 % a partir de 11-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,6 mg y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usó una inyección de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,42 min, LC/MS (M+H) = 567,6. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,22 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,73 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,64 (s a, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,79 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,46 (s a, 1H), 3,35 (t, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,40 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,10 (s a, 2H), 2,06 (s a, 3H), 1,79 (d, *J*=14,3 Hz, 2H), 1,44 (s a, 1H), 1,36 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,24 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 567,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

#### 25 Ejemplo 184

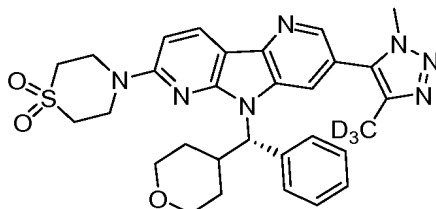
25 **11-{8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il}-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



30 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 14 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y clorhidrato de 8-azabicyclo[3.2.1]octano. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: waters Xbridge c-18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,28 min, LC/MS (M+H) = 551,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 3,21 min, LC/MS (M+H) = 551,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,23 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,30 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,64 (s a, 1H), 4,72 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,79 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,12 (s a, 2H), 1,94 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,86 (s a, 2H), 1,53 (s a, 3H), 1,43 (s a, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 1H), 1,25 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 551,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## Ejemplo 185

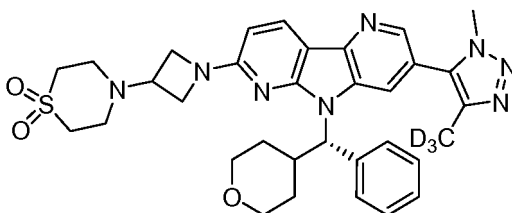
5 **4-{5-[4-<sup>3</sup>H<sub>3</sub>]metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**



10 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 28 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 1,1-dióxido de tiomorfolina. Los sólidos se filtraron y el filtrado en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,45 min, LC/MS (M+H) = 575,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 3,09 min, LC/MS (M+H) = 575,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,42 - 8,34 (m, 2H), 7,74 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,73 (s a, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,56 (s a, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 5H), 1,50 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,28 - 1,20 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 575,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## Ejemplo 186

35 **4-(1-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]azetidín-3-il)-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**

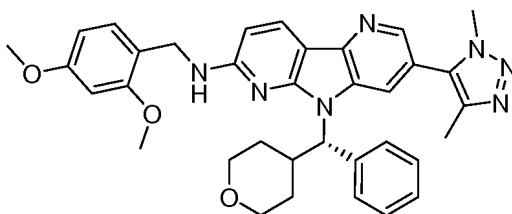


40 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 19 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona. Los sólidos se filtraron y el producto en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron

mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,49 min, LC/MS (M+H) = 630,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 2,44 min, LC/MS (M+H) = 630,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,31 (s a, 2H), 7,24 (s a, 1H), 6,39 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 4,27 (s a, 2H), 4,00 (s a, 5H), 3,89 (s a, 4H), 3,78 (s a, 1H), 3,67 (s a, 2H), 3,27 (s a, 2H), 3,18 (s a, 5H), 2,93 (s a, 5H), 1,46 (s a, 1H), 1,35 (s a, 3H), 0,82 (s a, 1H); LC/MS (M+H) = 630,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 187

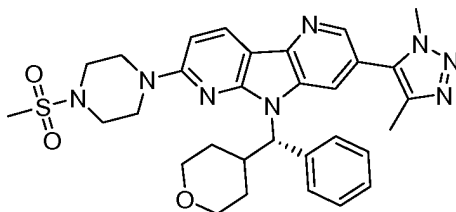
**N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-amina**



Se pesó (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (120 mg, 0,254 mmol), (2,4-dimetoxifenil)-metanamina (424 mg, 2,54 mmol) y trietilamina (0,4 ml) en un vial y se sometió a microondas a 175 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice de 24 g y se sometió a purificación en la ISCO. Se eluyó primero 4 min solo con DCM, seguido después por (NH<sub>3</sub> 2 M al 10 %/MeOH) al 0-5 %/EtOAc para obtener un rendimiento del 96 % del compuesto del título. La pureza final se determinó mediante LC/MS: Condiciones de inyección: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,98 min, LC/MS (M+H) = 604,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,12 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,80 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 4H), 6,67 - 6,59 (m, 2H), 6,52 (dd, *J*=8,4, 1,8 Hz, 1H), 5,54 (s a, 1H), 4,73 - 4,52 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 - 3,78 (m, 4H), 3,67 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,53 - 3,38 (m, 5H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 3,04 (t, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,40 - 1,20 (m, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 604,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 188

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

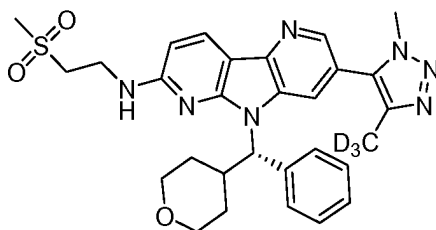


Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1<sup>λ</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 21 % a partir de 1-(metilsulfonil)piperazina. Se filtró y el producto en bruto (filtrado) se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante

evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,57 min, LC/MS (M+H) = 601,6. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,47 min, LC/MS (M+H) = 601,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 7,76 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,31 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,73 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 - 3,90 (m, 4H), 3,88 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 4H), 3,28 (t, *J*=12,1 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,48 (s a, 1H), 1,39 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 1,28 (s a, 1H), 1,24 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 601,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 189

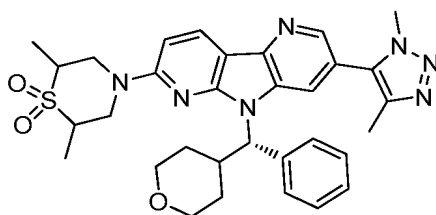
**N-(2-metanosulfoniletil)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-amina**



Un vial apto para microondas se cargó con 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-amina (18,0 mg, 0,038 mmol), Xantphos (1,3 mg, 2,27 µmol), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,6 mg, 0,076 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,4 mg, 1,9 µmol) y dioxano (2 ml). El aire se reemplazó con argón. Este se sometió a microondas durante 0,25 h a 140 °C. Se filtró y el material en bruto (filtrado) se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 1,3 mg y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,39 min, LC/MS (M+H) = 563,6. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,26 min, LC/MS (M+H) = 563,6. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,15 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,31 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,23 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,57 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,86 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,57 (t, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,47 (s a, 1H), 1,38 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 563,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 190

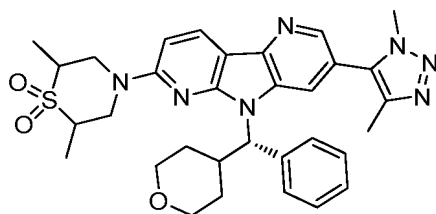
**4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2,6-dimetil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, Diastereómero A**



5 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título (uno de dos diastereómeros) con un rendimiento del 2,5 % a partir 11-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y clorhidrato de 1,1-dióxido de 2,6-dimetiltiomorfolina. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían la mezcla de diastereómeros se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían la mezcla de diastereómeros se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente a través de separación quiral. Columna: ChiralPak AD-H, 21 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: EtOH al 20%/CO<sub>2</sub> al 80 %; Presión: 150 bar, Temperatura: 35 °C; Caudal: 40 ml/min; UV: 365 nm; Inyección: 0,35 ml; Recolección de fracciones: Pico 1: 8,80' - 11,25', Pico 2: 13,50' - 16,00'. El rendimiento de los productos fue del 2,5 % para un diastereómero (el compuesto del título) y del 9,5 % para el otro diastereómero. No se determinó la estereoquímica absoluta. La pureza fue del 100 % para ambos diastereómeros. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,62 min, LC/MS (M+H) = 600,8. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,56 min, LC/MS (M+H) = 600,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 2H), 7,74 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (dd, J=8,6, 4,6 Hz, 1H), 5,76 (s a, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 2H), 4,03 - 3,96 (m, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,76 (s a, 1H), 3,56 (s a, 1H), 3,25 (s a, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 3H), 1,53 (s a, 1H), 1,41 (d, J=9,5 Hz, 1H), 1,31 (t, J=6,2 Hz, 6H), 1,23 (s a, 1H), 1,17 (s a, 1H); LC/MS (M+H) = 600,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 191

#### 4-[5-(dimetil-1H-2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2,6-dimetil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona Diastereómero B



45 El compuesto del título era el diastereómero obtenido con un rendimiento del 9,5 % junto con la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2,6-dimetil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, diastereómero A. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,62 min, LC/MS (M+H) = 600,8. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,57 min, LC/MS (M+H) = 600,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

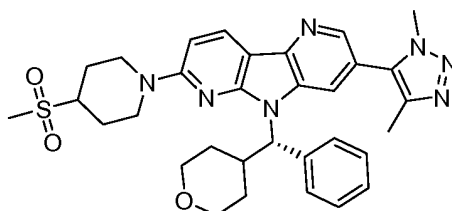
$\delta$  8,44 (s, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 2H), 7,75 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,31 (t,  $J=7,5$  Hz, 2H), 7,24 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 5,73 (s a, 1H), 4,90 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,82 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 3,79 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 4H), 3,23 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,49 (s a, 1H), 1,42 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 1,39 - 1,33 (m, 6H), 1,25 (s a, 2H).

5

**Ejemplo 192**

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(4-metanosulfonilpiperidin-1-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

10



Seguendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(morfolin-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se fabricó el compuesto del título con un rendimiento del 39 % a partir de 11-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 4-(metilsulfonil)piperidina. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,48 min, LC/MS (M+H) = 600,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección, TR = 2,38 min, LC/MS (M+H) = 600,6. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,29 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,96 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,69 (s a, 1H), 4,74 (s a, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 3,78 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,26 (t,  $J=10,6$  Hz, 1H), 3,18 (t,  $J=12,3$  Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (d,  $J=12,1$  Hz, 2H), 1,69 (d,  $J=12,8$  Hz, 2H), 1,51 - 1,33 (m, 2H), 1,24 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 600,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

15

20

25

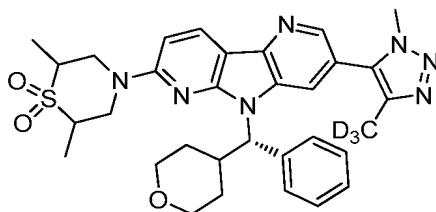
30

35

**Ejemplo 193**

**2,6-dimetil-4-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1 $\lambda^6$ ,4-tiomorfolin-1,1-diona**

40



Seguendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1 $\lambda^6$ ,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 27 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno 1,1-dióxido de 2,6-dimetiltiomorfolina. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 98 %. No se determinó la configuración absoluta de los grupos metilo. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para

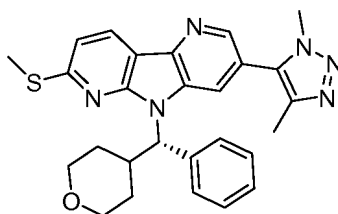
45

50

determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,63 min, LC/MS (M+H) = 603,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,57 min, LC/MS (M+H) = 603,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,31 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,90 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,82 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,79 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 6H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 1,49 (s a, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 6H), 1,25 (s a, 2H). LC/MS (M+H) = 603,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 194

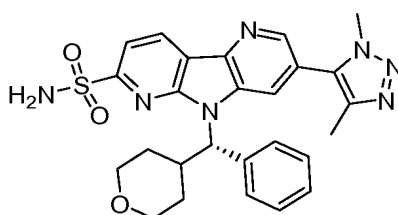
#### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(metilsulfanil)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



A un vial para microondas se le añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (11,0 mg, 0,023 mmol), seguido de metanotiolato de sodio (2,4 mg, 0,035 mmol). A estos se les añadió DMF (1,5 ml) y la mezcla resultante calentó en el microondas a 125 °C durante 10 min. Se inactivó añadiendo una gota de agua y se agitó durante unos pocos a temperatura ambiente. Después se filtró y el filtrado (producto en bruto) se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 42 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,82 min, LC/MS (M+H) = 485,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 3,01 min, LC/MS (M+H) = 485,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 - 8,51 (m, 2H), 8,43 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 5,84 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,72 (s a, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,28 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (s a, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 1,33 - 1,18 (m, 2H). LC/MS (M+H) = 485,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 195

#### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-sulfonamida

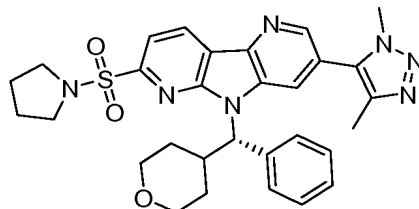




A (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol-2,3-b:4,5-b'dipiridina (25,0 mg, 0,053 mmol) disuelta en 1,5 ml de DMSO se le añadió Na<sub>2</sub>S<sub>9</sub>H<sub>2</sub>O (0,264 mmol). La mezcla resultante se calentó a 170 °C durante 20 min en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con MeOH al 10 %/EtOAc. La capa orgánica combinada se concentró en el rotavapor y se disolvió en 10 ml de MeCN. Los contenidos de un vial separado que contenía 0,6 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %, 20 ml de MeCN y 0,14 ml de cloruro de tionilo se añadieron lentamente, después se agitó durante 4 min a temperatura ambiente. Después se añadió 1 ml de hidróxido de amonio al 28 % y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadieron 2 gotas de piridina y después se eliminó el baño de hielo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 h. La reacción se interrumpió añadiendo 5 ml de HCl 1 M y se neutralizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dil. Se usó EtOAc para extraer los productos y la capa orgánica se concentró en el rotavapor. El residuo se disolvió en 2 ml de dioxano, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 2,5 mg y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,31 min, LC/MS (M+H) = 518,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,30 min, LC/MS (M+H) = 518,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,87 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,74 - 8,64 (m, 2H), 7,96 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,31 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,25 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,98 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,73 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,47 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,39 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,52 (s a, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 1,30 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,12 (d, *J*=11,4 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 518,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 196

5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-(pirrolidin-1-sulfonil)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



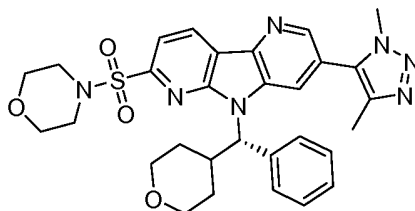
Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno-11-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 13 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y pirrolidina. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,75 min, LC/MS (M+H) = 572,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,59 min, LC/MS (M+H) = 572,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,92 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 2H), 7,96 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,89 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,66 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 4H), 3,39 (s, 1H), 3,21 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,76 (s a, 4H), 1,53 (s a, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=10,6 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 572,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05

%; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 197

5

#### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(morfolin-4-sulfonil)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



10

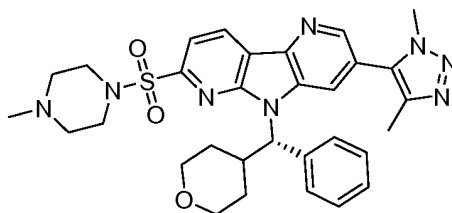
Si siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 8 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y morfolina. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 96 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,61 min, LC/MS (M+H) = 588,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,50 min, LC/MS (M+H) = 588,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,94 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,82 - 8,74 (m, 2H), 7,95 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 5,87 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,77 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 3,71 (t, *J*=4,4 Hz, 5H), 3,42 - 3,19 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,51 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 1,29 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 1,17 (d, *J*=12,5 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 588,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

30

### Ejemplo 198

35

#### 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



40

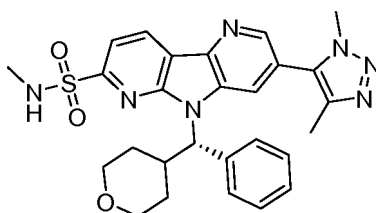
Si siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 7 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y 1-metilpiperazina. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 25 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de

50

- B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,56 min, LC/MS (M+H) = 601,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,51 min, LC/MS (M+H) = 601,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,93 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,81 - 8,73 (m, 2H), 7,94 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 5,86 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,44 - 3,29 (m, 4H), 3,25 (t, *J*=11,2 Hz, 1H), 2,43 (s a, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,49 (s a, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=11,7 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 601,4 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 199

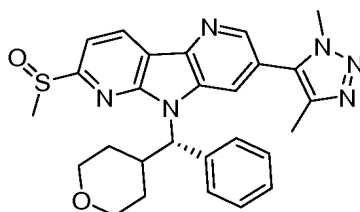
- 15 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N-metil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-sulfonamida**



- 20 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 21 % a partir de 11-cloro-5-[4-(2H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y metanamina. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 93 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,47 min, LC/MS (M+H) = 532,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,29 min, LC/MS (M+H) = 532,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,89 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 5,91 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,33 (s a, 1H), 3,26 (t, *J*=11,2 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,98 (s a, 1H), 1,94 (s a, 1H), 1,51 (s a, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,26 (dd, *J*=19,1, 10,6 Hz, 2H). LC/MS (M+H) = 532,1 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 200

- 45 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-metanosulfinil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

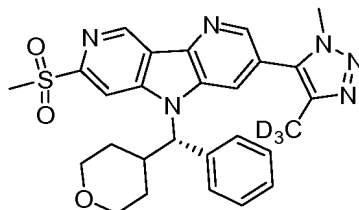


- 50 A un vial para microondas se le añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (43,0 mg, 0,091 mmol), seguido de metanotiolato de sodio (9,6 mg, 0,136 mmol) y DMF (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó en el microondas a 125 °C durante 10 min. Se inactivó

añadiendo una gota de agua y se agitó durante cinco min. a temperatura ambiente. Se diluyó con MeOH al 10 %/EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró y después se añadieron 10 ml de metanol/agua, proporción 1:1 y se agitó a temperatura ambiente. A esta solución en agitación se le añadió FeCl<sub>3</sub> (2,9 mg, 0,018 mmol) seguido de solución acuosa al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (15,5 mg, 0,455 mmol). Después de 4 h, se diluyó con MeOH al 10 %/EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró, se disolvió en 2 ml de MeOH. Este material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,33 min, LC/MS (M+H) = 501,4. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,46 min, LC/MS (M+H) = 501,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,92 (dd, *J*=7,9, 4,6 Hz, 1H), 8,73 - 8,63 (m, 2H), 7,92 (dd, *J*=7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,78 (t, *J*=6,6 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J*=7,3, 3,7 Hz, 2H), 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,91 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,75 (s a, 1H), 3,65 (d, *J*=16,9 Hz, 1H), 3,37 (d, *J*=15,0 Hz, 2H), 3,24 (t, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 2H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 1H). LC/MS (M+H) = 501,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

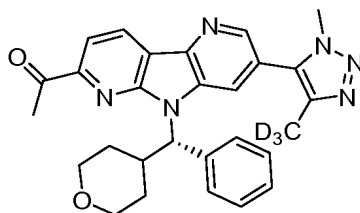
## 25 Ejemplo 201

### 11-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



Se pesó 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (60 mg, 0,126 mmol), metanosulfonato de sodio (15,4 mg, 0,151 mmol), bis((trifluorometil)sulfonil)cobre (6,2 mg, 0,019 mmol) y N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (3,3 mg, 0,038 mmol) en un vial y después se añadieron 3 ml de DMSO y se cerró herméticamente en atmósfera de nitrógeno. El vial de reacción se calentó a 100 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH al 10 %/EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener una mezcla en bruto. Esta se recogió en 2 ml de DMF y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 16 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,38 min, LC/MS (M+H) = 520,0. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,50 min, LC/MS (M+H) = 520,0. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 (s a, 1H), 7,69 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,16 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,73 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,25 (t, *J*=11,6 Hz, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 2H), 1,36 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 0,92 (d, *J*=12,1 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 520,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## Ejemplo 202

**1-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona**

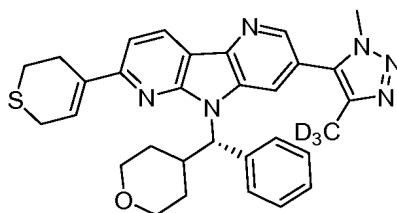
5

Seguendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 1-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 89 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y tributil(1-etoxivinil)estannano. La mezcla en bruto se purificó usando una columna sobre gel de sílice de 24 g de Biotage, eluyendo con EtOAc al 5 - 100 %/hexanos. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,78 min, LC/MS (M+H) = 484,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 3,09 min, LC/MS (M+H) = 484,0. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,79 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,75 - 8,68 (m, 2H), 8,02 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,93 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,35 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,30 (t, *J*=11,2 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,53 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 1H), 1,22 (d, *J*=12,1 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 484,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

25

**Ejemplo 203****11-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

30



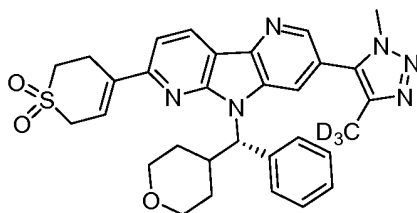
Se pesó 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (200 mg, 0,420 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, seguido de la adición de 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (114 mg, 0,504 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>.DCM (34,4 mg, 0,042 mmol), bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (8,9 mg, 0,013 mmol) y trietilamina (0,585 ml, 4,20 mmol). Se reemplazó el aire con N<sub>2</sub> y la mezcla resultante se calentó a 85 °C con agitación, durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener una mezcla en bruto. Esta se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 40 g de Biotage eluyendo con (NH<sub>3</sub> 2 M al 10 % en MeOH/EtOAc) al 0-10 %/EtOAc para obtener 227 mg (71 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 - 8,48 (m, 3H), 7,78 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,31 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 5,86 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,76 (d, *J*=9,9 Hz, 2H), 3,35 - 3,49 (m, 4H), 3,25 (t, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,99 (d, *J*=5,5 Hz, 3H), 1,50 (s a, 2H), 1,41 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 2H). LC/MS (M+H) = 540,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

45

**Ejemplo 204**

50

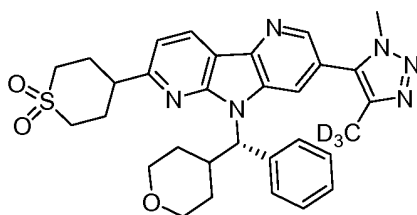
**4-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-3,6-dihidro-2H-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-1,1-diona**



11-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (93 mg, 0,172 mmol), se disolvió DCM (25 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió el ácido 3-clorobenzoperoxico sólido (77 mg, 0,345 mmol) y se agitó. Después de 0,5 h, se eliminó el baño de refrigeración y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se interrumpió añadiendo Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. Se eliminó el DCM del rotavapor y el residuo se diluyó y se agitó con MeOH al 10 %/EtOAc. La capa orgánica se separó y se volvió a disolver en 2 ml de MeOH, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-90 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 59 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,46 min, LC/MS (M+H) = 572,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,34 min, LC/MS (M+H) = 572,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,65 - 8,59 (m, 2H), 8,56 (s a, 1H), 7,75 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,94 (s a, 1H), 5,92 (s a, 1H), 4,10 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,90 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,76 (d, J=11,4 Hz, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,27 (t, J=11,7 Hz, 1H), 1,53 (s a, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 1,34 - 1,23 (m, 1H), 1,18 (d, J=11,4 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 572,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### 30 Ejemplo 205

**4-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>-tian-1,1-diona**



Un matraz de fondo redondo de 200 ml que contenía una solución de 4-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-3,6-dihidro-2H-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-1,1-diona (25 mg, 0,044 mmol) en 20 ml de metanol y Pd/C (0,9 mg, 4,4 µmol) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El producto en bruto se disolvió en 2 ml de MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 20 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 96 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,54 min, LC/MS (M+H) = 574,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al

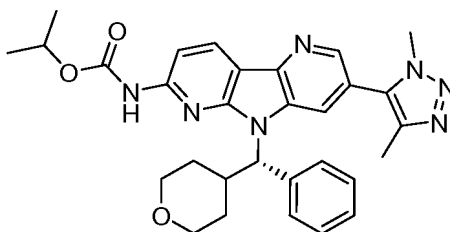
100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 2,77 min, LC/MS (M+H) = 574,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 - 8,52 (m, 3H), 7,82 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 5,82 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,77 (d, *J*=10,3 Hz, 2H), 3,50 - 3,33 (m, 4H), 3,25 (s a, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 1,49 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=12,1 Hz, 1H);

5 LC/MS (M+H) = 574,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 206

10

**N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]carbamato de propan-2-ilo**



15

**Etapas 1: (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-amina**

A un matraz de fondo redondo que contenía (S)-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-amina (95 mg, 0,157 mmol) disuelta en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,58 ml, 2,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor y se añadieron 10 ml de agua y se agitó. El producto secundario orgánico se extrajo con éter dietílico y después se ajustó el pH de la capa acuosa a aproximadamente 9 con solución 1 N de NaOH. La extracción de la capa acuosa con MeOH 5 %/EtOAc proporcionó el compuesto del título en un 94 % después de eliminar los disolventes. LC/MS (M+H) = 454,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

25

**Etapas 2: N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]carbamato de propan-2-ilo**

30

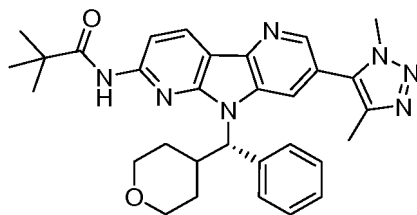
A (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-amina (22,0 mg, 0,049 mmol) suspendida en DCM (4 ml) se le añadió carbonoclorhidato de isopropilo (0,146 ml, 0,146 mmol), seguido de trietilamina (0,169 ml, 1,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se diluyó con 15 ml de MeOH al 5 %/EtOAc, se lavó con salmuera y la capa orgánica se concentró a sequedad. Se disolvió de nuevo en 2 ml de metanol, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 8,8 mg y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,90 min, LC/MS (M+H) = 540,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,88 min, LC/MS (M+H) = 540,6. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,57 - 8,47 (m, 3H), 7,96 - 7,86 (m, 3H), 7,30 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,22 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,02 (dt, *J*=12,6, 6,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (d, *J*=13,9 Hz, 2H), 3,75 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,31 (s a, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s a, 1H), 1,34 (d, *J*=6,2 Hz, 6H), 1,31 - 1,13 (m, 3H); LC/MS (M+H) = 540,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

45

### Ejemplo 207

55

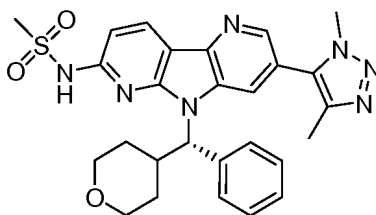
**N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2,2-dimetilpropanamida**



- 5 A (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-amina (20,0 mg, 0,044 mmol) suspendida en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo (16,0 mg, 0,132 mmol), seguido de trietilamina (0,153 ml, 1,102 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, se diluyó con 15 ml de MeOH al 5 %/EtOAc, se lavó con salmuera y la capa orgánica se concentró a sequedad. Se disolvió de nuevo en 2 ml de metanol, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 26 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm, TR = 1,90 min, LC/MS (M+H) = 538,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,09 min, LC/MS (M+H) = 538,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,91 (s a, 1H), 8,59 - 8,52 (m, 2H), 8,42 (s a, 1H), 8,13 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,98 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,76 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 3,45 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,28 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (s a, 1H), 1,37 (s, 10H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,11 (d, *J*=12,5 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 538,1 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 208

- 30 **N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-((S)-oxan-4-il(fenil)metil)]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]metanosulfonamida**



- 35 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-((S)-oxan-4-il(fenil)metil)]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2,2-dimetilpropanamida, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 13 % a partir de (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-amina y cloruro de metanosulfonilo. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 13 %mg y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 93 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,56 min, LC/MS (M+H) = 532,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. ; TR = 2,99 min, LC/MS (M+H) = 532,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 - 8,47 (m, 2H), 8,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m,



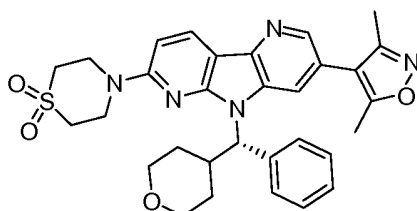
1H), 6,86 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,75 (d,  $J=11,7$  Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,36 (d,  $J=19,8$  Hz, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (s a, 1H), 1,35 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 1,24 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 532,1 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

5

**Ejemplo 209**

**4-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1 $\lambda$ <sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**

10



**Etapas 1: 1,1-dióxido de (S)-4-(3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-il)tiomorfolina**

15

(S)-3-bromo-7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (150 mg, 0,328 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (311 mg, 2,30 mmol) y la trietilamina (0,365 ml, 2,63 mmol) se disolvieron en 1,2 ml de DMSO se sometieron a microondas a 175 °C durante 2 h. Se diluyó con MeOH al 1 %/EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener 181 mg de producto en bruto. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 76 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,62 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,32 (t,  $J=7,5$  Hz, 2H), 7,24 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 5,61 (s a, 1H), 4,28 (s a, 4H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,76 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,53 (s a, 1H), 3,30 - 3,16 (m, 6H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,24 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 1,13 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 555,0 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

30

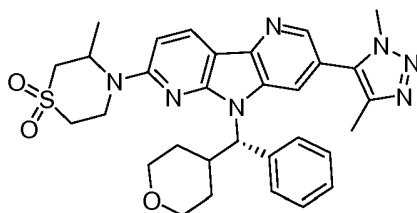
**Etapas 2: 4-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1 $\lambda$ <sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**

35

1,1-dióxido de (S)-4-(3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-il)tiomorfolina (30,0 mg, 0,054 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (11,4 mg, 0,081 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,9 mg, 0,108 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>.DCM (4,4 mg, 5,40  $\mu$ mol) se disolvieron en 3:1 de dioxano/agua y se sometieron a microondas a 140 °C durante 0,25 h. Se diluyó con MeOH al 1 %/EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener una muestra en bruto. Esta se disolvió en 2 ml de metanol y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 32 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm TR = 1,73 min, LC/MS (M+H) = 572,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm TR = 2,57 min, LC/MS (M+H) = 572,6. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,08 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 5,76 (s a, 1H), 4,31 (s a, 4H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,77 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (s a, 1H), 1,42 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 1,29 - 1,14 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 572,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

55

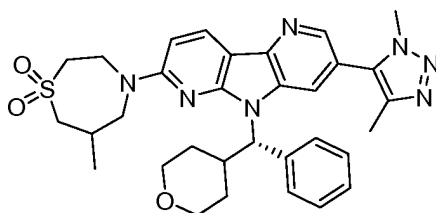
**Ejemplo 210**

**4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-3-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**

5

(S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (20,00 mg, 0,042 mmol), 1,1-dióxido de 3-metil-tiomorfolina (12,6 mg, 0,085 mmol), RuPhos (1,6 mg, 3,38 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,5 mg, 2,11 μmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,1 mg, 0,169 mmol) se disolvieron en 1,5 ml de dioxano y se calentaron a 110 °C durante 1 h en el microondas. Se filtró y el filtrado en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters CSH C18, 19 x mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 18 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,54 min, LC/MS (M+H) = 586,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,43 min, LC/MS (M+H) = 586,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,31 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,24 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 5,74 (s a, 1H), 5,45 (s a, 1H), 4,89 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,01 (d, *J*=2,9 Hz, 3H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,77 (s a, 1H), 3,48 (dd, *J*=13,8, 5,3 Hz, 1H), 3,43 - 3,32 (m, 3H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 2,29 (d, *J*=2,6 Hz, 3H), 1,56 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,51 (s a, 1H), 1,41 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 1,32 - 1,14 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 586,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

35

**Ejemplo 211****4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-6-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiazepan-1,1-diona**

40

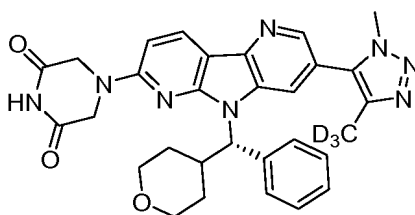
Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-3-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 21 % a partir de (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y 1,1-dióxido de 6-metil-1,4-tiazepano. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de

50

0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,57 min, LC/MS (M+H) = 600,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,46 min, LC/MS (M+H) = 600,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,30 (t, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,23 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,77 (s a, 1H), 3,71 (d, *J*=19,4 Hz, 2H), 3,59 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,32 - 3,15 (m, 3H), 2,60 (s a, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,47 (s a, 1H), 1,40 (s a, 1H), 1,24 (d, *J*=13,6 Hz, 2H), 1,17 (t, *J*=6,1 Hz, 3H); LC/MS (M+H) = 600,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 212

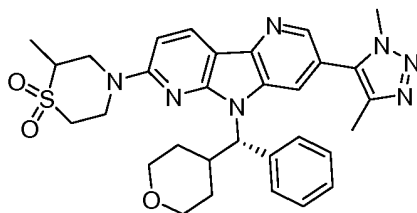
15 **4-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]}piperazin-2,6-diona**



20 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-3-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 27 % a partir de 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno y piperazin-2,6-diona. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,40 min, LC/MS (M+H) = 554,6. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,30 min, LC/MS (M+H) = 554,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48 - 8,39 (m, 2H), 8,34 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,23 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 5,71 (s a, 1H), 4,65 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,54 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,00 (d, *J*=11,7 Hz, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,77 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,65 (s a, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 1,47 (s a, 1H), 1,44 - 1,28 (m, 2H), 1,24 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 554,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 213

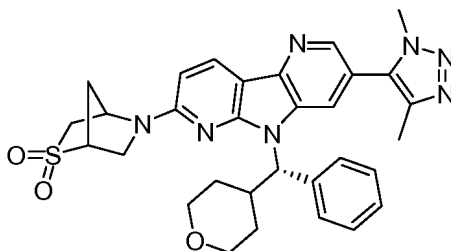
50 **4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**



5 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-3-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 18 % a partir de (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y 1,1-dióxido de 2-metiltiomorfolina. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,62 min, LC/MS (M+H) = 586,2 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,45 min, LC/MS (M+H) = 586,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,46 - 8,32 (m, 3H), 7,74 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 7,31 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 5,73 (s a, 1H), 4,91 - 4,77 (m, 1H), 4,72 - 4,57 (m, 1H), 4,01 (d, *J*=5,1 Hz, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,77 (d, *J*=10,6 Hz, 2H), 3,56 (d, *J*=10,3 Hz, 2H), 3,35 - 3,19 (m, 3H), 2,29 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,41 (s a, 1H), 1,31 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 1,24 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 586,3 [Columna: Waters Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 214

35 **5-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2λ<sup>6</sup>-tia-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-2,2-diona**

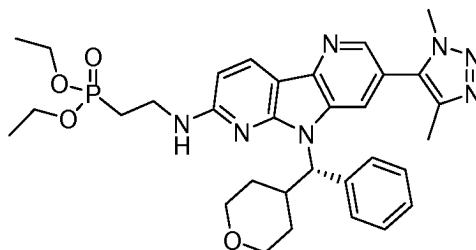


40 Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-3-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 18 % a partir de (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y bromhidrato de 2,2-dióxido de (1R,4R)-2-tia-5-azabicciclo[2.2.1]heptano. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,56 min, LC/MS (M+H) = 584,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase

móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,79 min, LC/MS (M+H) = 584,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 - 8,36 (m, 2H), 8,33 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,69 (s a, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,19 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,46 (s, 4H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,48 (s a, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,24 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 1,17 (s a, 1H); LC/MS (M+H) = 584,2 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 215

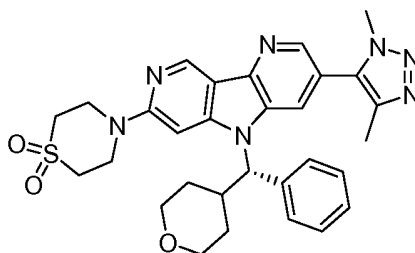
**(2-[[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]amino]etil]fosfonato de dietilo**



Seguendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-3-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 31 % a partir de (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y (2-aminoetil)fosfonato de dietilo, sal de ácido oxálico. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. La pureza estimada mediante análisis LC/MS fue 96 %. Se usó una inyección de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,44 min, LC/MS (M+H) = 618,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 - 8,31 (m, 2H), 8,12 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,31 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,68 (s a, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,44 (d, *J*=10,3 Hz, 2H), 3,30 (t, *J*=11,2 Hz, 2H), 2,33 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,46 (s a, 1H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 8H); LC/MS (M+H) = 618,3 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 216

**4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**



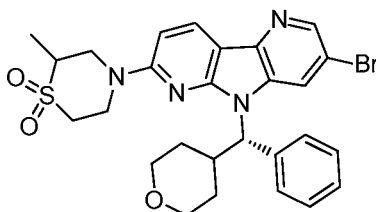
A (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (12 mg, 0,025 mmol) en un vial apto para microondas se le añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (3,4 mg, 0,025 mmol), RuPhos (1,1 mg, 2,54 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,570 mg, 2,54 μmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (33,0 mg, 0,101 mmol) seguido de dioxano (2 ml). El vial se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se sometió a microondas durante 0,5 h a 130 °C. Se filtró y el producto en bruto (filtrado) se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B:

95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 3,5 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

- 5 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 1,45 min, LC/MS (M+H) = 572,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm; TR = 2,68 min, LC/MS (M+H) = 572,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,01 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=7,7 Hz, 3H), 7,34 (d, *J*=7,7 Hz, 3H), 7,27 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,28 (s a, 4H), 3,95 (s a, 3H), 3,89 (s a, 2H), 3,20 (s a, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (d, *J*=10,6 Hz, 2H), 1,53 (d, *J*=16,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 1H); LC/MS (M+H) = 572,1 [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 217

- 20 **4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, Diastereómero A**



- 25 **Etapla 1 A: 1,1-dióxido de tiomorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo**

Se disolvió 1,1-dióxido de tiomorfolina (2,00 g, 14,8 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,55 g, 16,3 mmol), seguido de trietilamina (4,12 ml, 29,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo en bruto obtenido se sometió a purificación sobre la ISCO usando una columna de 80 g y eluyendo con EtOAc al 0-70 %/hexanos (se usó KMnO<sub>4</sub> ac. al 5 % en la tinción de las placas de TLC). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para obtener (3,46 g, 99 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,00 - 3,89 (m, 4H), 3,06 - 2,97 (m, 4H), 1,51 (s, 10H)

- 35 **Etapla 1 B: 1,1-dióxido de 2-metiltiomorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo**

Una solución de 1,1-dióxido de tiomorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,000 g, 4,25 mmol) en THF (25 ml) se enfrió a -78 °C con agitación. Se añadió lentamente diisopropil amina de litio (2,125 ml, 4,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a -78 °C. Se añadió yodometano (0,905 g, 6,37 mmol) y se dejó en agitación durante 1 h. Se eliminó el baño de refrigeración y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se interrumpió la reacción con salmuera y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo una vez con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró para obtener una mezcla en bruto. La mezcla en bruto se sometió a purificación sobre una Biotage eluyendo con EtOAc al 5-100 %/hexanos para obtener (85 %, 0,898 g, sólido de color blanco) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 4H), 1,52 - 1,48 (m, 9H), 1,39 - 1,36 (m, 3H)

### Etapla 1 C: Separación quiral

- 50 Se sometió 1,1-dióxido de 2-metiltiomorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo racémico a separación quiral para obtener los enantiómeros individuales. Columna: ChiralPak AD-H, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 20 %/CO<sub>2</sub> al 80 %; Presión: 100 bar (10 mPa); Temperatura: 40 °C; Caudal: 70 ml/min; UV: 205 nm; Inyección: 0,35 ml (~20 mg/ml); Recolección de fracciones: Pico 1: 3,30' - 3,75', Pico 2: 4,30' - 5,00'. No se determinó la estereoquímica absoluta. El pico 1 se denominó enantiómero A y el pico 2 se denominó enantiómero B.

- 55 **Etapla 1 D: Clorhidrato de 1,1-dióxido de 2-metiltiomorfolina, enantiómero A y clorhidrato de 1,1-dióxido de 2-metiltiomorfolina, enantiómero B**

A 26 mg (0,104 mmol) de cada uno de los enantiómeros A y B de 1,1-dióxido de 2-metiltiomorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo disuelto en 2 ml de dioxano se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,043 ml, 4,17 mmol) y se agitó durante 10 min

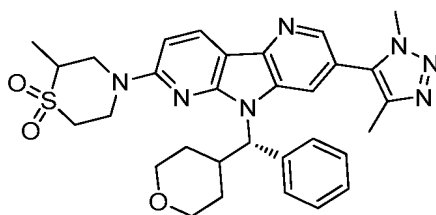
a temperatura ambiente. Los compuestos del título se obtuvieron con un rendimiento del 100 % concentrando las mezclas de reacción de cada uno.

**Etapas 2:** 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, Diastereómero A

(S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (25,0 mg, 0,053 mmol), clorhidrato de 1,1-dióxido de 2-metilomorfolina, enantiómero A (24,5 mg, 0,132 mmol), RuPhos (2,0 mg, 4,23 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,95 mg, 4,23 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (44,8 mg, 0,211 mmol) se disolvieron en 2 ml de dioxano y se calentó a 120 °C durante 0,5 h en el microondas. La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor, se disolvió en 2 ml de metanol, se filtró y el material en bruto (filtrado) se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 15-55 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 13 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 92 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,81 min, LC/MS (M+H) = 586,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,45 min, LC/MS (M+H) = 586,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (s a, 2H), 8,36 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,84 (d, J=16,1 Hz, 1H), 4,69 (d, J=14,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,64 (s a, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,49 - 3,29 (m, 3H), 3,23 (s a, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 1,32 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,29 - 1,15 (m, 2H); LC/MS (M+H) = 586,0 [Columna: Waters Acquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Ejemplo 218**

**4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, diastereómero B**

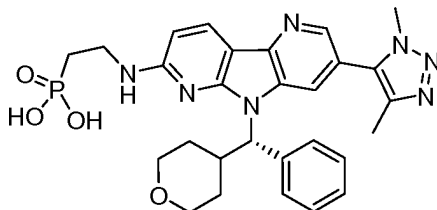


Siguiendo un procedimiento análogo a la reacción descrita en la síntesis de 4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-2-metil-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona, diastereómero A, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 31 % a partir de 7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y clorhidrato de 1,1-dióxido de 2-metilomorfolina, enantiómero B. Condiciones analíticas de inyección LC/MS 1; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,96 min, LC/MS (M+H) = 586,1. Condiciones analíticas de inyección LC/MS 2; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,47 min, LC/MS (M+H) = 586,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,37 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,88 (d, J=16,1 Hz, 1H), 4,64 (d, J=13,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 4H), 3,50 - 3,37 (m, 3H), 3,36 - 3,21 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,49 (s a, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,25 (s a, 2H); LC/MS (M+H) = 586,1.

## Ejemplo 219

**Ácido** (2-[[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]amino]etil)fosfónico

5

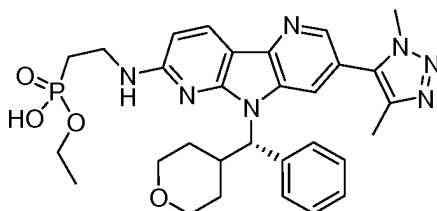


A (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (40,0 mg, 0,085 mmol) en un vial apto para microondas se le añadió (2-aminoetil)fosfonato de dietilo (30,6 mg, 0,169 mmol), RuPhos (1,2 mg, 2,54  $\mu$ mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,95 mg, 4,23  $\mu$ mol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (108 mg, 0,507 mmol) y dioxano (2 ml). La mezcla resultante se sometió a microondas durante 0,5 h a 120 °C. La LC/MS mostró que la etapa 1 fue exitosa (M+1 = 618). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió bromotrimetilsilano (51,8 mg, 0,338 mmol), se eliminó el baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró y se añadieron 20 ml de solución 10:1 de metanol/agua y se agitó durante 6 h. La LC/MS sugirió que el producto deseado se fabricó, pero el producto secundario monoetilo fue el producto principal (*vide infra*). Se concentró en el rotavapor y el residuo sólido se recogió en una solución 10:1 de metanol/H<sub>2</sub>O con una gota de TFA. Se filtró y el material en bruto (el filtrado) se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-85 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título (como la sal de NH<sub>4</sub>OA) se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7 % y su pureza estimada mediante análisis LC/MS fue de 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,10 min, LC/MS (M+H) = 562,0. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,13 min, LC/MS (M+H) = 562,0. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,39 - 8,31 (m, 2H), 8,05 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,30 (t, *J*=7,7 Hz, 3H), 7,18 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (d, *J*=10,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,30 (s, 4H), 1,98 - 1,84 (m, 4H), 1,47 (s, 1H), 1,34 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 1,22 (s, 2H); LC/MS (M+H) = 562,3 [Columna: Waters Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## Ejemplo 220

**Ácido** (2-[[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]amino]etil)(etoxi)fosfínico

40



Se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 26 % durante la síntesis y la purificación de ácido (2-[[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]amino]etil)fosfónico. Condiciones analíticas de inyección LC/MS 1; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,20 min, LC/MS (M+H) = 590,0. Condiciones analíticas de inyección LC/MS 2; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con

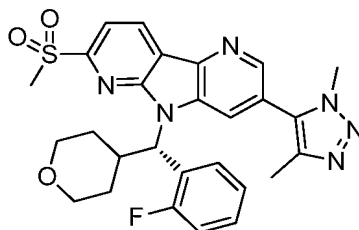
50



ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. TR = 1,25 min, LC/MS (M+H) = 590,0. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 - 8,31 (m, 2H), 8,05 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,30 (t, *J*=7,7 Hz, 3H), 7,18 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,64 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (d, *J*=10,3 Hz, 2H), 3,73 (s a, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,32 (s a, 2H), 2,30 (s, 4H), 1,98 - 1,84 (m, 4H), 1,47 (s a, 1H), 1,34 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 1,22 (s a, 2H); HPLC, Inyección 1 TR = 1,20 min, Inyección 2 TR = 1,25 min; LC/MS (M+H) = 590,3.

### Ejemplo 221

#### 10 5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-metanosulfonil-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



#### 15 Etapa 1: 2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se le añadió 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano) (1,291 g, 5,08 mmol) y 5-bromo-2-(metilsulfonil)piridina (1 g, 4,24 mmol). Los sólidos se suspendieron en dioxano (15 ml) y DMSO (0,5 ml). Se añadió acetato de potasio (0,831 g, 8,47 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón con sonicación durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,173 g, 0,212 mmol). El recipiente se tapó y se calentó en un baño de aceite durante 3 h a 90 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La capa acuosa se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se usó salmuera para ayudar a romper las capas. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 1,56 g de un sólido de color pardo.

#### 25 Etapa 2: 5-bromo-6'-(metilsulfonil)-3-nitro-2,3'-bipiridina

En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se le añadió 2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (800 mg, 2,12 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (597 mg, 2,12 mmol). Los sólidos se suspendieron en dioxano (25 ml) y agua (8,33 ml). Se añadió carbonato potásico (879 mg, 6,36 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (138 mg, 0,170 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla mientras se sometía a sonicación durante 5 min. El recipiente se tapó y se calentó durante 2 h a 90 °C. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La capa acuosa restante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un semisólido. El material se recogió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice de 80 g de ISCO, eluyendo con acetato de etilo al 5-100 %/hexanos sobre 900 ml, R<sub>f</sub> de la TLC = 0,52 (acetato de etilo al 50 %/hexanos). Las fracciones similares se concentraron para dar 470 mg (56 %) de un sólido de color amarillo. LC/MS (M+H) = 359,9. pureza por LC/MS: >91 %; T<sub>r</sub> = 0,98 min. Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min.

#### 35 Etapa 3: 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5*H*-pirrolo[3,2-*b*:4,5-*c'*]dipiridina y 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina

45 En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió 5-bromo-6'-(metilsulfonil)-3-nitro-2,3'-bipiridina (300 mg, 0,838 mmol) y bis(difenilfosfino)etano (417 mg, 1,05 mmol). Los sólidos se suspendieron en 1,2-diclorobenceno (1414 μl). La reacción se calentó a 150° (baño de aceite) mientras se agitaba con el matraz abierto al aire. La reacción se dejó continuar durante 0,75 h. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno con calentamiento. El residuo de color negro se recogió en metanol (con agitación) para purificación por HPLC preparativa: **Condiciones:** 20-100 % de B; disolvente B metanol al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, caudal de 30 ml/min, UV a 254 nm. Pico uno; 100 mg (29 %) T<sub>r</sub>: 10,6 min; Pico dos (23 %) T<sub>r</sub>: 11,5 min. Pico uno: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,54 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J*=0,8 Hz, 1H). Pico dos: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,81 (s, 1H), 8,92 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,74 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=7,8 Hz, 1H).

#### 55 Etapa 4: (*S*)-3-bromo-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-7-(metilsulfonil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina

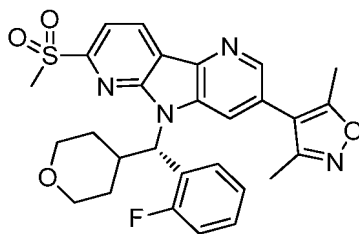
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo se añadió 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (70 mg, 0,215 mmol), (R)-(2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (67,7 mg, 0,322 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (84 mg, 0,322 mmol). Los sólidos se disolvieron en THF (15 ml). Se añadió DIAD (0,063 ml, 0,322 mmol) gota a gota a esta suspensión durante 15 min. Se eliminó el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa: **Condiciones:** 20-100 % de B; disolvente B metanol al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, caudal de 30 ml/min, UV a 254 nm. El pico del producto deseado eluyó a T<sub>r</sub>: 16,1 min. Las fracciones similares se concentraron para dar 60 mg (46 %) de aceite de color amarillo. Material purificado a >85 % de pureza. LC/MS (M+H) = 520,1; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,25 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

**Etap 5: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-metanosulfonil-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética, se añadió (S)-3-bromo-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (50 mg, 0,096 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (14,1 mg, 0,145 mmol) y NMP (1,5 ml). Se añadió tetrametilacetato amónico (19,3 mg, 0,145 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,7 mg, 6,75 µmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El recipiente se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El aceite restante se diluyó con DMF y se filtró para eliminar los sólidos. La mezcla se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 1,4 mg (3 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 96 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,48 min; LC/MS (M+H) = 535,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,29 min; LC/MS (M+H) = 535,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,82 - 8,75 (m, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,26 (t, J=7,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,25 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,74 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,62 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,37 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 0,98 (d, J=13,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 535,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 2,56 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

**Ejemplo 222**

**5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-metanosulfonil-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

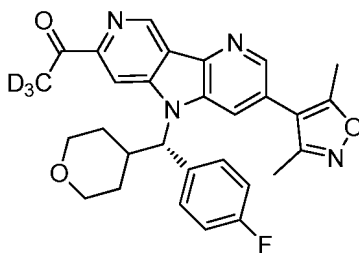


En un recipiente de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (50 mg, 0,096 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (20,4 mg, 0,145 mmol). Los sólidos se suspendieron en dioxano (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió carbonato potásico (40,0 mg, 0,289 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,3 mg, 7,72 µmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla mientras se sometía a sonicación durante 5 min. El recipiente se tapó y se calentó durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se diluyó con DMF, después se filtró para purificarse por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-75 % de

B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. El material se volvió a purificar mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 50-90 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 9,1 mg (17 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,75 min; LC/MS (M+H) = 535,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,52 min; LC/MS (M+H) = 535,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,25 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,34 (c, J=6,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 6,21 (s a, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,62 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,39 (d, J=3,7 Hz, 3H), 3,27 - 3,13 (m, 2H), 2,51 (s a, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,66 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 1H), 0,96 (d, J=12,1 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 535,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 2,60 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 223

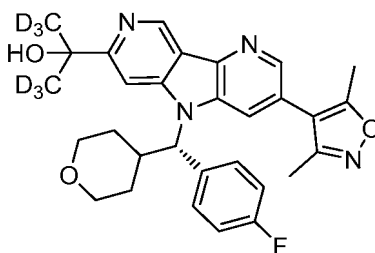
25 **1-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il)](2H<sub>3</sub>)etan-1-ona**



En un matraz de fondo redondo pequeño equipado con una barra de agitación magnética y se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona se añadió 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de (S)-metilo (50 mg, 0,087 mmol) y THF (10 ml). Se añadió CD<sub>3</sub>Li (1,75 ml, 0,875 mmol, 0,5 M en éter dietílico, en forma de complejo de Lil) gota a gota mientras se mantenía a -78 °C. Después de 2 h, se eliminó el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con metanol mientras se agitaba a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y el aceite se recogió en metanol y se filtró. La solución se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-80 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 1,6 mg (3 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,25 min; LC/MS (M+H) = 502,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,51 min; LC/MS (M+H) = 502,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (s, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,6 Hz, 2H), 6,00 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,71 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,24 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,66 (s a, 1H), 1,60 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,30 (d, J=8,1 Hz, 1H), 0,92 (d, J=13,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 502,1; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,46 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 224

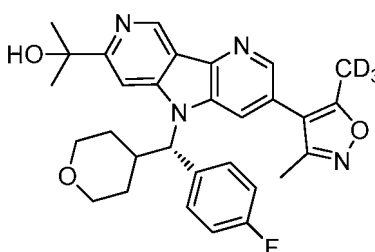
55 **2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il)](2H<sub>6</sub>)propan-2-ol**



En un matraz de fondo redondo pequeño equipado con una barra de agitación magnética y se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo seco/acetona se añadió 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de (S)-metilo (50 mg, 0,087 mmol) y THF (10 ml). Se añadió  $\text{CD}_3\text{Li}$  (1,75 ml, 0,875 mmol, 0,5 M en éter dietílico, como un complejo de Lil) gota a gota mientras se mantenía a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de 2 h, se eliminó el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con metanol mientras se agitaba a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y el aceite residual se recogió en metanol y se filtró. La solución se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Gradiente: 10-80 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 22,3 mg (48 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura:  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,69$  min; LC/MS (M+H) = 521,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura:  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 2,97$  min; LC/MS (M+H) = 521,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,72 (dd,  $J=8,1, 5,5$  Hz, 2H), 7,18 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H), 5,83 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 1H), 3,74 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 3,47 (t,  $J=11,2$  Hz, 2H), 3,37 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,26 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 0,97 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 521,2; Condiciones de HPLC:  $T_r = 3,13$  min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura:  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### Ejemplo 225

**2-{8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[5-( $^2\text{H}_3$ )metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2,7$ ]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol**

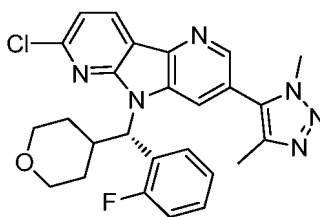


En un vial de presión de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-2-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-il)propan-2-ol (35 mg, 0,068 mmol) y  $\text{CD}_3\text{OD}$  (3 ml). Se añadió f-butóxido de potasio (38,2 mg, 0,340 mmol) a la solución que se disolvió a temperatura ambiente. El vial se puso en un baño de aceite precalentado a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en 2 ml de metanol y se filtró por purificación mediante HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 16,8 mg (45 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 94 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura:  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,63$  min; LC/MS (M+H) = 576,6. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$

10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,71 (dd, *J*=8,1, 5,5 Hz, 2H), 7,18 (t, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,83 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 3,47 (t, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,40 (d, *J*=5,1 Hz, 2H), 3,26 (t, *J*=11,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,68 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,58 (d, *J*=9,2 Hz, 6H), 1,51 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 0,97 (d, *J*=13,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 576,6; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 2,76 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

## 10 Ejemplo 226

### 11-cloro-5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



15

#### Etapa 1: 5-bromo-6'-cloro-3-nitro-2,3'-bipiridina

En un matraz de presión de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió ácido (6-cloropiridina-3-il)borónico (1 g, 6,35 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1,791 g, 6,35 mmol). Los sólidos se suspendieron en THF (30 ml). La mezcla se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,259 g, 0,318 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,53 ml, 19,1 mmol) (25 g de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/60 ml de agua = solución 2 M). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min mientras se sometía a sonicación. El matraz se tapó y se calentó a 80 °C en un baño de aceite precalentado durante 2 h. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para eliminar el disolvente orgánico. La capa acuosa restante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (se formó una emulsión y se añadió salmuera). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido. El material se recogió en DCM y acetato de etilo. La solución se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (80 g gel de sílice ISCO, acetato de etilo al 0-50 %/hexanos sobre 600 ml de disolvente total, después al 50-100 % sobre 300 ml de disolvente; F<sub>d</sub> de la TLC = 0,88 (acetato de etilo al 50 %/hexanos)). Las fracciones similares se concentraron para dar 660 mg (33 %) de un sólido de color amarillo claro con una pureza del 99 % mediante LC/MS. LC/MS (M+H) = 315,9; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,43 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

#### 35 Etapa 2: 3-bromo-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina y 3-bromo-7-cloro-5*H*-pirrolo[3,2-*b*:4,5-*c'*]dipiridina

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se añadió 5-bromo-6'-cloro-3-nitro-2,3'-bipiridina (4,5 g, 14,3 mmol) y bis(difenilfosfino)etano (7,13 g, 17,9 mmol). Los sólidos se suspendieron en 1,2-diclorobenceno (16,1 ml, 143 mmol). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y la reacción se calentó a 150 °C (baño de aceite) con agitación. La reacción se dejó continuar durante 1 h, abierta al aire. La mayoría del disolvente se eliminó por evaporación en una corriente de nitrógeno mientras se calentaba a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un precipitado de color blanco y se eliminó por filtración, lavando el sólido con más diclorometano. Este material filtrado (2,08 g; 52 %) era 3-bromo-7-cloro-5*H*-pirrolo[3,2-*b*:4,5-*c'*]dipiridina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,47 (s a, 1H), 8,68 - 8,57 (m, 2H), 8,19 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,3 Hz, 1H). El filtrado restante que contiene los otros isómeros mas múltiples impurezas se concentró para eliminar el 1,2-diclorobenceno restante. Después de la eliminación del disolvente (corriente de nitrógeno con calentamiento a 100 °C), el residuo oleoso se recogió en 50 ml de acetato de isopropilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante varias horas. Se filtró un sólido de color pardo. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite. Este aceite se recogió en DCM y se transfirió a la parte superior de una columna de gel de sílice de 40 g de ISCO para purificación. El material se eluyó con THF al 5-100 %/hexanos sobre 800 ml de volumen total. Las fracciones similares (según se identifican por LC/MS; doble punto por TLC (F<sub>r</sub> = 0,64/0,73 en THF al 30%/hexanos)) se combinaron y se concentraron al vacío para dar 600 mg (15 %) de 3-bromo-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1 tapado 0,45 (s a, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H).

#### 55 Etapa 3: (*S*)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo se añadió 3-bromo-7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (1000 mg, 1,77 mmol), (*R*)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-

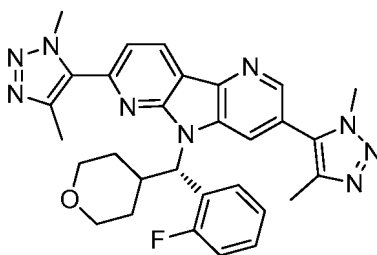
piran-4-il)metanol (558 mg, 2,65 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (696 mg, 2,65 mmol). Los sólidos se suspendieron en diclorometano (40 ml). Se añadió DIAD (0,516 ml, 2,65 mmol) gota a gota a esta suspensión. Se eliminó el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de 2 h a temperatura ambiente, se eliminó por filtración un precipitado de color blanco que permanecía en la mezcla de reacción. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se recogió en DCM y se transfirió a la parte superior de una columna de gel de sílice de 80 g de ISCO. El material se eluyó con acetato de etilo al 0-100%/hexano sobre 900 ml de volumen total de disolventes. Las fracciones similares ( $F_r = 0,86$  en acetato de etilo al 50%/hexano) se combinaron, después se concentraron al vacío para dar 660 mg (71 %) de una espuma de color blanco con >90 % de pureza. LC/MS (M+H) = 476,0; Condiciones de HPLC:  $T_r = 1,22$  min. Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min.

**Etapas 4: 11-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

En un recipiente de presión de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (650 mg, 1,37 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (199 mg, 2,05 mmol) y NMP (10 ml). Se añadió tetrametil  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (274 mg, 2,05 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (67,3 mg, 0,096 mmol). Se burbujó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min y después se tapó el recipiente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se eliminó el disolvente en una corriente de nitrógeno mientras se calentaba el recipiente a 100 °C en un baño de aceite. El residuo restante se recogió en DCM y se transfirió a una columna de gel de sílice de 80 g de ISCO. El material se eluyó con 0-75 % de amoníaco 2 M al 10% en metanol en acetato de etilo con los hexanos restantes, sobre 1 l de volumen total. Las fracciones similares ( $F_r$  de la TLC= 0,58 en 50 % de amoníaco 2 M al 10 % en metanol en acetato de etilo/hexanos) se combinaron, se concentraron al vacío. El aceite que quedó se trituró con hexanos y el sólido resultante se filtró para dar 197 mg (22 %) de una pureza de >75 %, espuma de color amarillo como el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,71 - 8,62 (m, 2H), 8,21 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 2H), 7,12 (t,  $J=9,4$  Hz, 1H), 6,18 (s a, 1H), 4,01 (s a, 3H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,74 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 3,53 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,12 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,66 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 1H), 0,96 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 491,4; Condiciones de HPLC:  $T_r = 3,30$  min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

**Ejemplo 227**

**5,11-bis(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

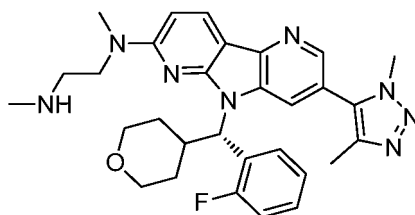


En un recipiente de presión de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética, se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (650 mg, 1,37 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (199 mg, 2,05 mmol) y NMP (10 ml). Se añadió tetrametil  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (274 mg, 2,05 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (67,3 mg, 0,096 mmol). Se burbujó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mayoría del disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno mientras se calentaba durante varias horas en un baño de aceite ajustado a 100 °C. La mezcla restante se recogió en 2 ml de DMF, después se filtró para purificación por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Gradiente: 10-80 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 4,7 mg (0,6 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,50$  min; LC/MS (M+H) = 552,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 %

de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 2,51$  min; LC/MS (M+H) = 552,5. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,81 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,71 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 1H), 6,36 (s a, 1H), 4,34 (s a, 3H), 4,00 (s a, 3H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,72 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 4H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 2,29 (s a, 3H), 1,72 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 1H), 1,33 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 0,98 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 552,5; Condiciones de HPLC:  $T_r = 2,57$  min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

#### 10 Ejemplo 228

**5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2$ ,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-amina**



15

En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética, se añadió (*S*)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (60 mg, 0,122 mmol), metanosulfonato de sodio (37,4 mg, 0,367 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (6,6 mg, 0,018 mmol) y DMSO (1,5 ml). Se añadió *N,N*-dimetiletilendiamina (4  $\mu\text{l}$ , 0,037 mmol) y el vial se purgó con nitrógeno. El recipiente se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se dejó en agitación 5 h. Los sólidos de la mezcla de reacción se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Gradiente: 10-60 % de B durante 35 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 25,7 mg (38 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,20$  min; LC/MS (M+H) = 543,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 2,15$  min; LC/MS (M+H) = 543,5. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,27 - 8,11 (m, 3H), 7,32 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (t,  $J=9,5$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,77 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 3,58 (s a, 1H), 3,49 - 3,33 (m, 4H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,85 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,96 (s a, 3H), 1,60 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 1,42 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 1,03 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 543,6; Condiciones de HPLC:  $T_r = 2,36$  min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

20

25

30

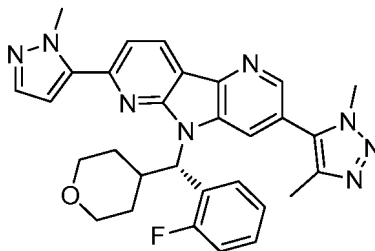
35

40

#### Ejemplo 229

**5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2$ ,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

45



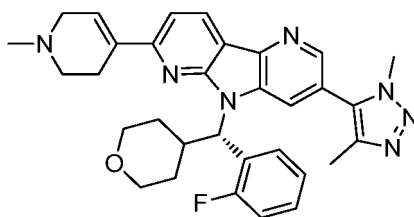
En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (30 mg, 0,061 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (19,1 mg, 0,092 mmol), dioxano (2 ml) y agua (1 ml).

50

Se añadió carbonato potásico (21,1 mg, 0,153 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (5,30 mg, 4,58 μmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 min, después se tapó el recipiente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó 4 h. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 35 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 18,0 mg (55 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,65 min; LC/MS (M+H) = 537,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,67 min; LC/MS (M+H) = 537,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,85 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 7,12 (t, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,00 (s a, 1H), 6,39 (s a, 1H), 4,40 (s a, 3H), 3,99 (s a, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,73 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,54 (s a, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 1H), 2,28 (s a, 3H), 1,73 (s a, 1H), 1,47 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,35 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 1,00 (d, *J*=11,0 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 537,5; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 2,78 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 230

5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

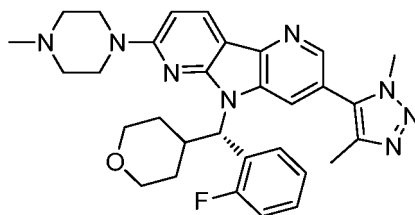


En un recipiente de presión de microondas equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (30 mg, 0,061 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (20,45 mg, 0,092 mmol), dioxano (2 ml) y agua (1 ml). Se añadió carbonato potásico (21,1 mg, 0,153 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (5,3 mg, 4,58 μmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min, después se tapó el recipiente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 27,3 mg (79 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,34 min; LC/MS (M+H) = 552,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,77 min; LC/MS (M+H) = 552,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,22 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,12 (t, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,17 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,17 (s a, 2H), 2,80 (d, *J*=18,3 Hz, 2H), 2,69 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,63 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,35 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 1,00 (d, *J*=13,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 552,6; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 2,45 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 231

5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-(4-metilpiperazin-1-il)-3,8,10-

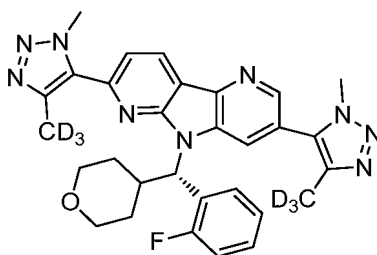


**triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

- 5 En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (20 mg, 0,041 mmol) y 1-metilpiperazina (1 ml, 0,041 mmol). El recipiente se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 13,6 mg (58 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,41 min.; LC/MS (M+H) = 555,5; Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,81 min.; LC/MS (M+H) = 555,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,14 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,42 (d, J=10,6 Hz, 2H), 3,22 (t, J=11,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,60 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,33 (d, J=8,1 Hz, 1H), 1,05 (d, J=13,6 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 555,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,70 min. Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min.

**Ejemplo 232**

- 30 **8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5,11-bis[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

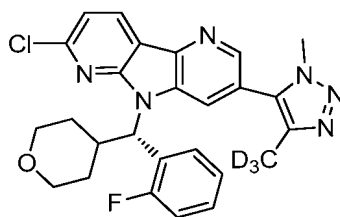


- 35 En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (35 mg, 0,074 mmol), (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (16,2 mg, 0,162 mmol) y NMP (1 ml). Se añadió tetrametilacetato amónico (14,7 mg, 0,111 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,62 mg, 5,16 µmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-80 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 14,0 mg (34 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,52 min.; LC/MS (M+H) = 558,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc

10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 2,51 min.; LC/MS (M+H) = 558,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,81 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,71 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 1H), 6,37 (s a, 1H), 4,35 (s a, 3H), 4,00 (s a, 3H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,73 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,54 (s a, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 4H), 3,21 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 1,71 (s a, 1H), 1,48 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 0,98 (d, *J*=12,5 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 558,4; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,60 min. (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % durante 4 min que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### 10 Ejemplo 233

**11-cloro-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



15

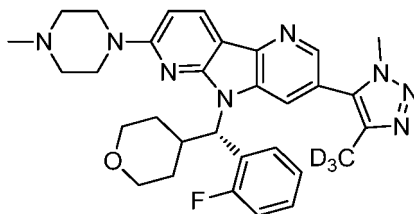
En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (35 mg, 0,074 mmol), (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (16,2 mg, 0,162 mmol) y NMP (1 ml). Se añadió tetrametilacetato amónico (14,7 mg, 0,111 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,6 mg, 5,16 μmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-80 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 7,2 mg (20 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 1,89 min.; LC/MS (M+H) = 494,4. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 2,90 min.; LC/MS (M+H) = 494,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 - 8,64 (m, 2H), 8,51 (s a, 1H), 8,22 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 2H), 7,12 (t, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,17 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 3,75 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,53 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,23 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 1,67 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 1,46 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 1,35 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 0,97 (d, *J*=13,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 494,2; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 4,08 min. (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

40

### Ejemplo 234

**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-11-(4-metilpiperazin-1-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

45



En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió 11-cloro-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (15 mg, 0,030 mmol) y 1-metilpiperazina (0,5 ml, 0,030 mmol), después el recipiente se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C.

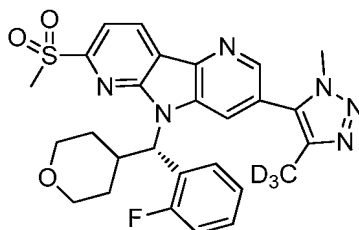
50

La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La 1-metilpiperazina restante se eliminó en una corriente de nitrógeno con calentamiento. El residuo se recogió el aceite en metanol, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 15,1 mg (87 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 1,38 min.; LC/MS (M+H) = 558,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 2,58 min.; LC/MS (M+H) = 558,6. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 8,14 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 6,87 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,88 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,53 (s a, 1H), 3,40 (s a, 2H), 3,36 (s a, 2H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,26 (s, 4H), 1,59 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,33 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 1,05 (d, *J*=10,3 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 558,4; Condiciones de HPLC: Tr= 0,68 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplo 235

25

**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



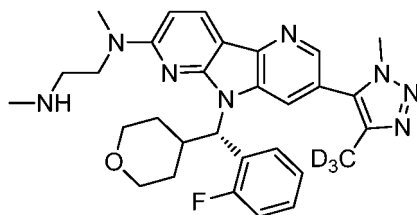
30

En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (50 mg, 0,101 mmol), metanosulfinato de sodio (31,0 mg, 0,304 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (5,5 mg, 0,015 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1,5 ml). Se añadió *N,N'*-dimetiletildiamina (3 µl, 0,030 mmol) y el vial se purgó con argón, después se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se dejó en agitación 4 h. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 24,8 mg (43 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 2,11 min.; LC/MS (M+H) = 538,4. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr = 2,34 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,25 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,34 (c, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,13 (t, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,24 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,62 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (s a, 3H), 3,22 (t, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,67 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 1H), 0,98 (d, *J*=12,5 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 538,2; Condiciones de HPLC: Tr= 0,87 min.; LC/MS (M+H) = 538,4. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

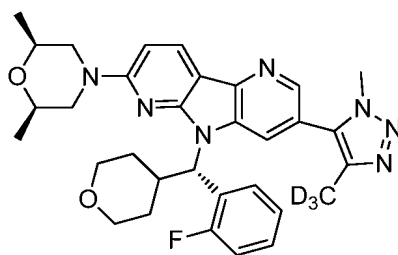
55

### Ejemplo 236

**8-[(S)-2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-*N*-metil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-*N*-[2-(metilamino)etil]-**

**3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-amina**

- 5 En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (50 mg, 0,101 mmol), metanosulfinato de sodio (31,0 mg, 0,304 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (5,5 mg, 0,015 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1,5 ml). Se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (3 µl, 0,030 mmol) y el vial se purgó con argón, después se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se dejó en agitación 4 h. Los sólidos de la
- 10 mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 24,8 mg (43 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del
- 15 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 1,99 min.; LC/MS (M+H) = 546,5. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 2,19 min.; LC/MS (M+H) = 546,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 6,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,76 (d, J=8,1 Hz, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,85 (s a, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,39 (s a, 2H), 1,88 (s a, 1H), 1,60 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,42 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,33 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,03 (d, J=8,8 Hz, 2H). LC/MS (M+H) = 546,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,71 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

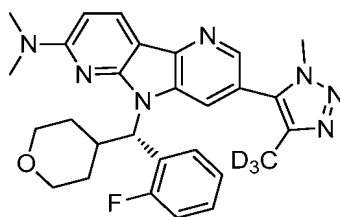
**30 Ejemplo 237****11-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-8-[(S)-2-fluorofenil(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

- 35 En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (30 mg, 0,061 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (0,5 ml, 0,061 mmol). El recipiente se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina restante (0,5 ml, 0,061 mmol) se eliminó en una corriente de nitrógeno con calentamiento. El residuo se recogió en metanol y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el
- 40 producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 14,9 mg (42 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5
- 45 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 1,93 min.; LC/MS (M+H) = 573,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con

NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 3,31 min.; LC/MS (M+H) = 573,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 8,09 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (t, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,40 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,67 (s a, 2H), 3,52 (s a, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,28 - 3,10 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 1,60 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,45 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 1,33 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 1,25 (d, *J*=5,9 Hz, 6H), 1,06 (d, *J*=11,7 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 573,4; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,94 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplo 238

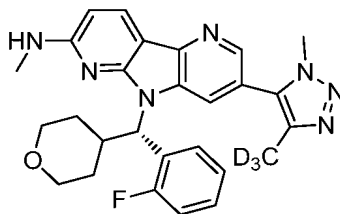
**8-[(S)-2-fluorofenil](oxan-4-il)metil]-N,N-dimetil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-amina**



En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (26 mg, 0,053 mmol) y dimetilamina (5 ml, 10,0 mmol, 2 M en THF). El recipiente se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La dimetilamina restante (5 ml, 10,0 mmol) se eliminó en una corriente de nitrógeno. El residuo se recogió en metanol y DMF, después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 11,1 mg (42 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,87 min.; LC/MS (M+H) = 503,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 3,24 min.; LC/MS (M+H) = 503,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 8,27 - 8,14 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (t, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,99 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,76 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 1,58 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 1H), 1,07 (d, *J*=11,7 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 503,2; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 1,02 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplo 239

**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-N-metil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-amina**

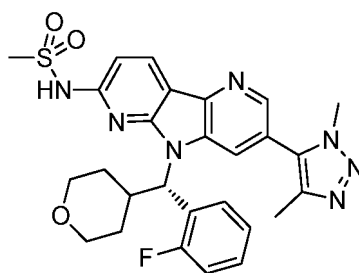


En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (26 mg, 0,053 mmol) y metanamina (1 ml, 0,053 mmol, 2 M en metanol). El recipiente se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó durante varios días. El exceso de metanamina se eliminó en una corriente de nitrógeno con

calentamiento. El residuo se recogió en metanol y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 17,2 mg (66 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,66 min.; LC/MS (M+H) = 489,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 3,00 min.; LC/MS (M+H) = 489,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 8,29 - 8,16 (m, 2H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,98 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 3,77 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,24 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,00 (d, J=4,8 Hz, 3H), 1,56 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,49 - 1,27 (m, 2H), 1,07 (d, J=12,8 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 489,2; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,82 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

#### Ejemplo 240

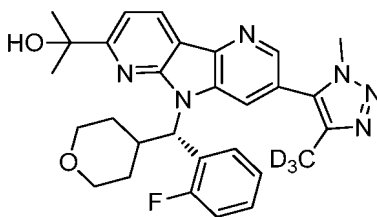
**N-[5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]metanosulfonamida**



En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (30 mg, 0,061 mmol), metanosulfonamida (8,72 mg, 0,092 mmol), carbonato de cesio (39,8 mg, 0,122 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,4 mg, 1,83 µmol) y Xantphos (2,1 mg, 3,67 µmol). Los sólidos se suspendieron en dioxano (2 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min y después se colocó el recipiente en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se calentó durante 16 h con agitación. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 26,8 mg (79 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,41 min.; LC/MS (M+H) = 550,0. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 2,66 min.; LC/MS (M+H) = 550,0. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 7,32 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,04 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,46 (s a, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 3H), 1,56 (s a, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 2H), 1,24 (s a, 1H), 1,16 (s a, 1H), 1,03 (s a, 3H). LC/MS (M+H) = 550,1; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,82 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

#### Ejemplo 241

**2-{8-[(8)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol**



5 **Etapa 1: 1-{8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}etan-1-ona**

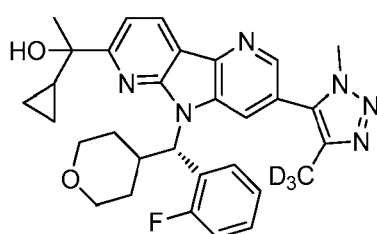
10 En un vial de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió 11-cloro-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (125 mg, 0,253 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (101 mg, 0,278 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,2 mg, 7,59 μmol). Los sólidos se suspendieron en dioxano (2 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min. El recipiente se puso en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se calentó durante 16 h con agitación. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente. LC/MS del intermedio (M+H) = 530,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 1,12 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min). La mezcla en bruto se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 10 ml de THF y se trató con 2 ml de solución 2 M de HCl con agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se neutralizó con solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 125 mg (84%) de un residuo de color amarillo. LC/MS (M+H) = 502,5; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 2,92 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con ACN ac. al 5-95 % que contenía NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

15 **Etapa 2: 2-{8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol**

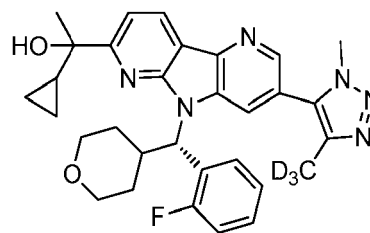
25 En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y enfriado a -10 °C en un baño de hielo/metanol se añadió 1-{8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}etan-1-ona (35 mg, 0,070 mmol) y diclorometano (5 ml). se añadió MeMgBr (3 M en éter dietílico, 0,233 ml, 0,698 mmol) gota a gota a esta suspensión. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 h después de eliminar el baño de refrigeración. La reacción se interrumpió con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM. Todos los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en metanol y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 24,8 mg (68 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,62 min.; LC/MS (M+H) = 518,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,98 min.; LC/MS (M+H) = 518,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 - 8,54 (m, 2H), 8,49 (s a, 1H), 8,24 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 2H), 3,44 (s a, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,58 (s, 4H), 1,46 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,34 (d, J=8,4 Hz, 1H), 0,96 (d, J=12,5 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 518,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,89 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

50 **Ejemplos 242 y 243**

55 **1-ciclopropil-1-{8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}etan-1-ol**



**Ejemplo 242**  
**Diastereómero A**



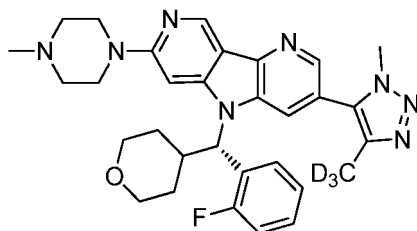
**Ejemplo 243**  
**Diastereómero B**

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y enfriado a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo seco/acetona se añadió 1-{8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0 $^{2,7}$ ]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]etan-1-ona (35 mg, 0,070 mmol) y THF (2 ml). Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (1,794 ml, 1,79 mmol, 1 M en 2-metiltetrahidrofurano) gota a gota a esta suspensión. El baño de refrigeración se eliminó y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM. Todos los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en metanol y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 29 mg de una mezcla de diastereómeros. Este material se sometió a purificación quiral: Condiciones de SFC quiral: Columna preparativa Phenomenex LUX Cellulose-2, 20 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil: metanol al 35 % en  $\text{CO}_2$ , 130 bar (13 mPa); Temp.: 35  $^{\circ}\text{C}$ ; Caudal: 45,0 ml/min. durante 30 min.; UV monitorizado a 318 nm; Inyección: 0,25 ml de  $\sim 10\text{ mg/ml}$  de solución en MeOH (29 mg purificados mediante inyección apilada); Tr = isómero A: 21,6 min.; isómero B: 23,4 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 7,7 mg (8 %) del isómero A con una pureza promedio según análisis LC/MS de  $>97\%$ . Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 10,7 mg (11 %) del isómero B con una pureza promedio según análisis LC/MS de  $>99\%$ . Isómero A: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,77\text{ min.}$ ; LC/MS (M+H) = 544,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 2,81\text{ min.}$ ; LC/MS (M+H) = 544,2. Isómero B: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,79\text{ min.}$ ; LC/MS (M+H) = 544,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 2,84\text{ min.}$ ; LC/MS (M+H) = 544,2. No se determinó la estereoquímica absoluta. Diastereómero A: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,64 - 8,53 (m, 2H), 8,49 (s a, 1H), 8,26 (t,  $J=7,3\text{ Hz}$ , 1H), 7,66 (d,  $J=8,1\text{ Hz}$ , 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (t,  $J=9,4\text{ Hz}$ , 1H), 6,15 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,89 (d,  $J=9,9\text{ Hz}$ , 1H), 3,74 (d,  $J=9,5\text{ Hz}$ , 2H), 3,42 - 3,30 (m, 1H), 3,17 (t,  $J=11,4\text{ Hz}$ , 1H), 1,70 - 1,55 (m, 4H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,34 (d,  $J=8,4\text{ Hz}$ , 1H), 0,94 (d,  $J=12,5\text{ Hz}$ , 1H), 0,58 - 0,48 (m, 1H), 0,48 - 0,34 (m, 2H), 0,22 (d,  $J=8,4\text{ Hz}$ , 1H). Diastereómero B: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,64 - 8,54 (m, 2H), 8,49 (s a, 1H), 8,25 (t,  $J=7,2\text{ Hz}$ , 1H), 7,65 (d,  $J=8,1\text{ Hz}$ , 1H), 7,30 (d,  $J=6,2\text{ Hz}$ , 1H), 7,21 (t,  $J=7,3\text{ Hz}$ , 1H), 7,12 (t,  $J=9,2\text{ Hz}$ , 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (d,  $J=10,3\text{ Hz}$ , 1H), 3,75 (d,  $J=12,1\text{ Hz}$ , 2H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,59 (s a, 1H), 1,52 - 1,30 (m, 3H), 0,97 (d,  $J=12,1\text{ Hz}$ , 1H), 0,61 - 0,49 (m, 1H), 0,48 - 0,41 (m, 1H), 0,38 (d,  $J=4,8\text{ Hz}$ , 1H), 0,20 - 0,09 (m, 1H). LC/MS (M+H) = 544,2; Condiciones de HPLC:  $T_r = 0,95\text{ min.}$  (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

**50 Ejemplo 244**

**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-11-(4-metilpiperazin-1-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0 $^{2,7}$ ]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

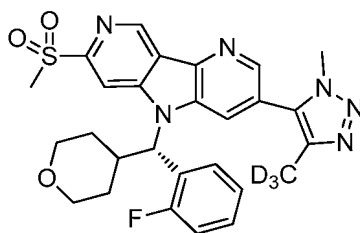




5 En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió 11-cloro-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 10 1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (40 mg, 0,040 mmol), trietilamina (3 gotas) y 1-metilpiperazina (1 ml, 0,040 mmol). El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 48 h. El recipiente de reacción se enfrió y la 1-metilpiperazina restante se eliminó en una corriente de nitrógeno con calentamiento. El residuo se recogió en metanol y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x  
 15 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 5,2 mg (23 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,20 min.; LC/MS (M+H) = 558,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,43 min.; LC/MS (M+H) = 558,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 5,94 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,95 (s a, 3H), 3,89 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,74 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,66 (s a, 4H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,37 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 1H), 2,47 (s a, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,51 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 0,88 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 558,4; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 2,85 min. Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % durante 4 min que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

#### 30 Ejemplo 245

**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

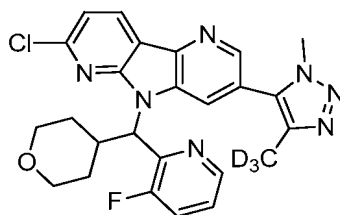


35 En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética, se añadió 11-cloro-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 40 1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (80 mg, 0,081 mmol), metanosulfonato de sodio (24,8 mg, 0,243 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (4,4 mg, 0,012 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1,5 ml). Se añadió *N,N'*-dimetiletilediamina (1 gota) y el vial se purgó con argón. El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 16 h. Se añadió 1 equivalente más de metanosulfonato de sodio, trifluorometanosulfonato de cobre (II) 2 equivalentes de *N,N'*-dimetiletilediamina. La mezcla de reacción se purgó con argón, se tapó y se volvió a calentar a 100 °C durante 4 h. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 4,9 mg (11 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5

min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,32$  min.; LC/MS (M+H) = 538,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 2,18$  min.; LC/MS (M+H) = 538,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,59 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,54 (s a, 1H), 8,34 - 8,21 (m, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 3H), 7,14 (t,  $J=9,4$  Hz, 1H), 6,33 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 3,98 (s a, 3H), 3,90 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 3,72 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 3,49 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,21 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 1,73 (s a, 2H), 1,42 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 0,78 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 538,3; Condiciones de HPLC:  $T_r = 3,32$  min. Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % durante 4 min que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

#### Ejemplo 246

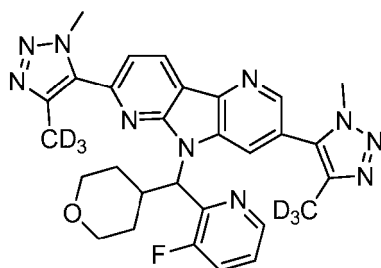
15 **11-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2,7$ ]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



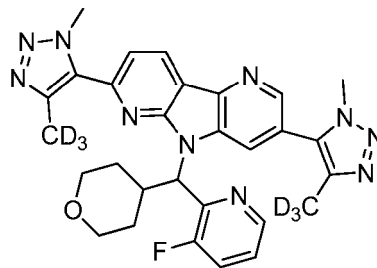
En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió 3-bromo-7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (70 mg, 0,147 mmol), ( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (36,8 mg, 0,368 mmol) y NMP (1,5 ml). Se añadió tetrametilacetato amónico (29,4 mg, 0,221 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,2 mg, 10,3  $\mu\text{mol}$ ). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado 100 °C y se agitó durante una noche. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Gradiente: 5-45 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 15,8 mg (20 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >91 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,81$  min.; LC/MS (M+H) = 495,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 3,16$  min.; LC/MS (M+H) = 495,0. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,69 (d,  $J=5,9$  Hz, 2H), 8,57 (s a, 2H), 7,73 (t,  $J=9,4$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 6,49 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 3H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 3,69 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 3,45 (d,  $J=10,6$  Hz, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 1H), 3,27 - 3,10 (m, 1H), 1,59 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 1H), 1,31 - 1,14 (m, 1H), 0,85 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 495,1; Condiciones de HPLC:  $T_r = 0,96$  min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

#### Ejemplo 247 y 248

45 **8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5,11-bis[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2,7$ ]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



**Ejemplo 247**  
**Isómero A**



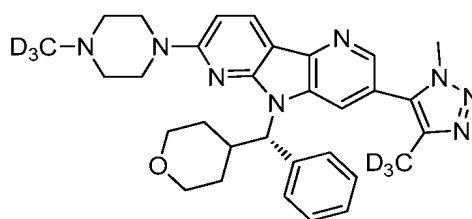
**Ejemplo 248**  
**Isómero B**

En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió 3-bromo-7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrololo[2,3-b:4,5-b']dipiridina (70 mg, 0,147 mmol), (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (36,8 mg, 0,368 mmol) y NMP (1,5 ml). Se añadió acetato de tetrametilamonio (29,4 mg, 0,221 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,2 mg, 10,3 μmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente, se colocó en un baño de aceite precalentado 100 °C y se agitó durante una noche. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 5-45 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 15 mg de una mezcla de enantiómeros. Este material se sometió a purificación quiral: Condiciones de SFC quiral: columna preparativa Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: metanol al 20 % en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa); Temp.: 35 °C; Caudal: 70,0 ml/min. durante 14 min.; UV monitorizado a 334 nm; Inyección: 0,35 ml de ~4 mg/ml solución en MeOH (15 mg purificados mediante inyección apilada); T<sub>r</sub>= isómero A: 7,0 min.; isómero B: 10,5 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 6,0 mg (7 %) del isómero A con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 6,6 mg (8 %) del isómero B con una pureza promedio según análisis LC/MS de 99 %.

Isómero A: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,40 min.; LC/MS (M+H) = 559,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 2,39 min.; LC/MS (M+H) = 559,3. Isómero B: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,37 min.; LC/MS (M+H) = 559,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 2,39 min.; LC/MS (M+H) = 559,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,82 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 1H), 6,67 (s a, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 3,66 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 3,20 (t, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,58 (s a, 1H), 1,45 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,22 (s a, 1H), 0,84 (d, *J*=13,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 559,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,82 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

**Ejemplo 249**

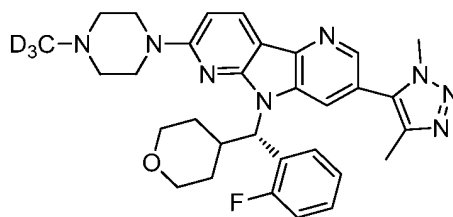
45 **5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazin-1-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética, se añadió 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (30 mg, 0,063 mmol), trietilamina (0,088 ml, 0,630 mmol) y clorhidrato de 1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazina (44,0 mg, 0,315 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1,5 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 16 h. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 15,3 mg (43 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,51 min.; LC/MS (M+H) = 543,4. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr= 2,57 min.; LC/MS (M+H) = 543,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,27 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,30 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,79 (s a, 5H), 3,63 (s a, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 3,18 (d, J=3,7 Hz, 5H), 1,46 (s a, 1H), 1,44 - 1,31 (m, 1H), 1,25 (s a, 2H). LC/MS (M+H) = 543,4; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,66 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplo 250

30 **5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazin-1-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



35 **Etap 1: clorhidrato de 1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazina**

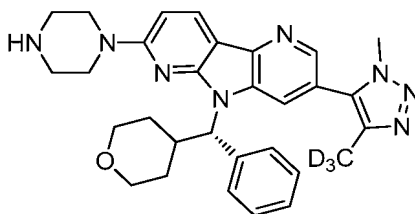
Se disolvió piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo (1 g, 5,37 mmol) en THF (30 ml) dentro de un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua. Se añadió en porciones hidruro sódico al 60 % (0,258 g, 6,44 mmol.; en aceite mineral) a la solución, que estaba en atmósfera de nitrógeno y ventilada. Después de 5 min, se añadió CD<sub>3</sub>I (0,856 g, 5,91 mmol) a la mezcla gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1,45 g de un aceite turbio que se solidificó parcialmente. A temperatura ambiente, se suspendieron 500 mg de este intermedio en 10 ml de HCl 4 M en dioxano dentro de un pequeño matraz de fondo redondo que contiene una barra de agitación magnética. La mezcla se agitó durante 30 min. Se formó un sólido espeso casi inmediatamente después de añadir HCl al sustrato. El dioxano se eliminó lentamente al vacío y después el material restante se recogió en éter etílico. La suspensión de éter se agitó durante 15 min para romper y lavar los sólidos. Después se eliminó el éter al vacío para dar 400 mg de un sólido de color amarillo claro en forma de una sal de HCl.

50 **Etap 2: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazin-1-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-pirano-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (14 mg, 0,029 mmol), trietilamina (0,032 ml, 0,228 mmol) y clorhidrato de 1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilpiperazina (15,9 mg, 0,114 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1,5 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 16 h durante una noche. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 14,6 mg (84 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >91 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100% de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,50 min.; LC/MS (M+H) = 558,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,56 min.; LC/MS (M+H) = 558,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,29 - 8,19 (m, 2H), 8,12 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,11 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,74 (s a, 4H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,22 (t, J=11,2 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,48 (s a, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,59 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,42 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,32 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,03 (d, J=12,1 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 558,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,65 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplo 251

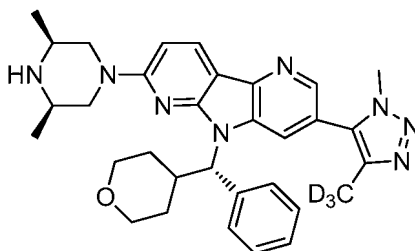
5-[[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-(piperazin-1-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió 11-cloro-8-[(S)-fenil(oxan-4-il)metil]-5-[[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (45 mg, 0,095 mmol), trietilamina (0,264 ml, 1,89 mmol) y clorhidrato de 1-piperazina (99 mg, 0,473 mmol). La mezcla se disolvió en DMSO (1,5 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 16 h. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 10-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 24,7 mg (48 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >96 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100% de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,18 min.; LC/MS (M+H) = 526,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,14 min.; LC/MS (M+H) = 526,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 - 8,36 (m, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 1H), 7,77 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 1H), 6,87 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 4H), 3,88 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,37 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,90 (s a, 2H), 1,47 (s a, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,25 (s a, 3H). LC/MS (M+H) = 526,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 2,77 min. (Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % durante 4 min que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 252

**11-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

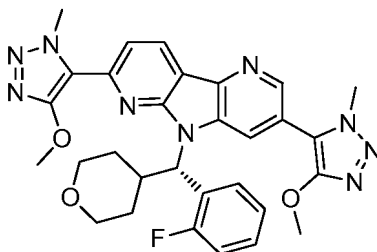


5

En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió 11-cloro-8-[(*S*)-fenil](oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (45 mg, 0,095 mmol), trietilamina (0,132 ml, 0,945 mmol) y (2*S*,6*R*)-2,6-dimetilpiperazina (54,0 mg, 0,473 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1,5 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 28,4 mg (52 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr = 1,37 min.; LC/MS (M+H) = 554,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr = 2,36 min.; LC/MS (M+H) = 554,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,29 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,66 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,81 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,59 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 3,33 (t, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 2,59 (t, *J*=11,6 Hz, 2H), 2,51 (s a, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,50 - 1,33 (m, 2H), 1,28 (s a, 2H), 1,13 (dd, *J*=5,9, 2,2 Hz, 6H). LC/MS (M+H) = 554,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,68 min; (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

**Ejemplo 253**

**8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5,11-bis(4-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

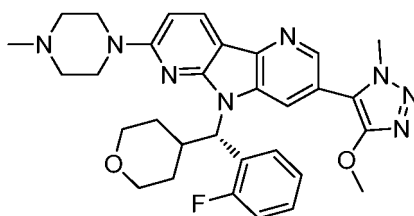


En un recipiente de presión pequeño ya equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-3-bromo-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (155 mg, 0,326 mmol), 4-metoxi-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (72,6 mg, 0,392 mmol) y NMP (2 ml). Se añadió acetato de tetrametilamonio (54,4 mg, 0,408 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16,0 mg, 0,023 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 18,0 mg (9 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de

>99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,74 min.; LC/MS (M+H) = 584,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 2,75 min.; LC/MS (M+H) = 584,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,88 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 2H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 6,39 (s a, 1H), 4,56 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,10 - 3,98 (m, 6H), 3,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 3,71 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 3,27 - 3,13 (m, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 1H), 1,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 0,94 (s a, 1H). LC/MS (M+H) = 584,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,97 min: (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplo 254

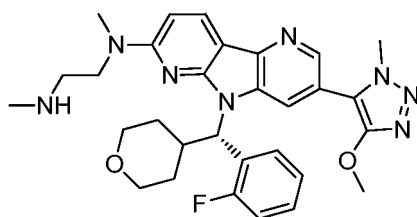
**8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(4-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-11-(4-metilpiperazin-1-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(4-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (30 mg, 0,059 mmol), trietilamina (0,082 ml, 0,592 mmol) y 1-metilpiperazina (29,6 mg, 0,296 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 15,2 mg (44 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,53 min.; LC/MS (M+H) = 571,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 2,65 min.; LC/MS (M+H) = 571,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 8,11 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,13 (t, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (d, *J*=15,8 Hz, 2H), 3,44 (d, *J*=14,3 Hz, 3H), 3,38 (s a, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,26 (s, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,59 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 1,31 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 1,03 (d, *J*=13,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 571,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,66 min: (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplo 255

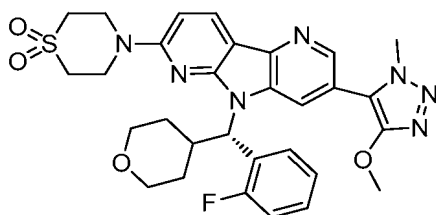
**8-[(S)-2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(4-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-amina**



En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (30 mg, 0,059 mmol), trietilamina (0,082 ml, 0,592 mmol) y N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (26,1 mg, 0,296 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 17,1 mg (51 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100% de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,22 min.; LC/MS (M+H) = 559,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 2,20 min.; LC/MS (M+H) = 559,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,16 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,76 (d, J=11,7 Hz, 2H), 3,49 (d, J=7,3 Hz, 3H), 3,40 (t, J=10,8 Hz, 1H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,60 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,42 (d, J=10,6 Hz, 1H), 1,31 (d, J=8,1 Hz, 1H), 1,00 (d, J=12,8 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 559,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub>= 0,65 min: (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplo 256

**4-{8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona**



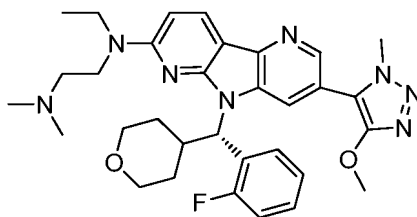
En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (30 mg, 0,059 mmol), trietilamina (0,082 ml, 0,592 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (40,0 mg, 0,296 mmol). La mezcla se disolvió en DMSO (1 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un bloque de aluminio precalentado ajustado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se transfirió a un vial de presión para microondas y se calentó a 170 °C durante 160 min. El vial se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 2,2 mg (6 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub>= 1,51 min.; LC/MS (M+H) = 606,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM;



Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tr = 2,42 min.; LC/MS (M+H) = 606,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,49 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,10 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (t, J=9,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,27 (s a, 4H), 4,09 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (d, J=9,5 Hz, 2H), 3,74 (d, J=10,6 Hz, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,29 - 3,13 (m, 7H), 2,21 - 1,98 (m, 12H), 1,62 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,45 (d, J=8,4 Hz, 2H), 1,30 (d, J=12,8 Hz, 1H), 0,98 (d, J=12,1 Hz, 2H). LC/MS (M+H) = 606,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,78 min: (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

## 10 Ejemplo 257

***N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-etil-8-[(*S*)-2-fluorofenil](oxan-4-*y*)metil]-5-(4-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-amina**



15

En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-7-cloro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(4-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (30 mg, 0,059 mmol), trietilamina (0,082 ml, 0,592 mmol) y *N*1-etil-*N*2,*N*2-dimetiletan-1,2-diamina (34,4 mg, 0,296 mmol). La mezcla se disolvió en DMSO (1 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un bloque de aluminio precalentado ajustado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 4,0 mg (11 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,49 min.; LC/MS (M+H) = 587,9. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,63 min.; LC/MS (M+H) = 587,9. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 8,15 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,26 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,14 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,05 (s a, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 2,60 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,87 (s, 3H), 1,60 (s a, 1H), 1,45 - 1,28 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,01 (d, J=10,3 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 587,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,70 min: (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

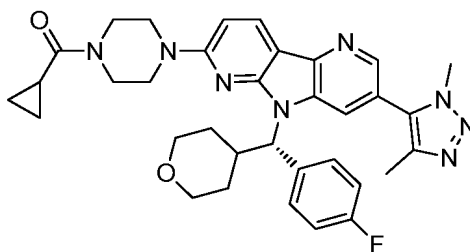
30

35

40

## Ejemplo 258

**11-(4-ciclopropanocarbonilpiperazin-1-il)-5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



En un recipiente de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (25 mg,

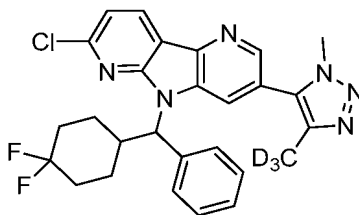
50

0,051 mmol), ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (9,8 mg, 0,064 mmol) y dioxano (2 ml). Los sólidos se disolvieron en dioxano (2 ml). Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,343 mg, 1,53 μmol), Se añadió RuPhos (1,4 mg, 3,06 μmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,9 mg, 0,076 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 1,5 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 5,3 mg (17 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,67 min.; LC/MS (M+H) = 609,8. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,71 min.; LC/MS (M+H) = 609,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 2H), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,15 (t, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s a, 2H), 3,92 - 3,83 (m, 3H), 3,78 (s a, 3H), 3,71 (s a, 2H), 3,60 (s a, 1H), 3,40 (t, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,25 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 1,44 (s a, 1H), 1,39 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 1,33 - 1,15 (m, 2H), 0,85 - 0,69 (m, 4H). LC/MS (M+H) = 609,4; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,59 min: (Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 259

25

#### 11-cloro-8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

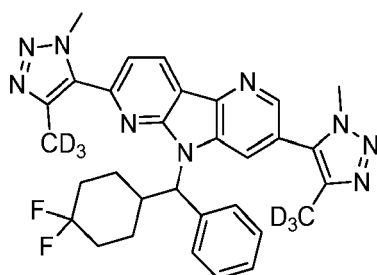


30

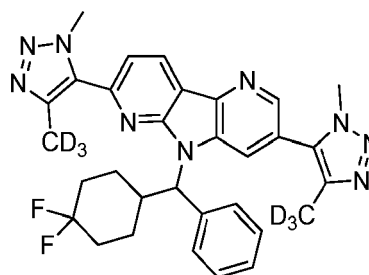
En un recipiente de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió 3-bromo-7-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (50 mg, 0,102 mmol), (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol (20,4 mg, 0,204 mmol) y NMP (2 ml). Se añadió acetato de tetrametilamonio (17,0 mg, 0,127 mmol) y bis (Ph<sub>3</sub>P) cloruro de paladio (II) (5,0 mg, 7,13 μmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se calentó y se agitó durante 16 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-90 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 13,5 mg (26 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,28 min.; LC/MS (M+H) = 510,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 3,14 min.; LC/MS (M+H) = 510,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 - 8,65 (m, 2H), 8,61 (s a, 1H), 7,78 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,35 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,26 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,92 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,36 (s a, 1H), 2,08 (s a, 1H), 1,95 (s a, 2H), 1,84 - 1,64 (m, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 1H). LC/MS (M+H) = 510,2; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 1,14 min: (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplos 260 y 261

#### 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5,11-bis[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



**Ejemplo 260**  
**Isómero A**



**Ejemplo 261**  
**Isómero B**

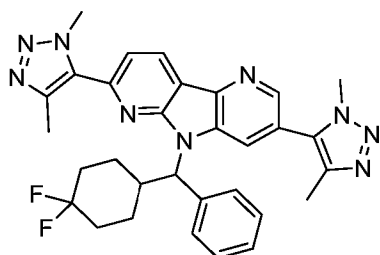
En un recipiente de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió 3-bromo-7-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (50 mg, 0,102 mmol), (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol (20,4 mg, 0,204 mmol) y NMP (2 ml). Se añadió acetato de tetrametilamonio (17,0 mg, 0,127 mmol) y bis (Ph<sub>3</sub>P) cloruro de paladio (II) (5,0 mg, 7,13 μmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se calentó y se agitó durante 16 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-90 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 19 mg de una mezcla de enantiómeros. Este material se sometió a purificación quiral: Condiciones de SFC quiral: columna preparativa Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: metanol al 15 % en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa; Temp.: 35 °C; Caudal: 70,0 ml/min. durante 25 min.; UV monitorizado a 254nm; Inyección: 0,25 ml de ~9 mg/ml solución en MeOH (19 mg purificados mediante inyección apilada); T<sub>r</sub> = isómero A: 13,6 min.; isómero B: 17,9 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 9,1 mg (15 %) del isómero A con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 8,6 mg (15 %) del isómero B con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %.

Isómero A: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100% de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,79 min.; LC/MS (M+H) = 574,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,73 min.; LC/MS (M+H) = 574,7.

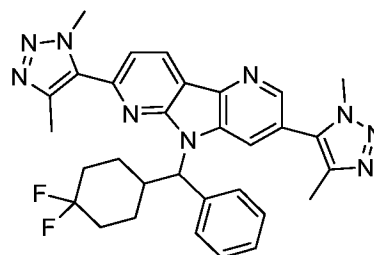
Isómero B: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,79 min.; LC/MS (M+H) = 574,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,74 min.; LC/MS (M+H) = 574,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,82 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,73 (d, J=7,7 Hz, 3H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 6,10 (s a, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (s a, 1H), 2,07 (s a, 1H), 1,94 (s a, 2H), 1,82 (s a, 1H), 1,68 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,37 (s a, 1H), 1,30 (d, J=13,6 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 574,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,93 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

### Ejemplos 262 y 263

8-[[4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5,11-bis(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



**Ejemplo 262**  
**Isómero A**



**Ejemplo 263**  
**Isómero B**

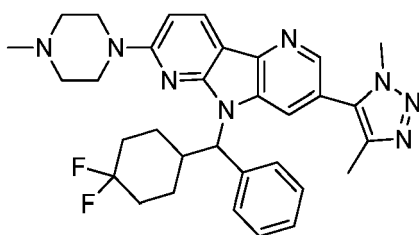
En un recipiente de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió 3-bromo-7-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-5H-pirrol-2-yl (240 mg, 0,489 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (52,2 mg, 0,538 mmol) y DMF (5 ml). Se añadió acetato de tetrametilamonio (98 mg, 0,734 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28,0 mg, 0,034 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente, se colocó en un bloque de aluminio precalentado ajustado a 100 °C y se agitó durante 16 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (20-100 % de B; disolvente B MeCN al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, caudal de 30 ml/min, 254 nm UV; T<sub>r</sub> = 11,6 min.).

Las fracciones similares se concentraron y se volvieron a purificar por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 18 mg de una mezcla de enantiómeros. Este material se sometió a purificación quiral: Condiciones de SFC quiral: columna preparativa Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: metanol al 15 % en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa; Temp.: 35 °C; Caudal: 70,0 ml/min. durante 25 min.; UV monitorizado a 254nm; Inyección: 0,25 ml de ~9 mg/ml solución en MeOH (18 mg purificados mediante inyección apilada); T<sub>r</sub> = isómero A: 13,8 min.; isómero B: 18,3 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 6,9 mg (2 %) del isómero A con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 7,5 mg (3 %) del isómero B con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %.

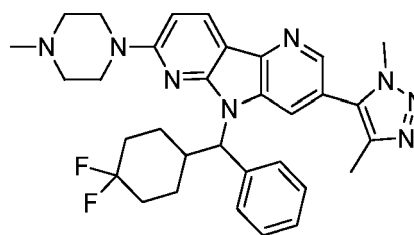
Isómero A: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,76 min.; LC/MS (M+H) = 568,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,77 min.; LC/MS (M+H) = 568,7. Isómero B: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,86 min.; LC/MS (M+H) = 568,7. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,73 min.; LC/MS (M+H) = 568,7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,82 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,73 (d, J=8,1 Hz, 3H), 7,32 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,09 (s a, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,52 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s a, 1H), 1,92 (d, J=7,3 Hz, 1H), 1,82 (s a, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,45 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,37 (s a, 1H), 1,30 (d, J=11,7 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 568,2; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,93 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

#### Ejemplos 264 y 265

**8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(4-metilpiperazin-1-il)-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



**Ejemplo 264**  
**Isómero A**

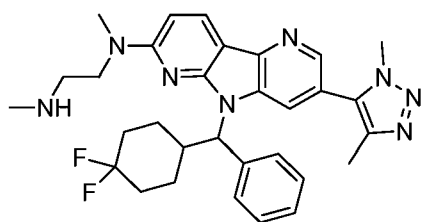


**Ejemplo 265**  
**Isómero B**

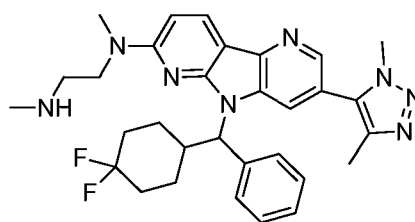
En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió 7-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (40 mg, 0,079 mmol), trietilamina (0,110 ml, 0,789 mmol) y 1-metilpiperazina (39,5 mg, 0,394 mmol). La mezcla se disolvió en DMSO (1 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un bloque de reacción de aluminio precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar una mezcla de enantiómeros. Este material se sometió a purificación quiral: Condiciones de HPLC quiral: columna preparativa Chiralpak AS, 21 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil: A: dietilamina al 0,1 % heptano; B: etanol. Isocrático al 8 % de B durante 60 min. de tiempo de ejecución; Caudal: 15,0 ml/min. durante 60 min.; UV monitorizado a 254nm; Inyección: 0,25 ml; T<sub>r</sub> = isómero A: 32,4 min.; isómero B: 41,8 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 6,0 mg (13 %) del isómero A con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 5,0 mg (11 %) del isómero B con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Isómero A: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,71 min.; LC/MS (M+H) = 571,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 3,37 min.; LC/MS (M+H) = 571,1. Isómero B: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,70 min.; LC/MS (M+H) = 571,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 3,37 min.; LC/MS (M+H) = 571,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,27 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,90 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,57 (s a, 1H), 3,43 (d, *J*=7,7 Hz, 6H), 2,28 (d, *J*=8,4 Hz, 6H), 2,06 (s a, 1H), 1,97 (s a, 2H), 1,90 (s a, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,40 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 1,32 - 1,18 (m, 2H). LC/MS (M+H) = 571,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,72 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

#### Ejemplos 266 y 267

8-[[4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-amina



**Ejemplo 266**  
**Isómero A**

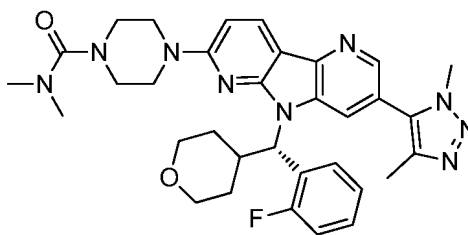


**Ejemplo 267**  
**Isómero B**

En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió 7-cloro-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (40 mg, 0,079 mmol), trietilamina (0,110 ml, 0,789 mmol) y N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (34,8 mg, 0,394 mmol). La mezcla se disolvió en DMSO (1 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un bloque de reacción de aluminio precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 21 mg de una mezcla de enantiómeros. Este material se sometió a purificación quiral: Condiciones de SFC quiral: columna preparativa Lux Cellulose-1, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: metanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa); Temp.: 35 °C; Caudal: 45,0 ml/min. durante 25 min.; UV monitorizado a 254nm; Inyección: 0,25 ml de ~7 mg/ml solución en MeOH (21 mg purificados mediante inyección apilada); T<sub>r</sub> = isómero A: 19,6 min.; isómero B: 21,3 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 11,5 mg (26 %) del isómero A con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 4,9 mg (11 %) del isómero B con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Isómero A: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,50 min.; LC/MS (M+H) = 559,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,85 min.; LC/MS (M+H) = 559,1. Isómero B: Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,50 min.; LC/MS (M+H) = 559,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,85 min.; LC/MS (M+H) = 559,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,31 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,23 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,79 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (d, *J*=14,3 Hz, 2H), 3,57 (s a, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,94 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (s a, 1H), 1,95 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,70 (s a, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 2H), 1,15 (t, *J*=7,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 559,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 0,72 min. (Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

#### Ejemplo 268

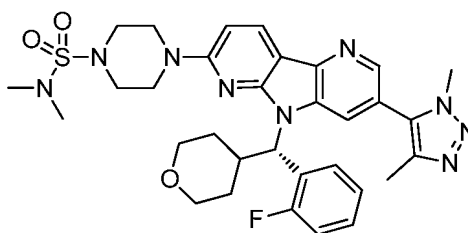
45 **4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida**



En un recipiente de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (20 mg, 0,041 mmol), N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida (7,7 mg, 0,049 mmol) y dioxano (2 ml). Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,3 mg, 1,22 μmol). Se añadió RuPhos (1,1 mg, 2,44 μmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,9 mg, 0,061 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, el recipiente se tapó, se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 3,3 mg (13 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,75 min.; LC/MS (M+H) = 612,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 3,25 min.; LC/MS (M+H) = 612,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,15 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,11 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,55 (s a, 1H), 3,43 (d, J=8,4 Hz, 6H), 3,32 (s a, 4H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,61 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 1,03 (d, J=2,5 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 612,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,35 min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 269

**4-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida**

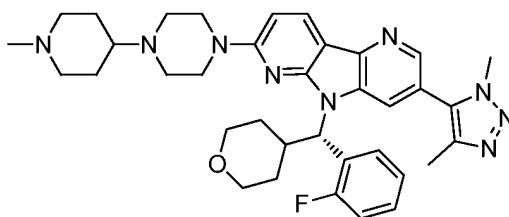


En un recipiente de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (20 mg, 0,041 mmol), N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (9,5 mg, 0,049 mmol) y dioxano (2 ml). Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,3 mg, 1,22 μmol). Se añadió RuPhos (1,1 mg, 2,44 μmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,9 mg, 0,061 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente y se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 2,7 mg (10 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de 96 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,85 min.; LC/MS (M+H) = 648,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con

NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 3,12 min.; LC/MS (M+H) = 648,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,15 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,11 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 4H), 3,75 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,53 (s a, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 3H), 3,34 (s a, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,62 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,45 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 1,10 - 0,96 (m, 1H). LC/MS (M+H) = 648,3; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,52 min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 270

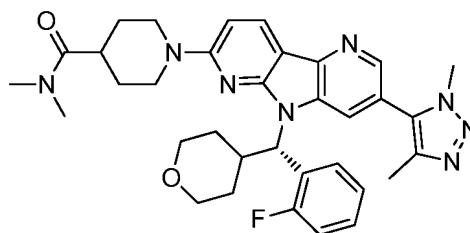
**5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-11-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



En un recipiente de presión para microondas pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (20 mg, 0,041 mmol), 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (9,0 mg, 0,049 mmol) y dioxano (2 ml). Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,3 mg, 1,22 μmol). Se añadió RuPhos (1,1 mg, 2,44 μmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,9 mg, 0,061 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min, después se tapó el recipiente, se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 120 °C con agitación durante 0,25 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 11,5 mg (44 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,37 min.; LC/MS (M+H) = 638,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 3,01 min.; LC/MS (M+H) = 638,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,1 Hz, 2H), 8,14 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,39 (s a, 4H), 3,22 (t, J=11,6 Hz, 1H), 2,81 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,65 (s a, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,78 (d, J=11,0 Hz, 2H), 1,59 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 3H), 1,33 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,04 (d, J=12,1 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 638,5; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 2,70 min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

### Ejemplo 271

**1-[5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]-*N,N*-dimetilpiperidin-4-carboxamida**



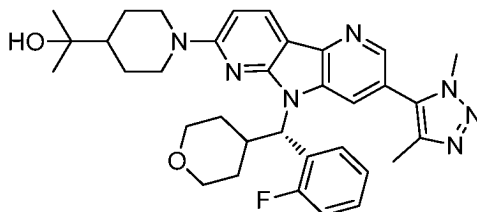
En un recipiente de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (20 mg,



0,041 mmol), *N,N*-dimetilpiperidin-4-carboxamida (6,4 mg, 0,041 mmol) y THF (2 ml). Se añadió precatalizador RuPhos (1,8 mg, 2,44  $\mu$ mol), RuPhos (1,1 mg, 2,44  $\mu$ mol) y *t*-butóxido de sodio (11,7 mg, 0,122 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 13,7 mg (54 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r$  = 1,71 min.; LC/MS (M+H) = 611,1. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r$  = 3,50 min.; LC/MS (M+H) = 611,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,41 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 8,14 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (t, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 4,57 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,76 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,22 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,59 (d, *J*=11,4 Hz, 3H), 1,42 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 1,33 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 1,05 (d, *J*=11,7 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 611,4; Condiciones de HPLC:  $T_r$  = 3,28 min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

## 25 Ejemplo 272

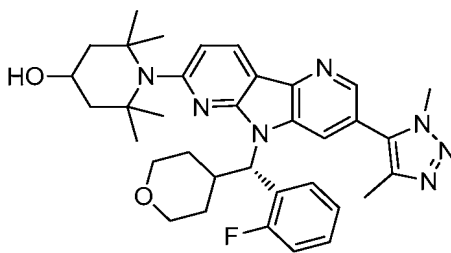
**2-{1-[5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]piperidin-4-il]propan-2-ol**



En un recipiente de presión para microondas pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (20 mg, 0,041 mmol), 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (8,8 mg, 0,061 mmol) y THF (2 ml). Después se añadió precatalizador de RuPhos (1,8 mg, 2,44  $\mu$ mol), RuPhos (1,1 mg, 2,44  $\mu$ mol) y *t*-butóxido de sodio (11,7 mg, 0,122 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El recipiente se tapó, se colocó en un reactor de microondas ajustado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 0,25 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 7,3 mg (29 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r$  = 1,75 min.; LC/MS (M+H) = 598,3. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r$  = 2,90 min.; LC/MS (M+H) = 598,3. LC/MS (M+H) = 598,4; Condiciones de HPLC:  $T_r$  = 3,55 min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

## 55 Ejemplo 273

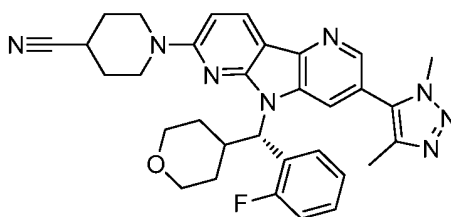
**1-[5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ol**



En un recipiente de presión para microondas pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2H-pirrololo[2,3-b:4,5-b']dipiridina (20 mg, 0,041 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ol (9,6 mg, 0,061 mmol) y THF (2 ml). Se añadió precatalizador de RuPhos (1,8 mg, 2,44  $\mu$ mol), RuPhos (1,1 mg, 2,44  $\mu$ mol) y t-butóxido de sodio (11,7 mg, 0,122 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El recipiente se tapó, se colocó en un reactor de microondas ajustado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 0,25 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 0,5 mg (2 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,39 min.; LC/MS (M+H) = 612,4. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 3,17 min.; LC/MS (M+H) = 612,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,16 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,00 (s a, 3H), 3,90 (s a, 1H), 3,79 (s a, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 4H), 3,22 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,29 (s a, 3H), 2,18 (d, J=14,3 Hz, 2H), 1,36 (s a, 9H), 1,24 (s a, 1H), 1,16 (s, 6H), 1,05 (s a, 1H). LC/MS (M+H) = 612,4; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,47 min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

#### Ejemplo 274

**1-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]piperidin-4-carbonitrilo**

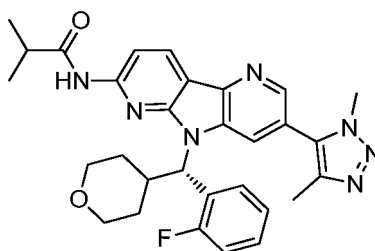


En un vial de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrololo[2,3-b:4,5-b']dipiridina (20 mg, 0,041 mmol), piperidin-4-carbonitrilo (6,7 mg, 0,061 mmol) y THF (2 ml). Se añadió precatalizador de RuPhos (1,8 mg, 2,44  $\mu$ mol), RuPhos (1,1 mg, 2,44  $\mu$ mol) y t-butóxido de sodio (11,7 mg, 0,122 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 5,0 mg (22 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,74 min.; LC/MS (M+H) = 565,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 %

de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 2,62$  min.; LC/MS (M+H) = 565,2. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 8,14 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (t,  $J=9,2$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,03 (s a, 1H), 4,06 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,76 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 3,63 (s a, 2H), 3,55 (s a, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,22 (t,  $J=11,0$  Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,03 (s a, 2H), 1,81 (dd,  $J=18,5, 9,0$  Hz, 2H), 1,61 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 1,45 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 1,33 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 1,03 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 565,3; Condiciones de HPLC:  $T_r = 3,38$  min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm; Temperatura: 40 °C).

## 10 Ejemplo 275

**N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2$ ,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]-2-metilpropanamida**



15

**Etapas 1: (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-amina**

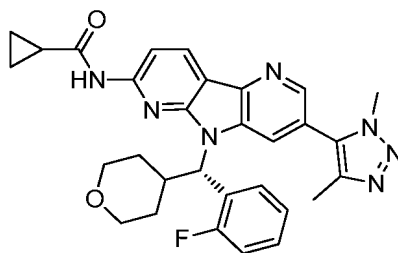
20 En un recipiente de presión pequeño equipado con una barra de agitación magnética, se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (20 mg, 0,041 mmol), 1,1-dióxido de 3-amino-3-metiltetrahrotiofeno (9,1 mg, 0,061 mmol) y THF (2 ml). Se añadió precatalizador de RuPhos (1,8 mg, 2,44  $\mu$ mol), RuPhos (1,1 mg, 2,44  $\mu$ mol) y t-butoxido de sodio (11,7 mg, 0,122 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El recipiente se tapó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 16 h. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar 20 mg (78 %) de un residuo. LC/MS (M+H) = 472,3; Condiciones de HPLC:  $T_r = 2,91$  min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

30 **Etapas 2: N-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2$ ,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]-2-metilpropanamida**

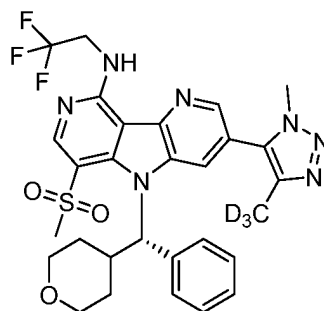
En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-7-amina (10 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (1,5 ml). Se añadió trietilamina (9  $\mu$ l, 0,064 mmol) y cloruro de isobutilo (3,4 mg, 0,032 mmol). El vial se tapó, después se agitó a 20 °C durante 1 h. Se eliminó el diclorometano al vacío y el residuo restante se recogió en metanol. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Gradiente: 55-95 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 4,7 mg (41 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de >99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 1,74$  min.; LC/MS (M+H) = 540,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.  $T_r = 3,17$  min.; LC/MS (M+H) = 540,2. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,66 (s a, 1H), 8,55 (d,  $J=4,0$  Hz, 2H), 8,43 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,19 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 2H), 7,11 (t,  $J=9,4$  Hz, 1H), 6,15 (s a, 1H), 3,99 (s a, 3H), 3,91 (d,  $J=10,6$  Hz, 1H), 3,75 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,25 (t,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,28 (s a, 3H), 1,64 (s a, 1H), 1,52 - 1,32 (m, 2H), 1,27 - 1,09 (m, 6H), 0,99 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 540,3; Condiciones de HPLC:  $T_r = 3,84$  min; Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm; Temperatura: 40 °C).

55

## Ejemplo 276

**N-[5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]ciclopropanocarboxamida**

5 En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió (*S*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridin-7-amina (10 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió trietilamina (9  $\mu$ l, 0,064 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (3,3 mg, 0,032 mmol). El vial se tapó y se agitó a 20 °C durante 1 h. El diclorometano se eliminó al vacío y el residuo se recogió en metanol. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: 55-95 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 2,5 mg (21 %) del compuesto del título con una pureza promedio según análisis LC/MS de 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 1,70 min.; LC/MS (M+H) = 540,2. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. T<sub>r</sub> = 2,63 min.; LC/MS (M+H) = 540,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,00 (s a, 1H), 8,60 - 8,52 (m, 2H), 8,44 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,17 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,22 (m, 2H), 7,12 (t, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,00 (s a, 3H), 3,91 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,76 (d, *J*=9,5 Hz, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,26 (t, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,29 (s a, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,63 (s a, 1H), 1,51 - 1,32 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 0,92 (d, *J*=5,9 Hz, 4H). LC/MS (M+H) = 540,2; Condiciones de HPLC: T<sub>r</sub> = 3,79 min: Columna: (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm; Temperatura: 40 °C).

**30 Ejemplo 277****10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**

35 **Etapas 1:** 13-cloro-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

40 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (336 mg, 0,611 mmol) y DMF (6113  $\mu$ l). A esa solución se le añadió POCl<sub>3</sub> (570  $\mu$ l, 6,11 mmol). El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C y se ventiló en un globo parcialmente relleno con nitrógeno. Después de 1,5 h, la mezcla se vertió en hielo y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con bicarbonato sódico sólido. La solución inactivada se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (X2). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se descartó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (X2), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, acetona/DCM al 0 % [75 ml], 0-25 % [250 ml],

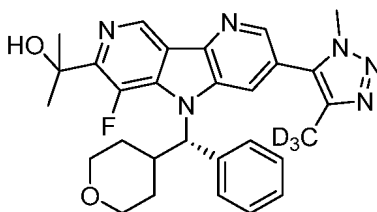
25 % [200 ml], 25-100 % [400 ml]). Las fracciones se recogieron para dar el compuesto del título (282 mg, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 6,97 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (td, J=11,8, 1,8 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,23 (td, J=11,8, 1,8 Hz, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 0,37 (d, J=14,3 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 554,0.

**Etapla 2: 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**

10 Se cargó un vial de 1 dram con 13-cloro-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (66 mg, 0,119 mmol) y NMP (250 µl). A esa solución se le añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (200 µl, 2,51 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C con agitación durante una noche. Después de 16 h, se añadieron 200 µl más de amina y la agitación continuó durante 24 h más. La mezcla en bruto se enfrió, se filtró a través de un filtro de punta de jeringa de 0,45 µ y se purificó directamente por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5 µm, Disolventes: A: 95:5 de agua/acetonitrilo; B: 95:5 de acetonitrilo/agua; Tampón: acetato de amonio 10 mM, % de gradiente B (tiempo): 49 % (11 min), Caudal: 30 ml/min, 4 inyecciones monitorizadas a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se filtraron a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con acetona al 50 % en DCM. El producto aislado se disolvió en 1 ml de etanol y se añadió 1 ml de agua desionizada gota a gota, girando ligeramente el vial para dar un precipitado de color blanco. Los sólidos se sonicaron durante 2 min y se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (36,5 mg, 50 %). LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> 617. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,50 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,31 (t, J=6,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 6,92 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,52 (m, 2H), 4,11 - 4,03 (m, J=11,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, J=11,7, 3,4 Hz, 1H), 3,73 - 3,70 (m, 3H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 2,94 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,93 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 0,48 (d, J=11,5 Hz, 1H).

**Ejemplo 278**

30 **2-[10-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol**



**Etapla 1: 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo**

35 El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo, etapa 1 (Ejemplo 135). El material se purificó por cromatografía ultrarrápida: (40 g ISCO RediSep Rf, acetato de etilo/hexanos al 0 % [100 ml], 0-15 % [150 ml], 15 % [200 ml], 15-50 % [400 ml]). Las fracciones que contenían el producto mas impureza se recogieron y se concentraron a presión reducida. Este aceite de color amarillo se diluyó con 10 ml de éter frío y se añadieron hexanos lentamente hasta que se formó un sólido de color blanco. El sólido se recogió frío y se lavó con hexanos para dar el compuesto del título (1,38 g, 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (t, J=1,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=10,5, 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

**Etapla 2: 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-3-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo**

50 El compuesto del título se preparó usando 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 1 (Ejemplo 3). El material se purificó por cromatografía ultrarrápida: (40 g ISCO RediSep Rf, acetato de etilo/DCM al 0 % [100 ml], 0-15 % [750 ml]). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (764 mg, 43 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,67 (dd, J=1,7, 1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=10,1, 1,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 355,9.

55 **Etapla 3: 5-bromo-12-fluoro-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-11-carboxilato de metilo y 5-bromo-10-fluoro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-1-carboxilato de metilo**

Se cargó un vial de presión de 40 ml con 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-3-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo (764 mg, 2,15 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1282 mg, 3,22 mmol). La mezcla se suspendió en 1,2-diclorobenceno (5 ml) y se colocó en un bloque de reacción precalentado a 160 °C. Después de 20 min, la mezcla se concentró a presión de alto vacío. La suspensión de color negro resultante se diluyó con diclorometano y se sonicó durante varios minutos.

5 Se recogió un sólido de color castaño (212 mg) por filtración en forma de una mezcla 1:1 de productos regioisoméricos (30 % de rendimiento combinado). Este material se usó en forma de una mezcla. LCMS:  $T_R = 0,68$  min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 325,9; Waters Acquity SDS; Column-nType: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7  $\mu$ m 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 0-100% de B; Disolvente A: agua /TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo /TFA al 0,05 %; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 254 nm.

10 **Etapas 4: (S)-3-bromo-6-fluoro-5-(fenil(tetrahydro-2H-pirano-4-il)metil)-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de metilo**

15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-12-fluoro-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-11-carboxilato de metilo y 5-bromo-10-fluoro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-1-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 128). El material se purificó por HPLC preparativa: Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5  $\mu$ m, Disolventes: A: 95:5 de agua/acetonitrilo; B: 95:5 de acetonitrilo/agua; Tampón: acetato de amonio 10 mM, % de gradiente B (tiempo): 0 % (1 min), 0-100 % (15 min), Caudal: 30 ml/min, 7 inyecciones monitorizadas a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se filtraron a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo el producto con acetona para dar el compuesto del título (91 mg, 28 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,42 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,50 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 6,07 - 5,91 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,05 (dd, J=11,9, 2,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=11,8, 2,8 Hz, 1H), 3,56 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 1,99 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 2H), 0,95 (d, J=12,5 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 499,9.

30 **Etapas 5: 10-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-carboxilato**

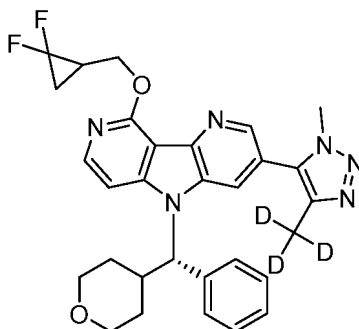
35 Un vial de 5 ml secado al horno se cargó con 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (86 mg, 0,221 mmol) y se diluyó con DMF (1 ml). A esa solución se le añadió (S)-3-bromo-6-fluoro-5-(fenil(tetrahydro-2H-pirano-4-il)metil)-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-carboxilato de metilo (91,8 mg, 0,184 mmol), yoduro de cobre (I) (5,3 mg, 0,028 mmol), trietilamina (0,039 ml, 0,276 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (16,0 mg, 0,014 mmol). El vial se cerró herméticamente y se desgasificó burbujeando con argón mientras se sonicaba durante 2 min. El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 40 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite y se purificó directamente por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5  $\mu$ m, Disolventes: A: 95:5 de agua/acetonitrilo; B: 95:5 de acetonitrilo/agua; Tampón: acetato de amonio 10 mM, % de gradiente B (tiempo): 0 % (1 min) 0-100 % (15 min), 100 % (4 min), Caudal: 30 ml/min, 2 inyecciones monitorizadas a 254nm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se disolvieron en DCM y se filtraron a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo el producto con acetona para dar 70,6 mg (74 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 6,21 - 6,06 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,41 - 3,29 (m, 1H), 3,14 - 2,96 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 2H), 0,99 - 0,93 (m, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 518,1.

45 **Etapas 6: 2-{10-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol**

50 El compuesto del título se preparó a partir de 10-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-11-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[5-(dimetil-1H-,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol (Ejemplo 142). Este material se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5  $\mu$ m, Disolventes: A: 95:5 de agua/acetonitrilo; B: 95:5 de acetonitrilo/agua; Tampón: acetato de amonio 10 mM, % de gradiente B (tiempo): 35 % (15 min), Caudal: 30 ml/min, 2 inyecciones monitorizadas a 254nm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se disolvieron en DCM y se filtraron a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo el producto con una solución 1:1 de DCM/acetona para dar el compuesto del título (9 mg, 36 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 6,10 - 6,04 (m, 1H), 4,07 (dd, J=11,7, 2,6 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=11,8, 2,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,36 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 1H), 2,07 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,77 (dd, J=5,8, 1,3 Hz, 6H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,51 (cd, J=12,3, 4,1 Hz, 1H), 1,00 (d, J=12,8 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 518,1.

65 **Ejemplo 279**

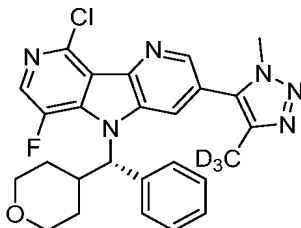
**13-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-**

**3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

- 5 El compuesto del título se preparó usando (2,2-difluorociclopropil)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-etoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (Ejemplo 129). Este material se purificó por HPLC preparativa; Columna: Waters XBridge C18 100x30 mm 5 µm, Disolventes: A: 95:5 de agua/acetonitrilo; B: 95:5 de acetonitrilo/agua; Tampón: acetato de amonio 10 mM, % de gradiente B (tiempo): 45 % (10 min), Caudal: 30 ml/min, 3 inyecciones monitorizadas @ 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se filtraron a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo el producto con acetona al 50 % para dar el compuesto del título (13,6 mg, 46 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 5,47 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,06 (dd, J=11,9, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,55 (td, J=11,8, 1,8 Hz, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,15 - 3,01 (m, 1H), 2,46 (ddd, J=13,4, 11,3, 7,2 Hz, 1H), 2,03 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,66 - 1,46 (m, 3H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 1,08 (d, J=13,6 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 548,2.

**Ejemplo 280**

- 20 **13-cloro-10-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



- 25 **Etapla 1: 2-cloro-5-fluoro-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

El compuesto del título se preparó usando 3-bromo-2-cloro-5-fluoropiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo, etapa 1 (Ejemplo 135). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida: (80 g ISCO RediSep Rf, diclorometano/hexanos al 0 % (250 ml), 0-100 % (1000 ml), 100 % (250 ml) después acetato de etilo al 0-5 % en DCM (625 ml)). Las fracciones se recogieron para dar el compuesto del título (1,75 g, 74 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=7,9, 3,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 12H).

- 35 **Etapla 2: 3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2-cloro-5-fluoropiridina**

El compuesto del título se preparó usando 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 1 (Ejemplo 3). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida: (40 g ISCO RediSep Rf, diclorometano/hexanos al 0 % (102 ml), 10-100 % (501 ml), 100 % (501 ml)). Las fracciones se recogieron para dar el compuesto del título (717 mg, 35 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,44 - 8,34 (m, 1H), 7,59 (dd, J=7,5, 3,0 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 331/333.

- 45 **Etapla 3: 5-bromo-13-cloro-10-fluoro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno**

El compuesto del título se preparó usando 3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2-cloro-5-fluoropiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 2 (Ejemplo 3). Este material se purificó por

5 cromatografía ultrarrápida: (40 g ISCO RediSep Rf, acetona/DCM al 0 % (102 ml), 10 % (102 ml), 20 % (501 ml), 20-50 % (150 ml), 50 % (150 ml), 50-70 % (150 ml)). Todas las fracciones que contenían producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con DCM para dar un sólido de color amarillo. El sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título (98 mg, 15 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,10 (s a, 1H), 8,78 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*=2,0 Hz, 1H).

**Etapa 4: 13-cloro-10-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno**

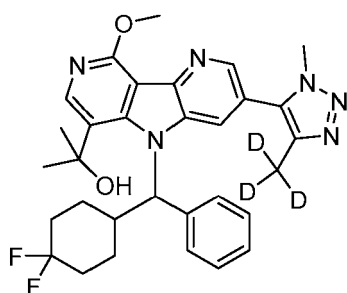
10 El compuesto del título se preparó usando 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol y 5-bromo-13-cloro-10-fluoro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 3 (Ejemplo 3). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, acetona/DCM al 0 % (102 ml), 0-25 % (450 ml) 25 % (351 ml)). Las fracciones se recogieron, se concentraron a presión reducida y el producto se trituró con DCM para dar el compuesto del título (45,7 mg, 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,17 (s a, 1H), 8,79 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 320.

20 **Etapa 5: 13-cloro-10-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

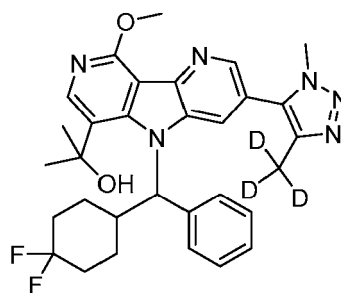
25 El compuesto del título se preparó usando 13-cloro-10-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 3). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, acetona/DCM al 0 % (75 ml), 0-15 % (150 ml), 15 % (150 ml), 15-25 % (150 ml), 25 % (250 ml)). Las fracciones se recogieron para dar el compuesto del título (60 mg, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 6,09 - 5,99 (m, 1H), 4,05 (dd, *J*=11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J*=12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (td, *J*=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,36 (td, *J*=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 2,08 (s a, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 0,98 (d, *J*=13,1 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 494.

**Ejemplos 281 y 282**

35 **2-{8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il}propan-2-ol**



Enantiómero 1, Ejemplo 281



Enantiómero 2, Ejemplo 282

40 **Etapa 1: 5-bromo-8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo**

45 Se preparó el compuesto del título usando (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanol y 3-bromo-9-metoxi-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-6-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo, etapa 4 (Ejemplo 135). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (24 g), eluyendo con hexano (51 ml), EtOAc al 20 %/hexano (252 ml), EtOAc del 20 al 50 % /hexano (357 ml, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (215 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 6,52 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,06 - 3,94 (m, 3H), 2,79 (c, *J*=10,7 Hz, 1H), 2,19 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,48 - 1,32 (m, 2H), 0,80 (d, *J*=12,3 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 544,10/546,10.

50 **Etapa 2: 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo**



El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo y 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo, etapa 5 (Ejemplo 135). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (24 g), eluyendo con hexano (51 ml), EtOAc al 25 %/hexano (252 ml), DCM (100 ml), acetona al 25 %/DCM (300 ml), acetona al 50 %/DCM (150 ml). Las fracciones que contenían el producto dieron el compuesto del título (74,8 mg, 34 %) que contenía impurezas, pero se usó tal cual. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,0 Hz, 3H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,31 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,70 (d, J=2,0 Hz, 3H), 2,84 (s a, 1H), 2,25 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,03 - 1,76 (m, 3H), 1,70 - 1,49 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 0,81 (d, J=12,3 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 564,25.

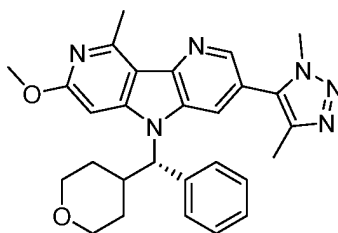
**Etapa 3: 2-[8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol**

El compuesto del título se preparó a partir de 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol (Ejemplo 142). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Waters X-Bridge C18, 30x100 mm S5; A = 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, acetato de amonio 10 mM, B = 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, acetato de amonio 10 mM; 40 % de B, 20 min, 30 ml/min, detección a 254 nm). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar 39,6 mg de un sólido de color blanco. Los productos enantioméricos se separaron mediante HPLC quiral: columna prep. Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: MeOH al 10 % en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa), Temp.: 35 °C, Caudal: 70 ml/min. durante 19 min; UV monitorizado @ 252 nm. Inyección: 0,25 ml de ~10 mg/ml en MeOH (40 mg purificados mediante inyección apilada). El pico 1 dio el enantiómero 1 (17,1 mg, 22 %). El pico 2 dio el enantiómero 2 (18,8 mg, 25 %). Enantiómero 1: (T<sub>R</sub> de HPLC quiral = 10,92 min): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,25 (s a, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,84 (s, 4H), 1,45 (s a, 2H), 0,91 - 0,78 (m, 1H), 0,61 - 0,50 (m, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 564,40.

Enantiómero 2 (T<sub>R</sub> de HPLC quiral = 14,05 min) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,25 (s a, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,84 (s, 4H), 1,45 (s a, 2H), 0,91 - 0,78 (m, 1H), 0,61 - 0,50 (m, 1H). LCMS: m/z (M+H)<sup>+</sup> 564,35.

**Ejemplo 283**

**5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-metoxi-13-metil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



**Etapa 1: 5-bromo-2-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-nitropiridina**

El compuesto del título se preparó usando ácido (6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)borónico de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 1 (Ejemplo 3). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (40 g), eluyendo con hexano (95 ml), DCM del 0 al 100 %/hexano (300 ml, gradiente lineal), DCM al 20 % (200 ml), EtOAc del 0 al 20 %/DCM (300 ml, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (990 mg, 55,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (d, J=0,5 Hz, 1H), 8,48 - 8,40 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J=2,8 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 324/326.

**Etapa 2: 5-bromo-11-metoxi-13-metil-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-2-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-nitropiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 2 (Ejemplo 3). La mezcla se enfrió y se concentró

hasta casi sequedad, después se añadió DCM. El compuesto del título (228 mg, 26 %) se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanquecino. Las aguas madre se volvieron a concentrar y este proceso se repitió. Las aguas madre residuales se purificaron sobre SiO<sub>2</sub> (24 g), eluyendo con DCM (200 ml), acetona al 5 %/DCM (200 ml), acetona al 10 %/DCM (200 ml). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 363 mg (25,6 %) de un sólido de color blanquecino que contenía el producto deseado, mono y dióxidos de 1,2-bis(difenilfosfino)etano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 1H), 7,77 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,10 (s, 3H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 292,0.

**Etapa 3: 5-bromo-11-metoxi-13-metil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

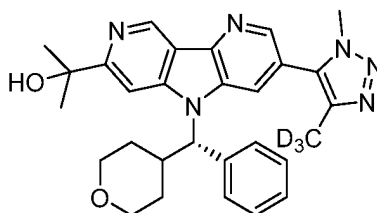
El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-11-metoxi-13-metil-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 3). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (24 g), eluyendo con hexano (51 ml), EtOAc al 20 %/hexano (396 ml), EtOAc del 20 al 100 % /hexano (645 ml, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (180 mg, cuant.). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,20 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,51 (td, J=11,8, 1,8 Hz, 1H), 3,37 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,08 - 3,05 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,91 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,56 - 1,50 (m, 1H), 1,39 - 1,29 (m, J=13,2, 4,4 Hz, 1H), 1,11 (d, J=14,3 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 466/468.

**Etapa 4: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-metoxi-13-metil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-11-metoxi-13-metil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno and 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con el procedimiento descrito para 12-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 4) (80 °C, 16 h). Este material se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue 25,5 mg (37 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 5,73 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 6H), 3,88 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,46 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,29 (s a, 3H), 1,67 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,01 (d, J=13,6 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 483.

**Ejemplo 284**

**2-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il}propan-2-ol**



**Etapa 1: 2,4-dicloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-2,4-dicloropiridina (10,0 g, 44,1 mmol), dioxano (300 ml), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (16,79 g, 66,1 mmol), acetato potásico (12,98 g, 132 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> diclorometano (1,800 g, 2,20 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la solución durante 2 min. Esta se calentó durante 2 h a 95 °C. El disolvente se evaporó y el material en bruto se usó directamente para la reacción siguiente.

**Etapa 2: 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2,4-dicloropiridina**

El compuesto del título se preparó usando 2,4-dicloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 1 (Ejemplo 3) con la siguiente modificación (65 °C,

1,5 h). Este material se purificó usando una columna de gel de sílice de 330 g eluyendo con [DCM al 5 %/acetona] al 2-50 %/hexanos para dar el compuesto del título (7,44 g, 48,4 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,52 (s, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 349,9.

### 5 Etapa 3: 5-bromo-2-(4,6-dicloropiridin-3-il)piridin-3-amina

Un vial de centelleo de 20 ml se cargó con 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2,4-dicloropiridina (113 mg, 0,324 mmol), Fe (54,3 mg, 0,971 mmol), CaCl<sub>2</sub> (35,9 mg, 0,324 mmol), EtOH (10 ml) y agua (0,5 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo en bruto se purificó sobre una columna de SiO<sub>2</sub> de 24 g eluyendo con 0-50 % de (NH<sub>3</sub> 2 N/MeOH en EtOAc) al 10 %/DCM para dar el compuesto del título (83 mg, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,21 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,72 (s a, 2H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 319,8.

### 15 Etapa 4: 5-bromo-11-cloro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-2-(4,6-dicloropiridin-3-il)piridin-3-amina (2,00 g, 6,27 mmol) y THF (80 ml) Este se agitó y se enfrió a 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida (1 M en THF, 21,3 ml, 21,3 mmol) gota a gota y la solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después de 0,5 h, se eliminó el baño de hielo. Después de 3 h, la reacción se interrumpió con NHCl<sub>4</sub> acuoso saturado. La mezcla se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo oscuro. Este se sometió a purificación sobre una columna de gel de sílice de 80 g eluyendo con acetona al 0 - 10 %/DCM para obtener el compuesto del título (761 mg, 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,15 (s a, 1H), 9,18 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J=0,8 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 283,8.

### 25 Etapa 5: 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-11-cloro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 3). Este material se purificó sobre una columna de gel de sílice de 80 g eluyendo con EtOAc al 10-100 %/Hexanos para dar el compuesto del título (1,04 g, 69,9 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (d, J=0,5 Hz, 1H), 8,82 - 8,76 (m, 1H), 8,67 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,20 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 5,83 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=11,3, 2,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=11,3, 2,5 Hz, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,47 (m, J=3,8 Hz, 1H), 1,36 - 1,24 (m, J=4,8 Hz, 1H), 0,91 (d, J=12,0 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 457,9.

### 40 Etapa 6: 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

A un vial de presión nominal de 2 dram que contenía 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (230 mg, 0,403 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (34,9 mg, 0,030 mmol) y yoduro de cobre (I) (11,51 mg, 0,060 mmol) se le añadió 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (157 mg, 0,403 mmol) aclarado con DMF (2,5 ml) en un vial mediante una pipeta tarada. A esta solución se le añadió TEA (0,084 ml, 0,604 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo con argón mientras se sometía a sonicación durante 1-2 min. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de 16 h la mezcla se enfrió, se filtró a través de celite usando diclorometano y se concentró a alto vacío hasta un aceite de color pardo. Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (12 g), eluyendo con acetona/diclorometano (0-60 %). Las fracciones se recogieron para dar el compuesto del título (110 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,38 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 5H), 5,42 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 3,38 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,09 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,01 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,67 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,11 (d, J=12,5 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 476.

### 55 Etapa 7: 5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-(prop-1-en-2-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

se cargó un vial de presión nominal de 40 ml con 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (212 mg, 0,445 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30,6 mg, 0,033 mmol), carbonato de cesio (290 mg, 0,891 mmol) y 2,5 ml de dioxano. A esta mezcla se le añadió pinacol éster del ácido isopropenilborónico (150 mg, 0,891 mmol) mediante aclarado con una jeringa tarada con 1,0 ml de dioxano seguido de triciclohexilfosfina (1 M en tolueno, 67 µl, 0,067 mmol) mediante una jeringa (aclarado con jeringa en la mezcla de reacción usando 1,0 ml de dioxano). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se desgasificó usando sonicación mientras se burbujeaba con argón durante 2 min. El vial se puso en un bloque de reacción precalentado a 115 °C. Después de 18 h la mezcla se enfrió y se concentró. Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (24 g), eluyendo con DCM (51 ml), acetona al 20 %/DCM (300 ml), acetona del 20 al 100 %/DCM (456 ml, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto dieron el compuesto del título (185,2 mg, 86 %). RMN <sup>1</sup>H

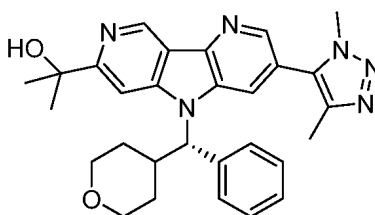
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,59 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,51 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,46 (t, J=1,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J=3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,55 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,36 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,04 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,35 (m, J=12,4, 12,4, 4,3 Hz, 1H), 1,14 (d, J=12,5 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 482,3.

**Etapa 8: 2-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol**

10 A un vial de centelleo de 20 ml que contenía 5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-(prop-1-en-2-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (185,2 mg, 0,385 mmol) se le añadió 2-propanol (3,2 ml) y DCM (0,6 ml). El matraz se purgó con oxígeno y se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)manganeso (III) (23,3 mg, 0,038 mmol) en forma de un sólido en una porción, seguido de fenilsilano (95 µl, 0,77 mmol) en forma de un líquido puro. Después de agitar vigorosamente durante 45 min en atmósfera de globo de oxígeno, la mezcla se inactivó con tiosulfato sódico al 20 % y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 292 mg de un residuo transparente de color pardo claro. Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (12 g), eluyendo con DCM (51 ml), acetona al 30 %/DCM (200 ml), acetona al 50 %/DCM (200 ml), acetona al 70 %/DCM (300 ml). Las fracciones que contenían el producto dieron 156 mg de una película de color blanco. Este material se combinó con 23,5 mg de producto preparado previamente de manera idéntica y purificado adicionalmente mediante HPLC preparativa en ocho inyecciones equivalentes en 1,7 ml de metanol cada una: Columna: XBridge phenyl, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con bicarbonato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con bicarbonato de amonio 10 mM; 20 % de B durante 30 segundos, 45-70 % de B durante 20 min; Caudal: 50 ml/min; detección a 254 nm. Las fracciones combinadas se concentraron y el residuo de color blanco se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La porción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (132 mg, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 5,52 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,03 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 1H), 1,12 (d, J=13,3 Hz, 1H). LCMS: T<sub>R</sub> = 0,794 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 500,30: Waters Acquity SDS; Tipo de columna: ACQUITY UPLCO® BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 2-98 % de B; Disolvente A: agua /TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo /TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm. T<sub>R</sub> de HPLC = 10,01 min; Columna: Xbridge C18 3,5 µm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %; Fase móvil B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; Gradiente 40-80 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nM). T<sub>R</sub> de HPLC = 12,07 min Columna: Xbridge Fenil 3,5 µm, 3,0x150 mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %; Fase móvil B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH=9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; Gradiente 40-80 % de B durante 15 min; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm y 254 nM).

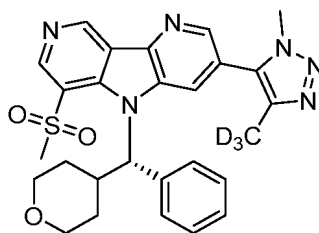
40 **Ejemplo 285**

**2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol**



45 Preparado de acuerdo con el procedimiento para 2-15-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol usando 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,54 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 5H), 5,53 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J=11,4, 2,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,56 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,36 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 - 2,03 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,69 - 1,56 (m, J=12,6, 12,6, 4,4 Hz, 1H), 1,47 - 1,34 (m, J=13,3, 4,5 Hz, 1H), 1,10 (d, J=13,3 Hz, 1H). LCMS: T<sub>R</sub> = 0,63 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 497,2: (columna Acquity de Waters: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm).

**Ejemplo 286**

**10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

5

**Etapa 1: 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 3-bromo-9-metoxi-6-(metilsulfonil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 3 (Ejemplo 128). La mezcla de reacción en bruto se concentró y los sólidos resultantes se suspendieron en DCM y se recogieron por filtración. La torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de DCM seguido de varios volúmenes de hexanos para dar 155 mg del producto deseado. El sobrenadante se cargó directamente sobre la columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, metanol/DCM al 0 % [75 ml], 0-4 % [201 ml], 4 % [201 ml], 4-10 % [200 ml]). Las fracciones se recogieron para dar el producto en forma de un sólido de color castaño. El sólido se combinó con el lote anterior para dar el compuesto del título (771 mg, 62 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,93 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,85 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). LCMS: T<sub>R</sub> = 0,60 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 376,0.

20

**Etapa 2: 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

25 El compuesto del título se preparó a partir de 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (250 mg, 0,666 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 128). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g ISCO RediSep Rf, acetona/DCM al 0 % [102 ml], 0-35 % [400 ml], 35 % [400 ml], 35-60 % [600 ml]). Las fracciones se recogieron para dar el compuesto del título (336 mg, 0,611 mmol, 92 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,93 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,07 (dd, J=11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,79 (dd, J=11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54 (t, J=11,9 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,22 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,19 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 0,37 (d, J=12,8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 550.

35

**Etapa 3: 13-cloro-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

40 El compuesto del título se preparó usando 10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 3 (Ejemplo 118). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, acetona/DCM al 0 % [75 ml], 0-25 % [250 ml], 25 % [200 ml], 25-100 % [400 ml]). Las fracciones se recogieron para dar el compuesto del título (282 mg, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 6,97 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J=11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (td, J=11,8, 1,8 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,28 - 3,18 (m, J=1,8 Hz, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 1H), 2,23 - 2,19 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, J=4,3 Hz, 1H), 1,70 - 1,59 (m, J=5,3 Hz, 1H), 0,37 (d, J=13,3 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 554,0.

45

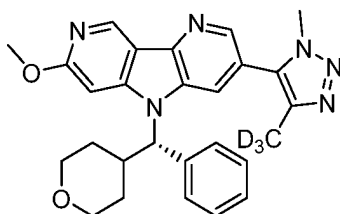
**Etapa 4: 10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

55 A una suspensión de 13-cloro-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (27 mg, 0,049 mmol) en metanol (0,5 ml) se le añadió una gota de trietilamina y Pd/C al 10% -punta de espátula pequeña, sin medir. La reacción se realizó en un vial de dos dram. El vial se purgó con hidrógeno y se mantuvo a atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Después de 6,5 h, la mezcla se filtró a través de celite usando metanol y se concentró para dar 31,2 mg de una película de color amarillo. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en

forma de dos inyecciones aproximadamente equivalentes en 500  $\mu$ l y 1 ml de metanol: Waters X-Bridge C18, 30x100 mm S5; A = 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, acetato de amonio 10 mM, B = 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, acetato de amonio 10 mM; 28 % de B, 30 min, 30 ml/min, detección a 254 nm. Las fracciones se recogieron para dar el compuesto del título (17,9 mg, 69 %). RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,86 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,62 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,40 (d,  $J=7,8$  Hz, 3H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,07 - 2,88 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 0,46 - 0,31 (m, 1H). LCMS: (M+H) $^+$  520.

### Ejemplo 287

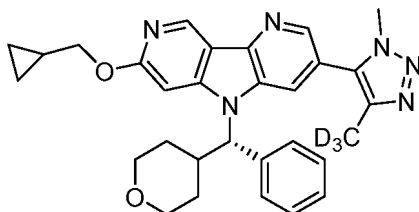
#### 11-Metoxi-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0 $^{2,7}$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



Se preparó una solución de metóxido sódico como sigue: Un vial que contenía 1,0 ml de metanol seco se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió sodio (56,0 mg, 2,44 mmol). El vial se agitó y se sometió a sonicación de forma breve e intermitente hasta que se consumió el metal. En un vial de 2 dram separado, se disolvió 11-cloro-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0 $^{2,7}$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (27,3 mg, 0,057 mmol) en 0,5 ml de metanol seco y se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. A esta solución se le añadió 0,5 ml de la solución de metóxido sódico. El vial de reacción se calentó a 60  $^{\circ}\text{C}$ . Después de 19 h se añadieron 300  $\mu$ l más de solución de metóxido sódico metanólico y la temperatura se elevó a 80  $^{\circ}\text{C}$ . Después de calentar 22 h más, la mezcla se enfrió y se filtró a través de un lecho de  $\text{SiO}_2$  con DCM-MeOH al 10 %/DCM para dar 24 mg de un sólido de color blanco. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en forma de una sola inyección en 700  $\mu$ l de metanol: Waters X-Bridge C18, 30x100 mm S5; A = 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, acetato de amonio 10 mM, B = 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, acetato de amonio 10 mM; 30 % de B, 30 min, 30 ml/min; detección a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron a alto vacío y se pasaron a través de un tapón de pipeta de  $\text{SiO}_2$  con DCM, después MeOH 5 %/DCM para dar el compuesto del título (16,2 mg, 56,9 %). RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,20 (s, 1H), 8,43 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,33 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,04 (dd,  $J=11,5$ , 2,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,53 (td,  $J=11,9$ , 1,9 Hz, 1H), 3,38 (td,  $J=11,8$ , 2,0 Hz, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 1,96 (d,  $J=13,6$  Hz, 1H), 1,63 - 1,49 (m,  $J=13,3$ , 4,0 Hz, 1H), 1,48 - 1,35 (m,  $J=13,1$ , 4,5 Hz, 1H), 1,20 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H). LCMS: (M+H) $^+$  472.

### Ejemplo 288

#### 11-(ciclopropilmetoxi)-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0 $^{2,7}$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



El compuesto del título se preparó usando 11-cloro-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0 $^{2,7}$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-etoxi-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0 $^{2,7}$ ]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 2 (Ejemplo 129). Este material se purificó mediante HPLC preparativa en forma de una sola inyección en 800  $\mu$ l de metanol con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; 30 % de B durante 30 min; Caudal: 30 ml/min; detección a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. El residuo se recogió en diclorometano y se pasó a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con DCM al 0-100 %/acetona para dar el compuesto del título (3,9 mg, 22 %) con una pureza del 96 % junto con una fracción impura (2,0 mg, 79 % de pureza). RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,17 (d,  $J=0,5$  Hz, 1H), 8,42 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J=7,0$  Hz,

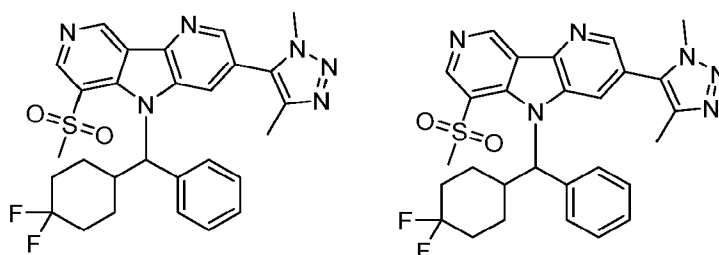
2H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 5,32 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 4,32 (d,  $J=6,5$  Hz, 2H), 4,05 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,53 (td,  $J=11,9$ , 1,9 Hz, 1H), 3,38 (td,  $J=11,9$ , 1,9 Hz, 1H), 3,14 - 2,98 (m,  $J=11,1$ , 11,1, 11,1 Hz, 1H), 1,96 (d,  $J=13,1$  Hz, 1H), 1,56 (td,  $J=12,5$ , 4,1 Hz, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 2H), 1,20 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 0,75 - 0,66 (m, 2H), 0,49 - 0,41 (m, 2H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 512.

5

### Ejemplos 289 y 290

#### 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

10



Ejemplo 289, Enantiómero 1

Ejemplo 290, Enantiómero 2

#### Etapa 1: 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

15

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-9-metoxi-6-(metilsulfonil)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina y el compuesto 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 3 (Ejemplo 128). La mezcla en bruto se concentró y los sólidos resultantes se suspendieron en DCM y se recogieron por filtración. La torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de DCM seguido de varios volúmenes de hexanos para dar 111 mg del producto deseado. El sobrenadante se cargó directamente sobre la columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, metanol/DCM al 0 % [75 ml], 0-4 % [201 ml], 4 % [201 ml], 4-10 % [200 ml]). Las fracciones se recogieron para dar el producto en forma de un sólido de color castaño. El sólido se combinó con el lote anterior para dar el compuesto del título (300 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 8,75 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,84 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 376,0.

20

25

#### Etapa 2: 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

30

El compuesto del título se preparó usando 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 128). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida: (40 g ISCO RediSep Rf, acetona/DCM al 0 % [102 ml], 0-30 % [400 ml], 30 % [400 ml], 30-100 % [400 ml]). Las fracciones se recogieron para dar 297 mg más del producto deseado. Los lotes se combinaron para dar el compuesto del título (343 mg, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,69 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m,  $J=1,8$  Hz, 4H), 6,92 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 4,43 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,99 - 1,85 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 0,59 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 581,0.

40

#### Etapa 3: 13-cloro-8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

45

El compuesto del título se preparó usando 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 3 (Ejemplo 118). El material en bruto se trituró con DCM para dar un sólido de color blanco que se recogió por filtración en forma del producto deseado. El sobrenadante se concentró y el proceso de trituración se repitió tres veces para dar un rendimiento combinado de 197 mg de producto puro. El sobrenadante se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep Rf, etilacetato/DCM al 0 % [102 ml], 0-30 % [252 ml], 30 % [300 ml], 30-100 % [252 ml]). Los lotes combinados dieron el compuesto del título (267 mg, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 7H), 6,96 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,86 - 2,70 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 585,0.

50

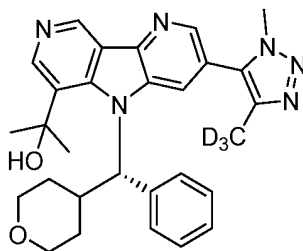
55

**Etapla 4: 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

5 A un vial de 2 dram que contenía una suspensión de 13-cloro-8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (21,5 mg, 0,037 mmol) en metanol (0,7 ml) se le añadió una gota de trietilamina y Pd-C al 10% (7,8 mg, 7,35 µmol). El vial se lavó abundantemente con gas hidrógeno y se agitó en atmósfera de globo del mismo a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite aclarando con 1:1 de DCM/metanol para producir 24,6 mg de un sólido de color amarillo. Este sólido se trituró con DCM para dar una mezcla racémica de los compuestos del título (12,2 mg, 60 %), en forma de un sólido de color blanquecino. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa: columna prep. Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 30 % en CO<sub>2</sub>, 150 bar (15 mPa), 35 °C; Caudal: 70 ml/min. durante 14 min; UV monitorizado @ 220 nm; Inyección: 0,35 ml de ~6 mg/ml en 1:1 de MeOH:CHCl<sub>3</sub> (12 mg purificados mediante inyección apilada). SFC quiral pico 1 (T<sub>R</sub>=4,74 min); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,86 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,47 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 6,94 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (d, J=2,8 Hz, 3H), 1,67 (d, J=12,0 Hz, 2H), 0,67 - 0,56 (m, 1H). LCMS: T<sub>R</sub> = 1,079 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 551. SFC quiral pico 2 (T<sub>R</sub>=11,24 min); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,86 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,47 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 6,94 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,70 - 1,70 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, J=15,1, 3,3 Hz, 2H), 0,68 - 0,57 (m, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 551.

**Ejemplo 291**

25 **2-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il}propan-2-ol**



30 **Etapla 1: 13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-10-(prop-1-en-2-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno**

El compuesto del título se preparó usando 2-{13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il}propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para 8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-(propan-2-iloxi)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 3 (Ejemplo 118). La mezcla se trató del mismo modo para dar el compuesto del título (13,4 mg, 61 %). LCMS: T<sub>R</sub> = 1,182 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 516,25; Waters Acquity SDS; Tipo de columna: ACQUITY UPLCO® BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 2-98 % de B; Disolvente A: agua /TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo /TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm.

**Etapla 2: 2-{13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il}propan-2-ol**

45 El compuesto del título se preparó usando 13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-10-(prop-1-en-2-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-11-(prop-1-en-2-il)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno. LCMS: T<sub>R</sub> = 1,027 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 534,25; Waters Acquity SDS; Tipo de columna: Acquity UPLC® BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 2-98 % de B; Disolvente A: agua /TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo /TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm.

**Etapla 3: 2-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il}propan-2-ol**

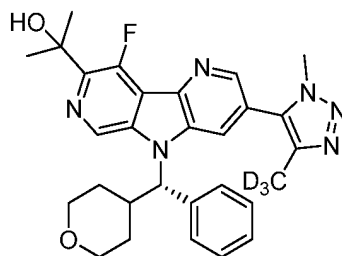
55 A un vial de 2 dram que contenía 2-{13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il}propan-2-ol (13,4 mg, 0,025 mmol) en metanol (1,0 ml) se le añadió Pd/C al 10% (5,3 mg, 5,00 µmol) y trietilamina (2,5 mg, 0,025 mmol). El vial se purgó con hidrógeno



y se agitó vigorosamente en atmósfera de globo del mismo. Después de 4 h, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; 20 a 70 % de B durante 15 min; Caudal: 30 ml/min; detección a 254 nm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se disolvieron en DCM, se pasaron a través de un lecho de gel de sílice con metanol al 5-10 %/DCM y se concentraron para dar el compuesto del título (4,1 mg, 32 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,64 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 6H), 7,25 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=11,4, 2,9 Hz, 1H), 3,71 (dd, J=11,7, 3,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, J=1,8 Hz, 1H), 3,20 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,26 (d, J=13,3 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,49 (cd, J=12,7, 4,8 Hz, 1H), 0,34 (d, J=13,1 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 500.

### Ejemplo 292

**2-{13-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol**



### Etapa 1: 5-bromo-2-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3-nitropiridina

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)borónico de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 1 (Ejemplo 3). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (120 g), eluyendo con hexano (100 ml), DCM al 30 %/hexano (750 ml), DCM del 30 al 100 %/hexano (1500 ml, gradiente lineal), DCM (700 ml). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (1,22 g, 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 - 9,01 (m, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 1H), 8,41 (dd, J=5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J=4,8 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 333.

### Etapa 2: 5-bromo-12-cloro-13-fluoro-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

A un vial de presión nominal de 40 ml que contenía 5-bromo-2-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3-nitropiridina (1,22 g, 3,67 mmol) y 1,2-diclorobenceno (15 ml) se le añadió 1,2-bis(difenilfosfino)etano (3,65 g, 9,17 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 165 °C. Después de 15 min la mezcla se enfrió y se concentró a alto vacío para dar un residuo oscuro. El material en bruto se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (12 g), eluyendo con hexano (51 ml), EtOAc al 20 %/hexano (252 ml), EtOAc del 20 al 50 % /hexano (357 ml, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (131 mg, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,41 (s a, 1H), 8,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J=2,3 Hz, 1H).

### Etapa 3: 5-bromo-12-cloro-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-12-cloro-13-fluoro-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 128). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (24 g), eluyendo con hexano (51 ml), EtOAc del 0 al 100 % /hexano (825 ml, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar 243 mg del compuesto del título en forma de una película de color amarillo. La RMN <sup>1</sup>H fue consistente con lo deseado más impurezas. Este material se usó tal cual. LCMS: T<sub>R</sub> = 1,10 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 475,6; (columna Acquity de Waters: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm).

### Etapa 4: 12-cloro-13-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-12-cloro-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno y 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con el procedimiento descrito para 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-

il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno. Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (12 g), eluyendo con DCM (37 ml), EtOAc al 15 %/DCM (200 ml), EtOAc del 15 al 100 %/DCM (400 ml, gradiente lineal), EtOAc (100 ml). Las fracciones que contenían producto se recogieron para dar el compuesto del título (55 mg, 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 5H), 5,54 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (dd, J=12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,55 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,38 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,12 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J=13,3 Hz, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,43 (cd, J=12,3, 4,6 Hz, 1H), 1,15 (d, J=12,5 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 494.

**Etapas 5:** **1-[13-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]etan-1-ona**

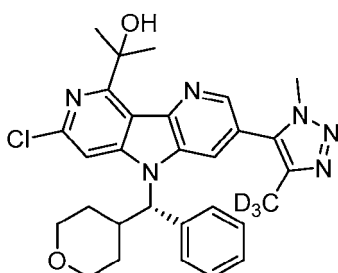
El compuesto del título se preparó usando 12-cloro-13-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(1-etoxietenil)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (Ejemplo 170). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (4 g), eluyendo con DCM (60 ml), acetona al 10 %/DCM (100 ml), acetona al 20 %/DCM (50 ml), acetona al 30 %/DCM (50 ml), acetona al 50 %/DCM (50 ml). Las fracciones que contenían producto se concentraron para dar 24,9 mg (44,6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 5,62 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,93 (m, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,55 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,39 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,01 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,44 (cd, J=12,3, 4,3 Hz, 1H), 1,14 (d, J=12,3 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 502.

**Etapas 6:** **2-[13-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol**

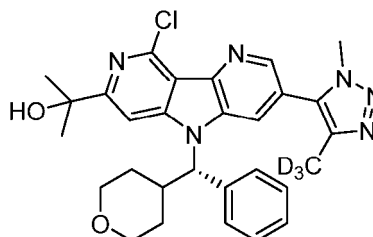
El compuesto del título se preparó usando 1-[13-fluoro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]etan-1-ona de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol, (Ejemplo 142). Este material se purificó mediante HPLC preparativa en forma de tres inyecciones en 0,5 ml de metanol cada una con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; 29 % de B durante 30 min, 100 % de B durante 5 min; Caudal: 30 ml/min; detección a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a sequedad a alto vacío. El residuo de color blanco resultante se pasó a través de un lecho de gel de sílice usando DCM, después acetona al 10-50 %/DCM para dar el compuesto del título (9,4 mg, 36 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,21 (dd, J=6,0, 3,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,53 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=11,5, 2,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (dd, J=12,2, 3,1 Hz, 1H), 3,55 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,40 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,20 - 3,06 (m, J=11,0 Hz, 1H), 1,99 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,74 (s, 6H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, J=13,1, 4,3 Hz, 1H), 1,21 (d, J=12,5 Hz, 1H). LCMS: T<sub>R</sub> = 0,915 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 518; (Waters Acquity SDS; Tipo de columna: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 0-100% de B; Disolvente A: agua al 100 %/TFA al 0,05 %; Disolvente B: ACN al 100 % con/TFA al 0,05 %; Detección: UV = 220 nm).

**Ejemplos 293 y 294**

**2-[11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]propan-2-ol y 2-[13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol**



**Ejemplo 293, Isómero 1**



**Ejemplo 294, Isómero 2**

**Etapas 1:** **5-bromo-2-(2,6-dicloropiridin-3-il)-3-nitropiridina**

El compuesto del título se preparó usando ácido (2,6-dicloropiridin-3-il)borónico de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 1 (Ejemplo 3). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (40 g), eluyendo con hexano (51 ml), EtOAc al 10 %/hexano (1000 ml), EtOAc del 10 al 100 % /hexano (850 ml, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (891 mg, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,66 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 349.

**10 Etapa 2: 5-bromo-11,13-dicloro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-2-(2,6-dicloropiridin-3-il)-3-nitropiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-fluoro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 2 (Ejemplo 3). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,55 - 12,50 (m, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 317,8.

**Etapa 3: 5-bromo-11,13-dicloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

20 El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-11,13-dicloro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno, etapa 4 (Ejemplo 128). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (24 g), eluyendo con hexano (100 ml), EtOAc al 20 %/hexano (600 ml), EtOAc del 20 al 100 % /hexano (650 ml, gradiente lineal). LCMS: T<sub>R</sub> = 1,565 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 492,05; Waters Acquity SDS; Tipo de columna: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 μm 2,1 x 50 mm; Tiempo de ejecución: 2,20 min; 2-98 % de B; Disolvente A: agua /TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo /TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm.

**30 Etapa 4: 11,13-dicloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-11,13-dicloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno y 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,9,11-hexaeno-10-carboxilato de metilo, etapa 5 (Ejemplo 135). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (12 g), eluyendo con DCM (37 ml), EtOAc al 15 %/DCM (252 ml), EtOAc del 15 al 100 %/DCM (400 ml, gradiente lineal), EtOAc (100 ml). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (51,6 mg, 40 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 7H), 5,46 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 4H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 3,38 (td, J=11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,09 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,41 (cd, J=12,3, 4,6 Hz, 1H), 1,07 (d, J=13,0 Hz, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 510.

**45 Etapa 5: 1-{11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il}etan-1-ona y 1-{13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}etan-1-ona**

Los compuestos del título se prepararon usando 11,13-dicloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-11-(1-etoxietenil)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (Ejemplo 170). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (4 g), eluyendo con acetona al 10-30 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar los compuestos del título (45 mg, 86 %). La RMN <sup>1</sup>H fue consistente con una mezcla de productos de acoplamiento regioisoméricos que se usaron tal cual.

**60 Etapa 6: 2-{11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il}propan-2-ol y 2-{13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol**

Los compuestos del título se prepararon usando el producto de la etapa 5, este ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol, (Ejemplo 142). Este material se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (4 g), eluyendo con DCM (30 ml), acetona al 5 %/DCM (50 ml), acetona al 10 %/DCM (50 ml), acetona al 20 %/DCM (50 ml), acetona al 50 %/DCM (50 ml). Las fracciones recogidas dieron dos lotes (fracciones A y B) de material que se enriquecieron en los productos regioisoméricos individuales. Las fracciones A y B se purificaron

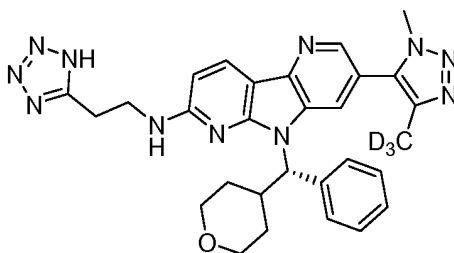
adicionalmente de manera independiente mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; 35 % de B durante 5 min, después 35-100 % de B durante 20 min, 100 % B durante 2 min; Caudal: 30 ml/min; detección a 254 nm).

5 Se aisló 2-{11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il}propan-2-ol (isómero 1, 4,8 mg) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 5H), 5,47 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=11,7, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,55 (td, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,37 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,67 - 1,53 (m, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,10 (d, J=12,3 Hz, 1H). LCMS: T<sub>R</sub> = 0,97 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 534,0: columna Acquity de Waters: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm.

15 Se aisló 2-{13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol (isómero 2, 25,4 mg) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 5H), 5,55 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 3,36 (td, J=11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,15 - 3,00 (m, 1H), 2,07 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,69 - 1,59 (m, J=4,3 Hz, 1H), 1,39 (cd, J=12,3, 4,1 Hz, 1H), 1,06 (d, J=13,3 Hz, 1H). LCMS: T<sub>R</sub> = 0,83 min; (ES): m/z (M+H)<sup>+</sup> 534,1: columna Acquity de Waters: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 min, después una parada de 0,5 min al 98 % de B; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: UV = 220 nm.

## 25 Ejemplo 295

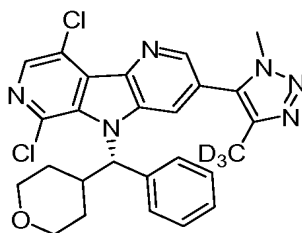
30 **5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-N-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-amina**



35 A 11-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (13 mg, 0,027 mmol) en un vial apto para microondas se le añadió clorhidrato de 2-(1H-tetrazol-5-il)etanamina (12,3 mg, 0,082 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (89 mg, 0,273 mmol) y DMSO (1,5 ml). El vial se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó en el microondas durante 0,5 h a 180 °C. Se filtró y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar el producto (56 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,57 (s a, 1H), 7,30 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,22 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,83 (d, J=8,1 Hz, 2H), 3,76 (d, J=11,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,28 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,44 (s a, 1H), 1,36 (d, J=9,5 Hz, 1H), 1,25 (s a, 2H); LCMS (M+1) = 553; T<sub>R</sub>=0,66 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## 50 Ejemplo 296

**10,13-dicloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



### Etapa 1: 5-bromo-2',5'-dicloro-3-nitro-2,4'-bipiridina

5 A ácido (2,5-dicloropiridina-4-il)borónico (1,000 g, 5,21 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1,470 g, 5,21 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió THF (30 ml). A esto se le añadió una solución de  $K_3PO_4$  (2,211 g, 10,4 mmol) en agua (15 ml), seguido de  $PdCl_2(dppf)_2 \cdot DCM$  (0,213 g, 0,261 mmol). El aire se reemplazó con  $N_2$  y el matraz se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó a  $80^\circ C$  con agitación en condiciones de reflujo. Después de 2,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró a través de un lecho de gel de sílice fino (~1 pulgada (2,4 cm)) y se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó por ISCO, columna de 80 g, eluyendo con EtOAc al 0-50 %/Hex para obtener 563 mg (31 %). RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,05 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 8,70 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,50 - 8,48 (m, 1H), 7,45 (d,  $J=0,5$  Hz, 1H).

### 15 Etapa 2: 3-bromo-6,9-dicloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina

Una mezcla de 5-bromo-2',5'-dicloro-3-nitro-2,4'-bipiridina (535 mg, 1,53 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (764 mg, 1,92 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) se calentó a  $160^\circ C$ . Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 %/DCM para obtener un 26 % del producto deseado. RMN  $^1H$  (400 MHz, acetona)  $\delta$  8,80 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 1H).

### 25 Etapa 3: 5-bromo-10,13-dicloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

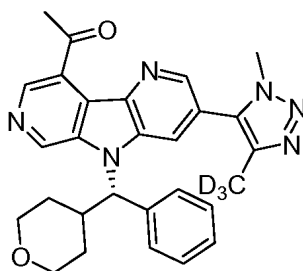
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-bromo-6,9-dicloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina (120 mg, 0,379 mmol) y THF (5 ml). A esto se le añadió (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (146 mg, 0,757 mmol),  $PPh_3$  (199 mg, 0,757 mmol) y trietilamina (0,106 ml, 0,757 mmol). Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (174 mg, 0,757 mmol) en forma de un sólido. La reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se cargó sobre una columna de gel de sílice de 24 g y se eluyó con EtOAc al 2-70 %/Hex para obtener 365 mg de material. El material se volvió a purificar sobre una columna de gel de sílice de 24 g eluyendo con acetona al 2-25 %/Hexanos para obtener 131 mg (70 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,54 (d,  $J=7,5$  Hz, 2H), 7,42 (t,  $J=7,4$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J=11,5, 2,5$  Hz, 1H), 3,88 (dd,  $J=11,2, 3,1$  Hz, 1H), 3,60 (td,  $J=11,9, 1,9$  Hz, 1H), 3,36 (td,  $J=11,9, 2,0$  Hz, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,13 (d,  $J=14,1$  Hz, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,35 - 1,25 (m, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 1H), 0,67 (d,  $J=13,6$  Hz, 1H).

### 40 Etapa 4: 10,13-dicloro-5-[4-( $^2H_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

Se pesaron (S)-3-bromo-6,9-dicloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina (50,0 mg, 0,102 mmol), 4-( $^2H_3$ )metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (36,9 mg, 0,102 mmol), CuI (2,9 mg, 0,015 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (8,2 mg, 7,13  $\mu$ mol), trietilamina (0,028 ml, 0,204 mmol) y DMF (2 ml) en un vial de centelleo de 20 ml y se cerró herméticamente en atmósfera de argón. El vial se colocó en un bloque de reacción precalentado a  $100^\circ C$ . Después de 7 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para obtener el producto deseado con un rendimiento del 23 %. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,67 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,37 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,28 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,73 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 3H), 3,24 (t,  $J=11,7$  Hz, 1H), 2,51 (s a, 1H), 1,94 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H), 1,53 - 1,36 (m, 2H), 0,86 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H). LCMS (M+1) = 510.

### 55 Ejemplo 297

#### 1-{5-[4-( $^2H_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-il}etan-1-ona



**Etapa 1: 5-bromo-3'-cloro-3-nitro-2,4'-bipiridina**

5 Siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 5-bromo-2',5'-dicloro-3-nitro-2,4'-bipiridina, el compuesto del título se sintetizó con el 44 % de rendimiento a partir de ácido (3-cloropiridin-4-il)borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,71 - 8,67 (m, 2H), 7,41 (dd, J=5,0, 0,5 Hz, 1H)

**10 Etapa 2: 3-bromo-9-cloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina**

15 Siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 3-bromo-6,9-dicloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina, se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 38 % a partir de 5-bromo-3'-cloro-3-nitro-2,4'-bipiridina. LCMS (M+1) = 282; T<sub>R</sub>=0,65 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Etapa 3: (S)-3-bromo-9-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina**

20 Siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 5-bromo-10,13-dicloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, el compuesto del título se sintetizó con un rendimiento del 60 % a partir de 3-bromo-9-cloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina. LCMS (M+1) = 456; T<sub>R</sub>=0,97 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**25 Etapa 4: 13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

30 (S)-3-bromo-9-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina (350 mg, 0,766 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (36,9 mg, 0,102 mmol), CuI (21,9 mg, 0,115 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (62,0 mg, 0,054 mmol), trietilamina (0,214 ml, 1,53 mmol) y DMF (15 ml) se pesaron en un vial de centelleo de 20 ml y se cerró herméticamente en atmósfera de argón. El vial se colocó en un bloque calefactor precalentado a 100 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH al 5 %/EtOAc, se inactivó con salmuera y la capa orgánica se separó y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida: (24 g ISCO RediSep 0-50 % de (NH<sub>3</sub> 2 M en EtOAc) al 10 %/EtOAc) para obtener (271 mg, 74 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 5,60 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (dd, J=11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,14 (c, J=11,1 Hz, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 1H), 1,13 (d, J=13,1 Hz, 1H), 0,98 - 0,77 (m, 1H).

**40 Etapa 5: 1-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-il]etan-1-ona**

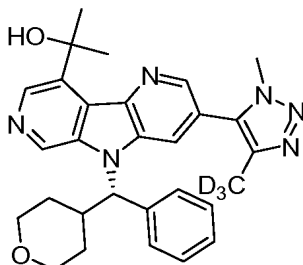
45 Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con 13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, tributil(1-etoxivinil)estannano (41,7 mg, 0,116 mmol) y dioxano (2 ml). Esto se siguió de la adición de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.DCM (8,6 mg, 10,50 μmol) y el aire se reemplazó con argón y el vial se cerró herméticamente en atmósfera de argón. Se calentó a 100 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 2,5 ml de THF y se filtró con un filtro de jeringa. Aproximadamente 0,5 ml de HCl ac. 6 N y se agitó. Después de 1,5 h, la reacción se neutralizó con unas gotas de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (solución al 10 %) y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el rotavapor para obtener una mezcla en bruto. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 21 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,05 (d, J=11,4 Hz, 1H),

4,06 (s, 3H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,73 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,50 (c,  $J=10,9$  Hz, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,29 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 3,01 - 2,96 (m, 3H), 1,73 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,34 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 0,97 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H).

### Ejemplo 298

5

**2-{5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2,7$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-il)propan-2-ol**



10

A 1-15-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2,7$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-il)etan-1-ona (20 mg, 0,041 mmol), disuelto en 3 ml de THF a temperatura ambiente se le añadió metililitio (0,129 ml, 0,207 mmol). Después de 30 min de agitación, la reacción se interrumpió con 0,5 ml de acetona y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 4,0 mg. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,73 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H), 7,35 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,27 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 6,03 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,94 - 3,88 (m, 2H), 3,72 (d,  $J=11,4$  Hz, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 6H), 1,71 (s a, 1H), 1,57 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 1,33 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 0,95 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H). LCMS (M+1) = 500,  $T_R=0,66$  min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40  $^\circ\text{C}$ ; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

15

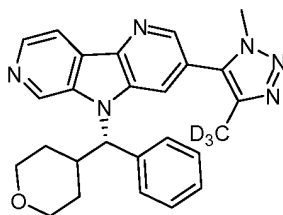
20

25

### Ejemplo 299

**5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2,7$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

30



A un vial apto para microondas que contenía 13-cloro-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2,7$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (25 mg, 0,053 mmol), 2,2,2-trifluoroetanamina (13,0 mg, 0,131 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (25,2 mg, 0,263 mmol), Pd(OAc) $_2$  (0,6 mg, 2,6  $\mu\text{mol}$ ), RuPhos (0,5 mg, 1,05  $\mu\text{mol}$ ) y dioxano (2 ml). El aire se reemplazó con argón y la mezcla se calentó a 120  $^\circ\text{C}$  durante 50 min. La mezcla de reacción se filtró y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 10-70 % de B durante 25 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 64 %. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,58 (s a, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,52 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,95 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 3,73 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 3,29 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 1,69 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 1,00 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H). LCMS (M+1) = 442.

35

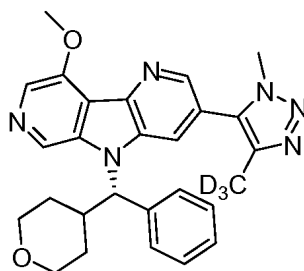
40

45

### Ejemplo 300

**13-metoxi-5-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0 $^2,7$ ]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

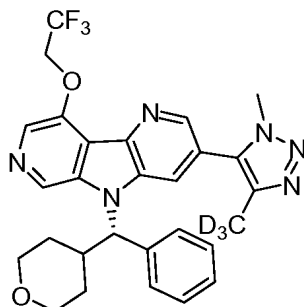
50



5 A un vial apto para microondas que contenía 13-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (10 mg, 0,021 mmol) y metanolato de sodio (22,7 mg, 0,105 mmol) y dioxano (1,5 ml). El aire se reemplazó con nitrógeno y la reacción se calentó a 120 °C durante 10 min. La muestra se inactivó mediante la adición de acetona y se concentró. Después se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 36 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s a, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,92 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,73 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 3H), 3,28 (t, J=11,2 Hz, 1H), 15 3,18 (d, J=5,1 Hz, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,70 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 1,31 (d, J=9,2 Hz, 1H), 0,96 (d, J=11,7 Hz, 1H). LCMS (M+1) = 472; T<sub>R</sub>=0,61 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## 20 Ejemplo 301

**5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-13-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

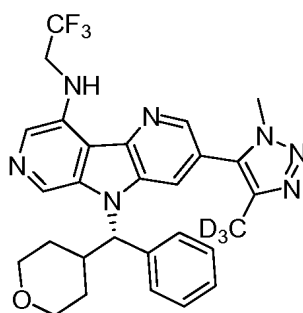


25 A un vial de microondas que contenía 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (11 mg, 0,023 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (1,66 ml, 23,1 mmol) y dioxano (1,5 ml). El aire se reemplazó con nitrógeno y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 0,5 h. La LC/MS no mostró producto. A esto se le añadió 5 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la reacción se calentó en el microondas a 185 °C durante 1,5 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 41 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,97 (d, J=11,4 Hz, 1H), 5,21 (c, J=8,9 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,73 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 1,91 (s, 9H), 35 1,71 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 1H). LCMS (M+1) = 540; T<sub>R</sub>=0,74 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

## Ejemplo 302

45 **5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-amina**

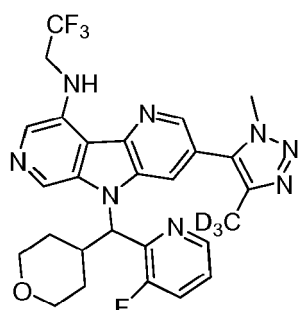




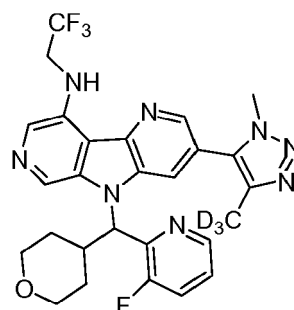
5 A un vial apto para microondas que contenía 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (11 mg, 0,023 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanamina (229 mg, 2,311 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadió RuPhos (0,216 mg, 0,462 μmol) seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2 mg, 0,69 μmol). El aire se reemplazó con argón y la reacción se calentó en el microondas a 125 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 61 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (s a, 1H), 8,68 - 8,57 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,92 (t, J=7,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,29 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 6H), 1,66 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,32 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,03 (d, J=14,3 Hz, 1H). LCMS (M+1) = 539; T<sub>R</sub>=0,72 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplos 303 y 304

20 **8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-amina**



Enantiómero 1, Ejemplo 303



Enantiómero 2, Ejemplo 304

### 25 Etapa 1: 5-bromo-3'-cloro-3-nitro-2,4'-bipiridina

30 Siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 5-bromo-2',5'-dicloro-3-nitro-2,4'-bipiridina, el compuesto del título se sintetizó con el 44 % de rendimiento a partir de ácido (3-cloropiridin-4-il)borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,71 - 8,67 (m, 2H), 7,41 (dd, J=5,0, 0,5 Hz, 1H).

### Etapa 2: 3-bromo-9-cloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina

35 Siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 3-bromo-6,9-dicloro-5H-pirrolo[3,2-b:5,4-c']dipiridina, se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 24 % a partir de 5-bromo-3'-cloro-3-nitro-2,4'-bipiridina. LCMS (M+1) = 282; T<sub>R</sub>=0,69 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 μ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### 40 Etapa 3: 5-bromo-13-cloro-8-[(R)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

Siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 5-bromo-10,13-dicloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 35 % a partir de 3-bromo-9-cloro-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina y (S)-(3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. LCMS (M+1) = 475; T<sub>R</sub>=0,92 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Etapas 4: 13-cloro-8-[(R)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

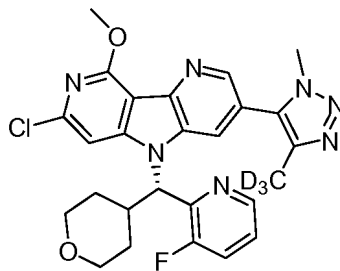
(R)-3-bromo-9-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:5,4-c']dipiridina (100 mg, 0,210 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (36,9 mg, 0,102 mmol), CuI (6,0 mg, 0,032 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17,0 mg, 0,015 mmol), trietilamina (0,059 ml, 0,420 mmol) y DMF (15 ml) se pesaron en un vial de centelleo de 20 ml y se cerró herméticamente en atmósfera de argón. El vial se colocó en un bloque de reacción precalentado a 100 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH al 5 %/EtOAc, se inactivó con salmuera y la capa orgánica se separó y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 24 g y se eluyó con B al 0-50 %/EtOAc para obtener (62,5 %) 65 mg. [B = (NH<sub>3</sub> 2M en EtOAc) al 10 %]. LCMS (M+1) = 495; T<sub>R</sub>=0,79 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Etapas 5: 8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-amina**

A un vial apto para microondas que contenía 13-cloro-8-[(R)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (25 mg, 0,051 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanamina (500 mg, 5,05 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadió RuPhos (0,471 mg, 1,01 μmol) seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,3 mg, 1,52 μmol). El aire se reemplazó con argón y la reacción se calentó en el microondas a 125 °C durante 25 min. El centro quiral se epimerizó como sigue: La reacción se concentró y se trató con MeOH (4 ml) y KotBu (60 mg). La mezcla resultante se calentó a 100 °C con agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante separación quiral usando las condiciones siguientes: Columna: Chiralpak AD 21 X 250 mm 5 u; Caudal: 15 ml/min; Tiempo de recolección: de 10 a 40 min; Disolvente A: heptano al 100 %; Disolvente B: etanol al 100 %; vial: 20; Recolección isocrática por: UV; % inicial de B: 15; Longitud de onda: 254; Tiempo de retención del enantiómero 1 = 12,72 min. Tiempo de retención del enantiómero 2 = 17,59 min. El rendimiento del enantiómero 1 fue de 3,5 mg (12 %) El rendimiento del enantiómero 2 fue de 4,1 mg (15 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 2H), 8,62 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,72 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,51 (dt, J=8,6, 4,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,26 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,86 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 1,64 (s a, 1H), 1,58 (dd, J=11,7, 4,0 Hz, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 0,77 (d, J=12,5 Hz, 1H); LCMS (M+1) = 558; T<sub>R</sub>=0,69 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Ejemplo 305**

**11-cloro-8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

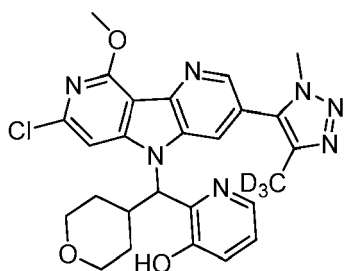


Se cargó un matraz de fondo redondo con 11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (450 mg, 1,36 mmol), (R)-(3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (372 mg, 1,76 mmol), PPh<sub>3</sub> (711 mg, 2,71 mmol), azodicarboxilato di-*tert*-butilo (625 mg,

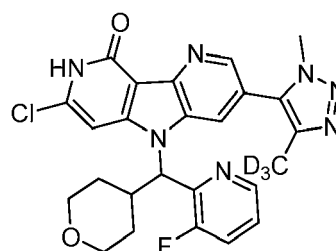
2,71 mmol) y THF (5 ml). El aire se reemplazó con argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró, se cargó sobre una columna de gel de sílice de 80 g y se purificó en la Biotage eluyendo con (NH<sub>3</sub> 2 M al 10 % en MeOH en EtOAc) al 0-30 %/EtOAc para obtener 372 mg (52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65 - 8,57 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (ddd, J=9,9, 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (dt, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 6,09 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,82 (dd, J=11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 1,78 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,59 (cd, J=12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,43 (cd, J=12,5, 4,3 Hz, 1H), 0,92 - 0,84 (m, 1H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 525,0.

### Ejemplos 306 y 307

**2-({11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-8-il}(oxan-4-il)metil)piridin-3-ol y 11-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10-pentaen-13-ona**



**Ejemplo 306**



**Ejemplo 307**

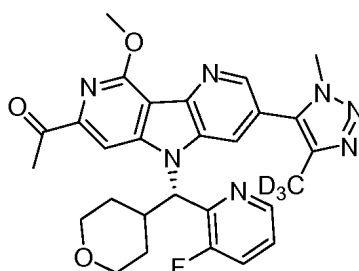
A 20 mg de 11-cloro-8-[(R)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-8-il} (0,038 mmol) disuelto en 3 ml de MeOH, en un vial de centelleo se le añadió KOtBu (8,6 mg, 0,076 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Gradiente: 10-50 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

2-({11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-8-il}(oxan-4-il)metil)piridin-3-ol (20% de rendimiento): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,17 (s a, 3H), 6,00 (s a, 1H), 3,97 (s a, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,82 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,70 (d, J=9,5 Hz, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,55 (s, 5H), 1,64 (s a, 1H), 1,49 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,33 (s a, 1H), 0,64 (d, J=11,7 Hz, 1H); LCMS (M+1) = 523; T<sub>R</sub>=0,65 min.

11-cloro-8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10-pentaen-13-ona (49% de rendimiento): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,75 (t, J=9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,13 (s a, 1H), 6,12 (s a, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,72 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,18 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,60 (d, J=15,0 Hz, 2H), 1,33 (s a, 1H), 0,72 (d, J=11,4 Hz, 1H); Tiempo de retención del método A = 1,26 min; Tiempo de retención del método B = 1,17 min. LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 511,0.

### Ejemplo 308

**1-{8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il}etan-1-ona**

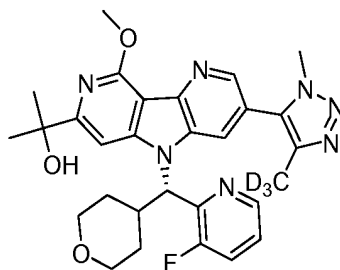


Un vial de centelleo de 20 ml se cargó con 11-cloro-8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-

CH<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (75 mg, 0,143 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (56,8 mg, 0,157 mmol) y 2 ml de dioxano. Esto se siguió de la adición de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dCM (11,7 mg, 0,014 mmol) y el aire se reemplazó con argón y el vial se cerró herméticamente en atmósfera de argón. Se calentó a 100 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 2,5 ml de THF y se filtró con un filtro de jeringa. Al filtrado en un vial de centelleo de 20 ml se le añadió 2 ml de HCl ac. 1 N y se agitó. Después de 1,5 h, la reacción se interrumpió con 5 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (solución al 5 %) y se diluyó con solución al 5 % de MeOH/EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el rotavapor para obtener una mezcla en bruto. Se purificó usando una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con B al 0-40 %/EtOAc [B = amoníaco 2 N al 10 %/MeOH en EtOAc] para obtener un rendimiento del 72 % del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (t, J=9,2 Hz, 1H), 7,51 (dt, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,06 (s a, 3H), 3,86 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,47 (s a, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,76 - 2,72 (m, 3H), 1,67 (d, J=12,1 Hz, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 0,66 (d, J=11,7 Hz, 1H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 533,1.

### 15 Ejemplo 309

**2-{8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol**



20

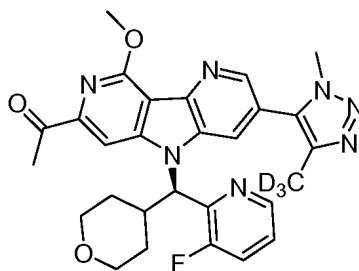
Se disolvió 1-{8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona (25,0 mg, 0,047 mmol) en THF (5 ml) y se añadió CeCl<sub>3</sub> (23,1 mg, 0,094 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un min seguido de la adición del bromuro de metilmagnesio (0,078 ml, 0,235 mmol) y después se agitó durante 10 min. La reacción se interrumpió diluyendo con 10 ml de EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener una mezcla en bruto. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 19,7 mg. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (s a, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,72 (t, J=9,4 Hz, 1H), 7,51 (dt, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 6,13 (s a, 1H), 4,09 (s, 4H), 4,04 (s a, 3H), 3,86 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,37 - 1,24 (m, 1H), 0,70 (d, J=12,5 Hz, 1H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 549,1.

35

### Ejemplo 310

**1-{8-[(R)-3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona**

40



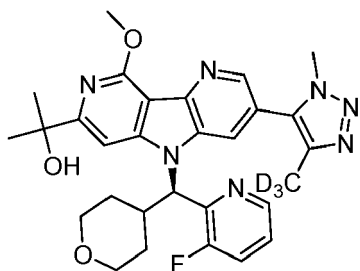
El compuesto del título se fabricó siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 1-{8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, J=4,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (t, J=9,4 Hz, 1H), 7,51 (dt, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 4H), 4,06 (s a, 2H), 3,86 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,77 - 2,69 (m, 6H), 1,65 (s a, 3H), 1,33

45

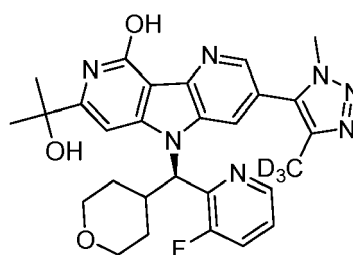
(td,  $J=12,3, 7,7$  Hz, 1H), 0,66 (d,  $J=13,2$  Hz, 1H); LC/MS  $[M+H]^+ = 533,1$ .

### Ejemplos 311 y 312

- 5 **2-{8-[(R)-3-fluoropiridin-2-il](oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol y 8-[(R)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-ol**



Ejemplo 311



Ejemplo 312

10

A una solución de 1-{8-[(R)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona (20,0 mg, 0,038 mmol) THF (5 ml) se le añadió CeCl<sub>3</sub> (46,3 mg, 0,188 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió el bromuro de metilmagnesio (0,063 ml, 0,188 mmol) y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió diluyendo con 10 ml de EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. 2-{8-[(R)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol (16% de rendimiento): RMN <sup>1</sup>H [sal de ácido acético] (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (s a, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,72 (t,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,51 (dt,  $J=8,5, 4,4$  Hz, 1H), 6,13 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,04 (s a, 3H), 3,86 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 3,70 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,69 (s a, 1H), 1,58 (s a, 1H), 1,30 (dd,  $J=12,3, 4,2$  Hz, 1H), 0,71 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H); LC/MS  $[M+H]^+ = 549,1$ .

25

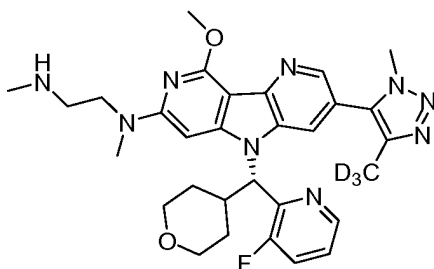
8-[(R)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-13-ol (69% de rendimiento): RMN <sup>1</sup>H [sal de ácido acético] (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (t,  $J=9,0$  Hz, 1H), 7,52 (dt,  $J=8,3, 4,3$  Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,08 (s a, 1H), 4,00 (s a, 3H), 3,86 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,73 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,55 (s, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,66 (s a, 1H), 1,33 (d,  $J=13,6$  Hz, 1H); LC/MS  $[M+H]^+ = 535,1$ .

30

### Ejemplo 313

35

**8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-N-metil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N-[2-(metilamino)etil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-amina**



40

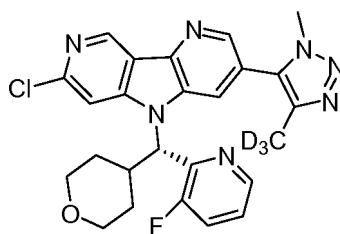
A 11-cloro-8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (15,0 mg, 0,029 mmol) en un vial apto para microondas se le añadió N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (252 mg, 2,86 mmol), seguido de trietilamina (0,020 ml, 0,143 mmol). La mezcla resultante se calentó en el microondas durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm,

45

partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 0-35 % de B durante 25 min, después una parada de 6 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Gradiente: 2-42 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 29 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,71 (t, J=9,2 Hz, 1H), 7,51 (dt, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,16 (s a, 2H), 6,05 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 5H), 3,99 - 3,82 (m, 4H), 3,72 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,22 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,70 (s a, 1H), 1,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 1,34 (s a, 1H), 1,25 (d, J=3,3 Hz, 1H), 0,78 (d, J=11,7 Hz, 1H). LCMS (M+1) = 577.

### Ejemplo 314

#### 11-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



#### Etapa 1: 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con PPh<sub>3</sub> (111 mg, 0,425 mmol) y THF (8 ml). El vial se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (98 mg, 0,425 mmol) y se agitó durante 15 min. Se añadió (R)-(3-fluoropiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (90 mg, 0,425 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante otros 15 min. Después se añadió 3-bromo-7-cloro-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (60,0 mg, 0,212 mmol). El baño de hielo y agua se eliminó después de aproximadamente 10 min. Después de 3 h, la reacción se concentró en el rotavapor y se purificó en la biotage con una columna de gel de sílice de 24 g y se eluyó con EtOAc al 10-100 %/Hexanos para obtener 70 % del compuesto del título. LCMS (M+1) = 476; T<sub>R</sub>=0,98 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

#### Etapa 2: 11-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con (S)-3-bromo-7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (60 mg, 0,126 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (49,1 mg, 0,126 mmol), CuI (3,6 mg, 0,019 mmol), trietilamina (25,5 mg, 0,252 mmol) y DMF (8 ml). Se burbujeó argón a través, seguido de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,2 mg, 8,83 µmol) y después se calentó a 100 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con (NH<sub>3</sub> 2 M al 10 % in MeOH en EtOAc) al 0 - 50 %/EtOAc para obtener 53 mg (84 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J=9,2 Hz, 1H), 7,53 (dt, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 6,26 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,04 (s a, 2H), 3,86 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,70 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,55 (s a, 3H), 1,61 (s a, 2H), 1,39 (d, J=9,9 Hz, 1H), 0,75 (d, J=11,4 Hz, 1H). LCMS (M+1) = 495; T<sub>R</sub>=0,83 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplos 315 - 323

Los compuestos de la tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el ejemplo 314:

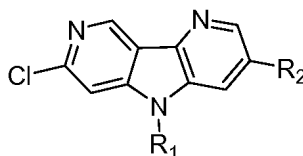
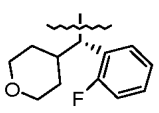
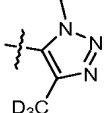
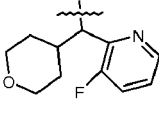
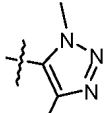
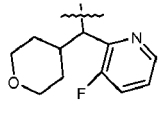
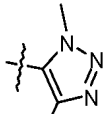
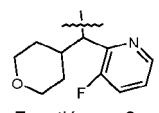
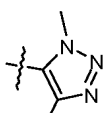
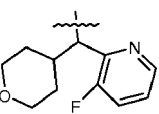
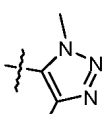
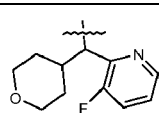
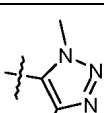
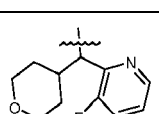
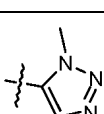
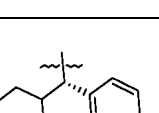
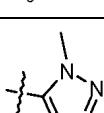
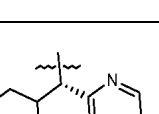
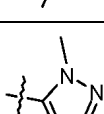
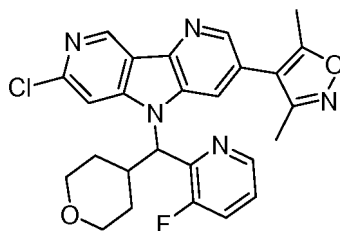


Tabla 1

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	T <sub>R</sub> de HPLC (min) <sup>a</sup>	LC/MS (M+H)	T <sub>R</sub> de la columna quirál (min) <sup>b</sup>
315			1,660	494	
316	 racémico		1,565	492	
317	 Enantiómero 1		1,563	492	27,3
318	 Enantiómero 2		1,565	492	33,7
319	 racémico		1,568	495	
320	 Enantiómero 1		1,562	495	27,2
321	 Enantiómero 2		1,550	495	33,5
322			1,726	491	
323			1,707	508	

<sup>a</sup>Método HPLC para la tabla 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. <sup>b</sup>Condiciones de separación quirál: Columna: Chiralpak AD 21 X 250 mm 5 µ; Caudal: 15 ml/min; Tiempo de recolección: de 22 a 49 min; Instrumento: 49; Bandeja de muestra: viales de 4 ml Disolvente A: heptano al 100 %; Disolvente B: etanol al 100 %; vial: 20; Recolección isocrática por: UV; % inicial de B: 15 Longitud de onda: 254

## Ejemplo 324

**11-cloro-5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

5

**Etapa 1: 3-bromo-7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

10 Siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 5-bromo-10,13-dicloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno, se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 95 % a partir de 3-bromo-7-cloro-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina. LCMS (M+1) = 475; T<sub>R</sub>=0,98 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

15

**Etapa 2: 11-cloro-5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

20 A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió 3-bromo-7-cloro-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-b:4,5-c']dipiridina (35 mg, 0,074 mmol), 3,5-dimetil-4-(tributylestannil)isoxazol (28,4 mg, 0,074 mmol), CuI (2,1 mg, 0,011 mmol), trietilamina (14,9 mg, 0,147 mmol) y DMF (2 ml). Se burbujó argón a través, seguido de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6,0 mg, 5,15 μmol) y después se calentó a 100 °C durante 2 días. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en 1 ml de metanol y se filtró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 12 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,60 - 8,50 (m, 2H), 8,29 (s a, 2H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,50 (dt, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,71 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,21 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 1,44 - 1,30 (m, 1H), 0,67 (d, J=12,8 Hz, 1H). LCMS (M+1) = 492; T<sub>R</sub>=0,84 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Ejemplos 325 - 328**

Los compuestos de la tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el ejemplo 324:



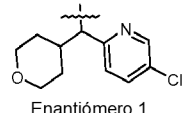
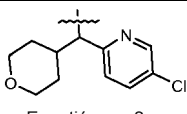
40

Tabla 2

Ejemplo	R	T <sub>R</sub> de HPLC (min) <sup>a</sup>	LC/MS (M+H)	T <sub>R</sub> de columna quiral (min) <sup>b</sup>
325		1,943	473	
326		1,899	491	



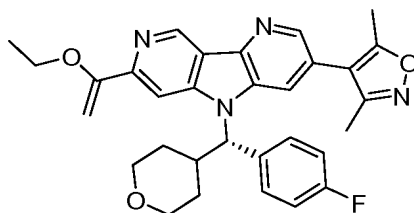
(continuación)

Ejemplo	R	T <sub>R</sub> de HPLC (min) <sup>a</sup>	LC/MS (M+H)	T <sub>R</sub> de columna quiral (min) <sup>b</sup>
327	 Enantiómero 1	1,940	508	15,3
328	 Enantiómero 2	1,940	508	19,7

<sup>a</sup>Método HPLC para la tabla 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. <sup>b</sup>Condiciones de separación quiral: Columna: Chiralpak AD 21 X 250 mm 5 u, recolección isocrática por UV, % inicial de B: 15 Longitud de onda: 254, Caudal: 15 ml/min, Disolvente A: heptano al 100 %, Disolvente B: etanol al 100 %, Volumen de inyección: 250 µl, Tiempo de recolección: de 12 a 28 min.

**Ejemplo 329**

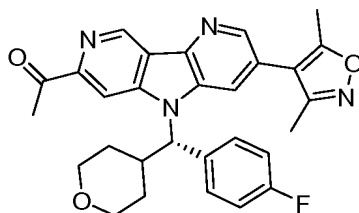
5 **5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-11-(1-etoxietenil)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**



10 Un vial de centelleo de 20 ml se cargó con (S)-4-(7-cloro-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (75 mg, 0,153 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (55,2 mg, 0,153 mmol) y dioxano (6 ml). Esto se siguió de la adición de aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)2-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,2 mg, 7,64 µmol) y el vial se cerró herméticamente en atmósfera de argón. Se calentó a 100 °C con agitación durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en el rotavapor. El material en bruto se purificó en la biotage usando una columna de 12 g y eluyendo con (NH<sub>3</sub> 2 M al 10 % en MeOH en EtOAc) al 0-15 %/EtOAc para obtener 47 mg del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,67 (dd, *J*=8,6, 5,3 Hz, 2H), 7,19 (t, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,90 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,73 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,72 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 1,59 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 1,49 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 0,93 (d, *J*=12,1 Hz, 1H). LCMS (M+1) = 527; T<sub>R</sub>=0,78 min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 µ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

**Ejemplo 330**

25 **1-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona**

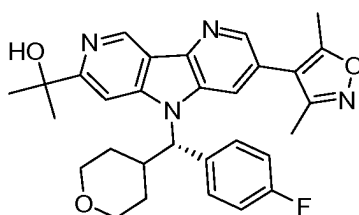


30 A 20 mg de 5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-11-(1-etoxietenil)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno disuelto en 5 ml de THF se le añadió 1 ml de HCl ac. 3 N y

se agitó. Después de 1,5 h, la reacción se interrumpió con 5 ml de  $K_2CO_3$  ac. (solución al 5 %) y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró en el rotavapor para obtener una mezcla en bruto. La mezcla en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice de 12 g y se purificó en la biotage, eluyendo con ( $NH_3$  2 M al 10 % en MeOH en EtOAc) al 0-15 %/EtOAc para obtener 58 % del producto deseado. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,66 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H), 7,72 (dd,  $J=8,8, 5,5$  Hz, 2H), 7,18 (t,  $J=8,8$  Hz, 2H), 6,05 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,71 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 3,23 (t,  $J=11,0$  Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 1,61 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 0,90 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H). LCMS ( $M+1$ ) = 499;  $T_R=0,80$  min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplo 331

**2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol**



A una solución de (S)-1-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridin-7-il)etanona (36 mg, 0,072 mmol) en THF (6 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromuro de metilmagnesio (86 mg, 0,722 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó mediante la adición de acetona (5 ml). La muestra se concentró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 2,7 mg. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,76 (dd,  $J=8,4, 5,5$  Hz, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,98 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,74 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 3,39 - 3,21 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,72 (s a, 1H), 1,67 (s a, 6H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,32 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 0,96 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H); LCMS ( $M+1$ ) = 515;  $T_R=0,71$  min [Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7  $\mu$ ; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min].

### Ejemplos 332 - 339

Los compuestos de la tabla 3 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el ejemplo 331. Donde se incorporó, el 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol se instaló siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de 10,13-dicloro-5-[4-( $^2H_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno.

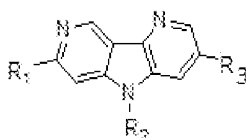


Tabla 3

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	T <sub>R</sub> de HPLC (min) <sup>a</sup>	LC/MS (M+H)
332				1,232	518

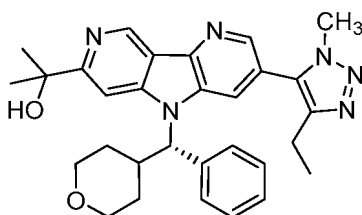
(continuación)

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	T <sub>R</sub> de HPLC (min) <sup>a</sup>	LC/MS (M+H)
333				1,617	502
334				1,454	519
335				1,761	497
336				1,460	515
337				1,618	499
338				1,640	516
339				1,211	516

<sup>a</sup>Método de HPLC: Columna para la tabla 3: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm

## Ejemplo 340

5 2-[5-(4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol



Etapa 1: Metanosulfonato de (1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilo

A una solución de (1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (145 mg, 1,28 mmol) y trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,150 ml, 1,92 mmol). El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La reacción se diluyó con acetato de etilo y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 240 mg (98 %). Se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,15 (d, J=1,6 Hz, 3H), 3,06 (s, 3H).

#### Etapa 2. 4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Se cargó un matraz seco con yoduro de cobre (I) (717 mg, 3,77 mmol) y se aclaró con nitrógeno. A esto se le añadió THF (5 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 15 min, se enfrió a 0 °C y se trató con bromuro de metilmagnesio (2,51 ml, 7,53 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, la mezcla heterogénea se trató con una solución de metanosulfonato de (1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilo (240 mg, 1,26 mmol) en THF (aclarado 1 ml+1 ml). Después de agitar durante 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio saturado y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera adicionada con hidróxido de amonio concentrado en agua y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 44 mg (32 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,75 (cd, J=7,6, 0,6 Hz, 2H), 1,28 (t, J=7,6 Hz, 3H).

#### Etapa 3: (S)-7-cloro-3-(4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina

Se cargó un vial con 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (139 mg, 0,305 mmol), 4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (44 mg, 0,396 mmol), tetrametilacetato de amonio (122 mg, 0,914 mmol) y diacetoxipaladio (27,3 mg, 0,122 mmol). El vial enjuagó con nitrógeno. A esto se le añadió N-metilpirrolidinona (2,0 ml) y la reacción se agitó vigorosamente en una corriente de nitrógeno durante 10 min. El vial se cerró herméticamente, se calentó a 100 °C y se mantuvo a esa temperatura durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna Axia; 30 x 100 mm; Fase móvil A: 10:90 de metanol:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de metanol:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 10-100 % de B durante 15 min, después una parada de 2 min a 100 % de B; Caudal: 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo/bicarbonato sódico saturado y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 30 mg (20 %). LC/MS (M+H) = 487,25; T<sub>R</sub> LC/MS = 1,497 min (Columna: Acquity BEH C18 21X 50 mm 1,7 µm; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

#### Etapa 4: (S)-3-(4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina

Se cargó un vial de 1 dram con (S)-7-cloro-3-(4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (30 mg, 0,062 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,1 mg, 0,123 mmol) y dioxano (616 µl). La solución resultante se purgó con nitrógeno durante 15 min. A esta mezcla se le añadió pinacol éster del ácido isopropenilborónico (23 µl, 0,12 mmol), triciclohexilfosfina (1 M en tolueno, 12 µl, 0,012 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5,6 mg, 6,2 µmol). El vial se purgó 5 min más, se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado a 115 °C. La reacción se agitó a esa temperatura durante una noche. La reacción se vertió en EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (acetona al 0 → 100 %/DCM) dio 21 mg (69 %). LC/MS (M+H) = 493,20; T<sub>R</sub> LC/MS = 0,925 min (Columna: Acquity BEH C18 21X 50 mm 1,7 µm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

#### Etapa 5: 2-[5-(4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol

Se cargó un vial con (S)-3-(4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (21 mg, 0,043 mmol), 2-propanol (0,5 ml) y DCM (0,1 ml). La solución resultante se colocó en un baño a 0 °C, se trató con fenilsilano (10,5 µl, 0,085 mmol), se purgó con oxígeno y se trató con tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)manganeso (III) (2,6 mg, 4,3 µmol). El vial se purgó otra vez con oxígeno y se agitó en un globo de oxígeno durante 30 min a 0 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso al 20 %. Después de agitar durante 5 min a 0 °C, la reacción se diluyó con acetato de etilo y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo resultante se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación

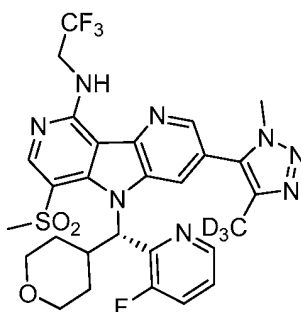
para dar 12,6 mg (57 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,53 - 3,25 (m, 2H), 2,65 (dq, J=15,2, 7,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,41 - 1,28 (m, 1H), 1,17 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,06 (d, J=12,5 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 511,1.

5

**Ejemplo 341**

**8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina**

10



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de 10-metanosulfonyl-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-amina, comenzando con 8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,42 (t, J=6,6x2 Hz, 1H), 8,1 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,1 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,88 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,79 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,66 (d, J=12,1 Hz, 2H), 0,53 (d, J=11,4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 636,5.

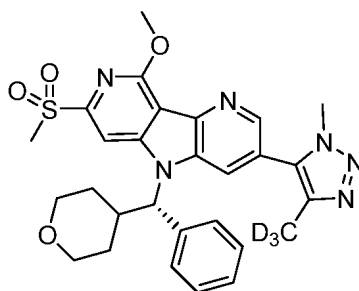
15

20

**Ejemplo 342**

**11-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

25

**Etapas 1: 5-bromo-6'-cloro-2'-metoxi-3-nitro-2,3'-bipiridina**

30

Se cargó un matraz de presión de 150 ml con ácido (6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)borónico (2,5 g, 13,3 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (3,38 g, 12,01 mmol). Los sólidos se suspendieron en THF (60 ml). La mezcla se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,545 g, 0,667 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 M, 20 ml, 40 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min mientras se sometía a sonicación. El matraz se tapó y se calentó a 80 °C en un baño de aceite precalentado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para eliminar el THF. La capa acuosa restante se volvió a diluir con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El material se recogió en DCM y un mínimo de acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de 80 g de ISCO, acetato de etilo al 0-30 %/hexanos sobre 600 ml, después al 50-100 % sobre 300 ml). Las fracciones similares se concentraron para dar 4,5 g (78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). LC/MS (M+H) = 345,95.

35

40

**Etapas 2: 3-bromo-7-cloro-9-metoxi-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

45

Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-6'-cloro-2'-metoxi-3-nitro-2,3'-bipiridina (3 g, 8,71 mmol) y bis(difenilfosfino)etano (4,34 g, 10,9 mmol). Los sólidos se suspendieron en 1,2-diclorobenceno (9,80 ml). El matraz

se lavó abundantemente con nitrógeno. La reacción se calentó a 150 °C en un baño de aceite precalentado con agitación. Después la reacción se completó por LCMS, la reacción se dejó continuar durante 1 h abierta al aire. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno mientras se calentaba a 100 °C. Se añadieron 100 ml de DCM directamente a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un precipitado de color blanco y se recogió por filtración, lavando con DCM para dar 683 mg (23 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,18 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,09 (s, 3H). LC/MS (M+H) = 313,95.

**Etapas 3: (S)-3-bromo-7-cloro-9-metoxi-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-bromo-7-cloro-9-metoxi-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (380 mg, 1,22 mmol) y THF (15 ml). Se añadió (R)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (467 mg, 2,43 mmol), trifenilfosfina (638 mg, 2,43 mmol) y trietilamina (0,339 ml, 2,43 mmol) y el vial se enfrió en un baño de hielo y agua. Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (560 mg, 2,43 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 15 min a 0 °C antes de eliminar el baño de hielo. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se transfirió a la parte superior de columnas combinadas de 24 g y 40 g ISCO FCC y eluyendo después con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos sobre 900 ml de disolvente total. Las fracciones similares se combinaron y se concentraron para dar 650 mg (93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,30 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,10 (dd, *J*=11,9, 2,9 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J*=12,0, 3,3 Hz, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,32 (m, 1H), 3,05 (dt, *J*=11,4, 3,6 Hz, 1H), 2,00 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=13,3 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 488,04.

**Etapas 4: 11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

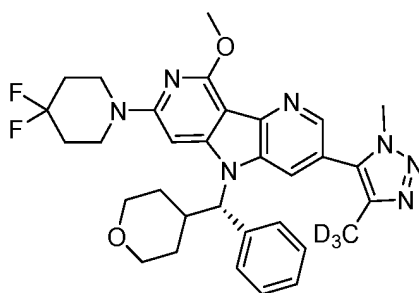
Se cargó un recipiente a presión con (S)-3-bromo-7-cloro-9-metoxi-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (100 mg, 0,205 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (84 mg, 0,216 mmol) y (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (23,7 mg, 0,021 mmol). Los sólidos se suspendieron en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se burbujeó en argón durante 5 min antes de añadir yoduro de cobre (I) (7,8 mg, 0,041 mmol) y trietilamina (0,043 ml, 0,308 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla otra vez durante 5 min y el recipiente se puso en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Se permitió que la reacción continuara calentando durante 16 h con agitación. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se diluyó con exceso de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se retiró y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa: (B al 20-100 %; disolvente B CH<sub>3</sub>CN al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, 254 nm UV, 30 ml/min; T<sub>R</sub> 10,7 min. para el producto deseado). Las fracciones similares se combinaron y se concentraron al vacío para dar 70 mg (61 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 7,36 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 5,85 (d, *J*=11,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,26 (t, *J*=11,5 Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,62 - 1,46 (m, 1H), 1,36 - 1,20 (m, 2H), 0,94 (d, *J*=12,2 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 506,1.

**Etapas 5: 11-metanosulfonyl-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

Un recipiente de presión se cargó con 11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (20 mg, 0,040 mmol), metanosulfonato de sodio (12,1 mg, 0,119 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (II) (14,3 mg, 0,040 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMSO (1 ml). Se añadió *N,N'*-dimetiletilen diamina (0,013 ml, 0,119 mmol). El vial se purgó con argón, se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se agitó durante 4 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 4,9 mg (21 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,36 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,29 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,11 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 - 3,84 (m, 3H), 3,73 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,24 (t, *J*=11,7 Hz, 1H), 3,18 (d, *J*=5,1 Hz, 3H), 1,69 (s, 2H), 1,33 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 0,88 (d, *J*=13,6 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 550,25.

**Ejemplo 343**

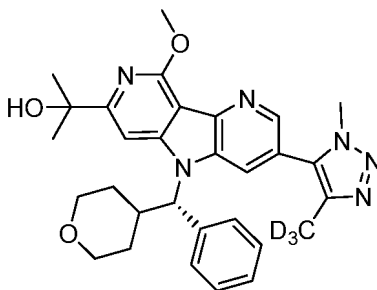
**11-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



Un vial de presión se cargó con 11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]- 8-[(*S*)-oxan-4il(fenil)metil]-3,8,12triazatriciclo[7.4.0.0.<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (20 mg, 0,040 mmol), 4,4-difluoropiperidina HCl (9,3 mg, 0,059 mmol) y dioxano (2 ml). A esto se le añadió (2-diciclohexilfosfin-2',6'-diisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (1,7 mg, 2,4 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,5 mg, 2,4 μmol), RuPhos (1,1 mg, 2,4 μmol) y *t*-butóxido sódico (15,2 mg, 0,16 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla con sonicación durante 5 min. El vial se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 16 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 5,0 mg (21 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,67 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,34 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 5,73 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98 - 3,83 (m, 9H), 3,75 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,47 (t, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,26 (t, *J*=11,7 Hz, 1H), 3,17 (s a, 1H), 2,10 (s a, 4H), 1,70 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 1,55 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 1,33 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,00 (d, *J*=12,1 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 591,34.

#### Ejemplo 344

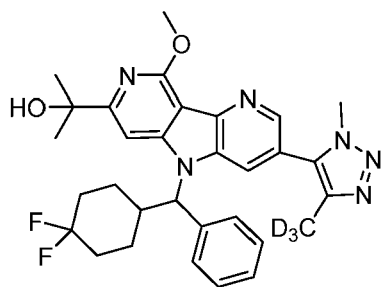
**2-{13-Metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0.<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol**



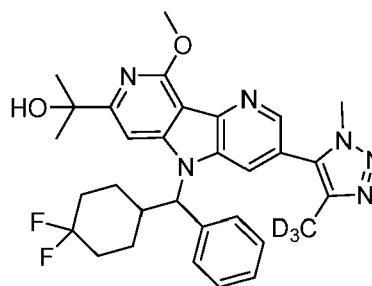
Un vial de 20 ml se cargó con 11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]- 8-[(*S*)-oxan-4yl(fenil)metil]-3,8,12triazatriciclo[7.4.0.0.<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (20 mg, 0,039 mmol), cloruro de cerio (III) (19,2 mg, 0,078 mmol) y THF (2 ml). El vial se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico, 0,13 ml, 0,39 mmol). La reacción se agitó durante 1 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Se añadió salmuera para romper la emulsión. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo de color blanquecino. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 14,9 mg (72 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,56 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,65 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,13 (m, 1H), 5,77 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,74 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,37 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 1,71 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,58 (s, 4H), 1,39 - 1,20 (m, 1H), 0,97 (d, *J*=12,1 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 530,37.

#### Ejemplos 345 y 346

**2-{8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0.<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol**



Enantiómero A, Ejemplo 345



Enantiómero B, Ejemplo 346

**Etapas 1:** 11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

5 3-bromo-7-cloro-9-metoxi-5*H*-pirrolo[3,2-*b*:4,5-*c'*]dipiridina (1,0 g, 3,2 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1*H*-1,2,3-triazol (36,9 mg, 0,102 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,259 g, 0,224 mmol), trietilamina (0,892 ml, 6,40 mmol) y DMF (20 ml) se pesaron en un vial de centelleo de 20 ml y se cerró herméticamente en atmósfera de argón. El vial se puso en un bloque de reacción precalentado a 100 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró a sequedad al vacío con calentamiento. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida: (40 g ISCO RediSep 0-40 % de (NH<sub>3</sub> 2 M en EtOAc)/EtOAc) al 10 % para obtener 734 mg (69 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).

**Etapas 2:** 11-cloro-8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

15 Se cargó un vial de 20 ml con 11-cloro-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (150 mg, 0,452 mmol) y DCM (10 ml). Se añadió (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanol (205 mg, 0,904 mmol), Ph<sub>3</sub>P (237 mg, 0,904 mmol) y trietilamina (0,126 ml, 0,904 mmol) y el vial se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (0,088 ml, 0,452 mmol). La reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Este residuo se recogió en DCM, se transfirió a la parte superior de una columna de sílice de 40 g de ISCO y se eluyó con 0-100 % de B (B= NH<sub>3</sub> 2 M al 10 % en metanol en acetato de etilo/hexanos sobre 750 ml de disolvente total. Las fracciones similares se combinaron y se concentraron para dar 100 mg (41 %). LC/MS (M+H) = 540,25; Condiciones de HPLC: T<sub>R</sub> = 4,27 min.; pureza del 98 %; Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm; Temperatura: 40 °C.

**Etapas 3:** 1-[8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]etan-1-ona

30 Se cargó un recipiente de presión con 11-cloro-8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno (50 mg, 0,093 mmol), tributyl(1-etoxivinil)estannano (36,8 mg, 0,102 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,6 mg, 9,3 μmol). Los sólidos se suspendieron en dioxano (3 ml). Se burbujó argón a través de la mezcla durante 5 min. El recipiente se puso en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Se permitió que la reacción continuara calentando durante 16 h con agitación. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 10 ml de THF y se trató con 2 ml de solución 2 M de HCl mientras se agitaba durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se neutralizó con solución ac. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columnas de 24+40 g de ISCO, al 0-50 %, después al 50-100 % de B: amoníaco 2 M al 10 % en metanol en acetato de etilo/hexanos sobre 900 ml). Las fracciones similares se concentraron para dar 40 mg (39 %). LC/MS (M+H) = 548,30; Condiciones de HPLC: T<sub>R</sub> = 4,15 min.; pureza del 99 %; Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm; Temperatura: 40 °C.

**Etapas 4:** 2-[8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol

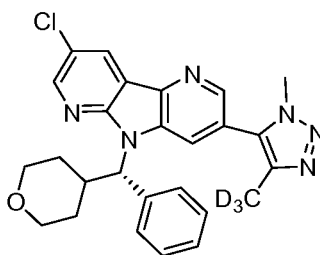
50 Un vial de 20 ml que contenía se cargó con 1-[8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]etan-1-ona (40 mg, 0,073 mmol) y THF (3 ml). El vial se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico, 0,146 ml, 0,438 mmol). La reacción se agitó durante 1 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato



de etilo. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Se añadió salmuera para romper la emulsión. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo de color blanquecino. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y este material se sometió a separación quiral: columna preparativa Chiralcel OD, 21 x 250 mm, 10 μm; Fase móvil: etanol al 15 %/heptano durante 32 min, Caudal: 15,0 ml/min.; UV monitorizado a 254nm; T<sub>R</sub> = enantiómero A: 14,7 min.; enantiómero B: 21,1 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 9,1 mg (22 %) de enantiómero A y 12,1 mg (29 %) de enantiómero B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,57 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,65 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 5,82 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,84 (m, 3H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,58 (d, *J*=9,2 Hz, 8H), 1,39 - 1,17 (m, 2H). LC/MS (M+H) = 564,33.

### Ejemplo 347

**12-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**



#### Etapa 1: 5-bromo-5'-cloro-3-nitro-2,3'-bipiridina

Se cargó un matraz de presión con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico (5 g, 31,8 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (8,06 g, 28,6 mmol). Los sólidos se suspendieron en THF (100 ml). La mezcla se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,297 g, 1,589 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 M, 47,7 ml, 95 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min mientras se sometía a sonicación. El matraz se tapó y se calentó a 80 °C en un baño de aceite precalentado durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró para eliminar el THF. La capa acuosa restante se volvió a diluir con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El material se trituró con etanol y el sólido de color pardo restante (6,8 g, 68 %) se secó al vacío. LC/MS (M+H) = 315,97; Condiciones de HPLC: T<sub>R</sub> = 3,73 min.: Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

#### Etapa 2: 3-bromo-8-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina

Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-5'-cloro-3-nitro-2,3'-bipiridina (3 g, 9,54 mmol) y bis(difenilfosfino)etano (4,75 g, 11,9 mmol). Los sólidos se suspendieron en 1,2-diclorobenceno (10,7 ml). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno. La reacción se calentó a 150 °C en un baño de aceite precalentado con agitación. Después la reacción se completó por LCMS, la reacción se dejó continuar durante 1 h abierta al aire. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno mientras se calentaba a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se agitó a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un precipitado de color blanco (175 mg, 6 %) y se recogió por filtración, lavando con DCM. TLC: B al 30 %/hexanos (B: NH<sub>3</sub> 2 M al 10 % en metanol/EtOAc); R<sub>f</sub> = 0,40; otro isómero R<sub>f</sub> = 0,67. LC/MS (M+H) = 283,98; Condiciones de HPLC: T<sub>R</sub> = 3,84 min.: Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

#### Etapa 3: (*S*)-3-bromo-8-cloro-5-(fenil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-bromo-8-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (425 mg, 1,50 mmol) y DCM (20 ml). Se añadió (*R*)-fenil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol (578 mg, 3,01 mmol), Ph<sub>3</sub>P (789 mg, 3,01 mmol) y trietilamina (0,419 ml, 3,01 mmol) y el vial se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (0,585 ml, 3,01 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se transfirió a la parte superior de una columna de sílice de 80 g de ISCO y se eluyó con acetato de etilo 0-100 %/hexanos sobre 900 ml de disolvente total. Las fracciones similares se combinaron (R<sub>f</sub> 0,67 en EA al 50 %/hexanos) y se concentraron para dar 560 mg (82 %). LC/MS (M+H) = 457,9; Condiciones de HPLC: T<sub>R</sub> = 1,21 min.: Columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

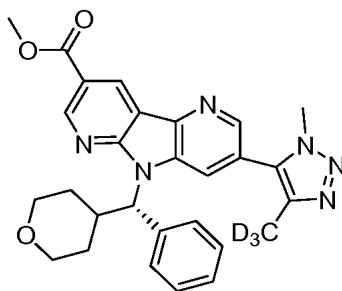
**Etapa 4: 12-cloro-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-**

**triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno**

Se cargó un recipiente de presión con (*S*)-3-bromo-8-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina (50 mg, 0,11 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1*H*-1,2,3-triazol (44,7 mg, 0,115 mmol) y (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (12,7 mg, 11,0 μmol). Los sólidos se suspendieron en DMF (2 ml) y se agitaron con burbujeo de argón durante 5 min. A esto se le añadió yoduro de cobre (I) (4,2 mg, 0,022 mmol) y trietilamina (0,031 ml, 0,22 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min y después el recipiente se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un filtró de jeringa, después se diluyó con DMF para purificación por HPLC preparativa: (B al 20-100 %; disolvente B CH<sub>3</sub>CN al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, 254 nm UV, 30 ml/min; T<sub>R</sub> 13,7 min.). Las fracciones similares se combinaron, después se concentraron al vacío para dar 50 mg (91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,79 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,74 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,67 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 5,92 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,57 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,21 - 1,04 (m, 2H). LC/MS (M+H) = 476,31.

**Ejemplo 348**

**5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-carboxilato de metilo**

**Etapas 1: 5-bromo-3-nitro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de metilo**

Se cargó un matraz de presión con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo (1,4 g, 5,32 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1,35 g, 4,79 mmol). Los sólidos se suspendieron en THF (40 ml). La mezcla se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,217 g, 0,266 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 M, 8 ml, 16 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min con sonicación. El matraz se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 2 h, el recipiente se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta casi a sequedad. La capa acuosa restante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se añadió salmuera y la capa orgánica se eliminó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 2,14 g (95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,35 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 9,02 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,94 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,57 - 8,43 (m, 2H), 4,01 (s, 3H). LC/MS (M+H) = 348,10.

**Etapas 2: 3-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridin-8-carboxilato de metilo**

Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-3-nitro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de metilo (450 mg, 1,33 mmol) y bis(difenilfosfino)etano (663 mg, 1,66 mmol). Los sólidos se suspendieron en 1,2-diclorobenceno (1,5 ml). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno. La reacción se calentó a 150 °C en un baño de aceite precalentado con agitación. Después la reacción se completó por LCMS, la reacción se dejó continuar durante 1 h abierta al aire. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno mientras se calentaba a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de DCM y se agitó 0 °C, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un precipitado de color blanco y se recogió por filtración, lavando con DCM (150 mg; 31 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,69 (s, 1H), 9,14 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,98 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). LC/MS (M+H) = 308,05.

**Etapas 3: 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridin-8-carboxilato de (*S*)-metilo**

Se cargó un matraz de fondo redondo a 0 °C con 3-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridin-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,327 mmol), (*R*)-fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (126 mg, 0,653 mmol), Ph<sub>3</sub>P (171 mg, 0,653 mmol) y DCM (10 ml). Se añadió DIAD (0,127 ml, 0,653 mmol) gota a gota a la suspensión. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en un mínimo de DCM y se transfirió a la parte superior de columnas combinadas de sílice de 24 g y 40 g de ISCO. El material se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/hexano sobre 1000 ml. Las fracciones similares se combinaron y se

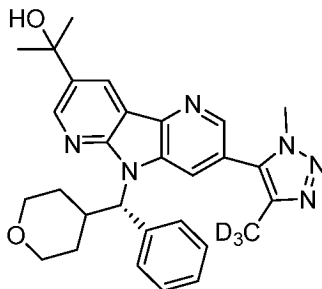
concentraron al vacío para dar 150 mg (95 %). LC/MS (M+H) = 480,20; Condiciones de HPLC:  $T_R$  = 4,27 min.: Columna: Phenomenex C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

5 **Etapa 4: 5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-carboxilato de metilo**

Se cargó un recipiente a presión con 3-bromo-5-(fenil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridin-8-carboxilato de (*S*)-metilo (112 mg, 0,233 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1*H*-1,2,3-triazol (95 mg, 0,245 mmol), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (26,9 mg, 0,023 mmol). Los sólidos se suspendieron en DMF (3 ml). La suspensión se agitó y se burbujeó con argón durante 5 min antes de añadir yoduro de cobre (I) (8,9 mg, 0,047 mmol) y trietilamina (0,049 ml, 0,350 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min y después el recipiente se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material se purificó por HPLC preparativa: (B al 20-100 %; disolvente B CH<sub>3</sub>CN al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, 254 nm UV, 30 ml/min;  $T_R$  11,4 min.). Las fracciones similares se combinaron, después se concentraron al vacío para dar 89 mg (65 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 9,05 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,66 (s a, 1H), 7,82 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 6,00 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,93 - 3,80 (m, 1H), 3,74 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,54 (s a, 1H), 1,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 1,34 - 1,17 (m, 1H), 1,12 (d, *J*=12,1 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 500,40.

**Ejemplo 349**

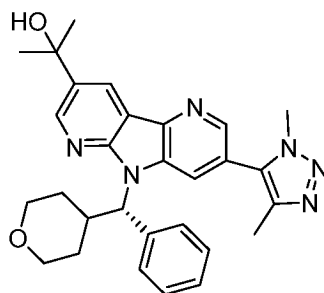
25 **2-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il}propan-2-ol**



Se cargó un vial de 20 ml vial con 5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7,4 0,0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-carboxilato de metilo (45 mg, 0,090 mmol) y THF (3 ml). Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0,45 ml, 1,35 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la agitación continuó. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Se añadió salmuera para romper la emulsión. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo de color amarillo. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 21,0 mg (46 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,88 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,68 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,81 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,12 (m, 1H), 5,91 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,75 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,35 - 3,17 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,53 (s a, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 1H), 1,32 - 1,18 (m, 1H), 1,12 (d, *J*=12,5 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 500,40.

45 **Ejemplo 350**

**2-[5-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(*S*)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol**



**Etapa 1: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato de (S)-metilo**

5

Se cargó un recipiente a presión con 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato de (S)-metilo (126 mg, 0,262 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (106 mg, 0,275 mmol) y  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (30,3 mg, 0,026 mmol). Los sólidos se suspendieron en DMF (3 ml). La suspensión se agitó y se burbujeó con argón durante 5 min antes de añadir yoduro de cobre (I) (9,99 mg, 0,052 mmol) y trietilamina (0,055 ml, 0,393 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min y después se colocó el recipiente en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Se permitió que la reacción continuara calentando durante 16 h con agitación. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material se purificó por HPLC preparativa: (B al 20-100 %; disolvente B  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, 254 nm UV, 30 ml/min;  $T_R$  11,5 min.). Las fracciones similares se combinaron, después se concentraron al vacío para dar 135 mg (83 %). LC/MS (M+H) = 497,20; Condiciones de HPLC:  $T_R$  = 3,80 min.: Columna: Phenomenex C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C.

**Etapa 2: 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol**

20

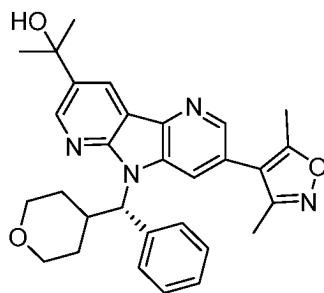
Se cargó un vial de 20 ml con 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato (S)-metilo (60 mg, 0,121 mmol) y THF (3 ml). Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0,60 ml, 1,8 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  mientras se agitaba a temperatura ambiente. A esto se le añadió acetato de etilo con agitación. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Se añadió salmuera para romper la emulsión. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 14,3 mg (24 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,89 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,81 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 5,92 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (d,  $J=10,6$  Hz, 1H), 3,75 (d,  $J=9,2$  Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,26 (t,  $J=12,3$  Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,53 (s a, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 1H), 1,13 (d,  $J=14,3$  Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 497,25.

30

**Ejemplo 351**

**Etapa 1: 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol**

40



**Etapa 1: 3,5-dimetil-4-(tributylestannil)isoxazol**

45

Una solución de 3,5-dimetilisoxazol (1,20 g, 12,4 mmol) en THF (25 ml) se enfrió a -78 °C. A esto se le añadió butillitio

(5,93 ml, 14,8 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se dejó en agitación durante 0,5 h. Después se añadió tributilcloroestannano (4,15 g, 12,4 mmol), gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con 15 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y después se diluyó con 15 ml de LiCl ac. al 10 %. Las capas se separaron, y la capa ac. se extrajo con éter dietílico (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 2-30 %/hexanos sobre una columna de gel de sílice de 80 g para obtener 3,21 g (67 %).

**Etapa 2: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato de (S)-metilo**

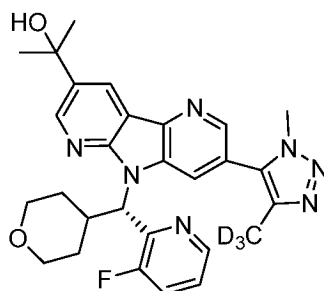
Se cargó un recipiente de presión de 20 ml con 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato de (S)-metilo (97 mg, 0,202 mmol), 3,5-dimetil-4-(tributilestannil)isoxazol (82 mg, 0,212 mmol) y (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (23,3 mg, 0,020 mmol). Los sólidos se suspendieron en DMF (3 ml). La suspensión se agitó y se burbujó con argón durante 5 min antes de añadir yoduro de cobre (I) (7,7 mg, 0,040 mmol) y trietilamina (0,042 ml, 0,303 mmol). Se burbujó argón a través de la mezcla durante 5 min y después se colocó el recipiente en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Se permitió que la reacción continuara calentando durante 16 h con agitación. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material se purificó por HPLC preparativa: (B al 20-100 %; disolvente B CH<sub>3</sub>CN al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, 254 nm UV, 30 ml/min; T<sub>R</sub> 12,0 min.). Las fracciones similares se combinaron, después se concentraron al vacío para dar 47 mg (47 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 9,22 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,98 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 5,91 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,26 (d, J=1,5 Hz, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 6H), 1,59 (s, 1H), 1,51 (s a, 1H), 1,45 (d, J=4,3 Hz, 1H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 1,07 (d, J=10,0 Hz, 1H), 0,89 (t, J=7,3 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 497,25.

**Etapa 3: 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol**

Se cargó un vial de 20 ml con 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato de (S)-metilo (41 mg, 0,083 mmol) y THF (3 ml). Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0,41 ml, 1,23 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl mientras se agitaba a temperatura ambiente. A esto se le añadió acetato de etilo con agitación. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Se añadió salmuera para romper la emulsión. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 18,7 mg (45 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,75 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 5,80 (s a, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,88 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,74 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,37 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 1,59 (s, 6H), 1,51 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,31 - 1,15 (m, 1H), 1,08 (d, J=11,0 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 497,1.

**Ejemplo 352**

**2-{8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol**



**Etapa 1: 3-bromo-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato de (S)-metilo**

Se cargó un matraz de fondo redondo a 0 °C con 3-bromo-5H-pirrolo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato de metilo

(159 mg, 0,519 mmol), (R)-(3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (219 mg, 1,04 mmol), Ph<sub>3</sub>P (272 mg, 1,04 mmol) y DCM (10 ml). A esta suspensión se le añadió DIAD (0,202 ml, 1,04 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en un mínimo de DCM y se transfirió a la parte superior de una columna de gel de sílice de 40 g de ISCO. El material se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos sobre 1000 ml. Las fracciones similares se combinaron y se concentraron al vacío para dar 420 mg (81 %). LC/MS (M+H) = 499,10; Condiciones de HPLC: T<sub>R</sub> = 4,31 min.: Columna: Phenomenex C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm; Temperatura: 40 °C.

10 **Etapas 2:** **8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-carboxilato de metilo**

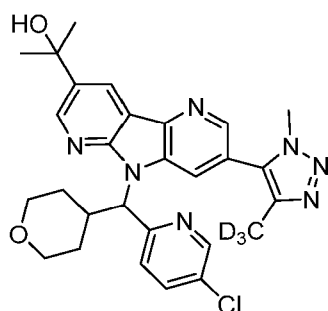
Se cargó un recipiente de presión con 3-bromo-5-((3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-carboxilato de (S)-metilo (260 mg, 0,521 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributilstannil)-1H-1,2,3-triazol (213 mg, 0,547 mmol) y (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (60,2 mg, 0,052 mmol). Los sólidos se suspendieron en DMF (4 ml). La suspensión se agitó y se burbujeó con argón durante 5 min antes de añadir yoduro de cobre (I) (19,8 mg, 0,104 mmol) y trietilamina (0,109 ml, 0,781 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min y se colocó el recipiente en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material se purificó por HPLC preparativa: (B al 20-100 %; disolvente B CH<sub>3</sub>CN al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, 254 nm UV, 30 ml/min; T<sub>R</sub> 9,6 min.). Las fracciones similares se combinaron, después se concentraron al vacío para dar 180 mg (57 %). LC/MS (M+H) = 519,1.; T<sub>R</sub> = 0,85 min. Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min.

25 **Etapas 3:** **2-{8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il}propan-2-ol**

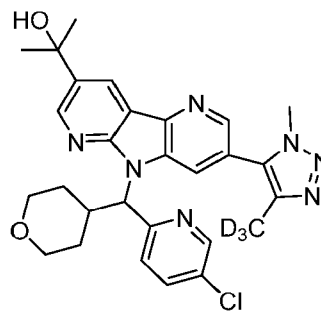
Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-carboxilato de metilo (75 mg, 0,145 mmol) y THF (10 ml). Se cargó bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0,72 ml, 2,16 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo con agitación. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Se añadió salmuera para romper la emulsión. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo de color amarillo. Este residuo se recogió en 2 ml de DMF. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa: Columna: Water XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para dar 33,0 mg (44 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,60 - 8,52 (m, 2H), 7,71 (t, J=9,2 Hz, 1H), 7,48 (dt, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J=11,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,84 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,68 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,21 (t, J=11,6 Hz, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 8H), 1,43 (d, J=8,4 Hz, 1H), 1,23 (dd, J=12,3, 4,2 Hz, 1H), 0,83 (d, J=12,8 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 519,30.

45 **Ejemplos 353 y 354**

50 **2-{8-[(5-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il}propan-2-ol**



Enantiómero A, Ejemplo 353



Enantiómero B, Ejemplo 354

**Etapas 1:** **3-bromo-5-((5-cloropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-8-**

**carboxilato de metilo**

Se cargó un matraz de fondo redondo a 0 °C con 3-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridin-8-carboxilato de metilo (75 mg, 0,245 mmol), (5-cloropiridin-2-il)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol (112 mg, 0,490 mmol), Ph<sub>3</sub>P (129 mg, 0,490 mmol) y DCM (5 ml). A esta suspensión se le añadió DIAD (0,095 ml, 0,490 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en un mínimo de DCM recién preparado y se transfirió a la parte superior de una columna de gel de sílice de 40 g de ISCO. El material se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos sobre 1100 ml. Las fracciones similares se combinaron y se concentraron al vacío para dar 145 mg (57 %). LC/MS (M+H) = 516,8.; T<sub>R</sub> = 1,16 min. Columna: Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min.

**Etapa 2: 8-[(5-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-carboxilato de metilo**

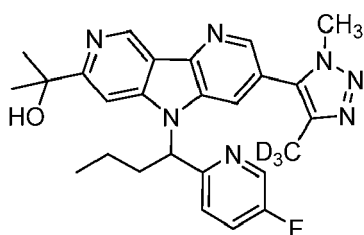
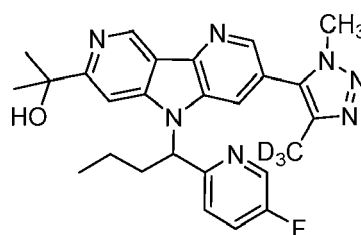
Se cargó un recipiente de presión con 3-bromo-5-((5-cloropiridin-2-il)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridin-8-carboxilato de metilo (126 mg, 0,244 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1*H*-1,2,3-triazol (100 mg, 0,257 mmol), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (28,2 mg, 0,024 mmol). Los sólidos se suspendieron en DMF (2 ml). La suspensión se agitó y se burbujeó con argón durante 5 min antes de añadir yoduro de cobre (I) (9,3 mg, 0,049 mmol) y trietilamina (0,051 ml, 0,366 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min y después se colocó el recipiente en un baño de aceite precalentado a 100 °C. La reacción se calentó durante 16 h con agitación. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material se purificó por HPLC preparativa: (B al 20-100 %; disolvente B CH<sub>3</sub>CN al 90 %/TFA al 0,1 % agua, Phenomenex AXIA LUNA C18 30x100 mm, 10 micrómetros, 254 nm UV, 30 ml/min; T<sub>R</sub> 11,5 min.). Las fracciones similares se combinaron, después se concentraron al vacío para dar 70 mg (43 %). LC/MS (M+H) = 535,25; Condiciones de HPLC: T<sub>R</sub> = 2,25 min.; Columna: Phenomenex C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm; Temperatura: 40 °C.

**Etapa 3: 2-{8-[(5-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il}propan-2-ol**

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 8-[(5-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-carboxilato de metilo (70 mg, 0,131 mmol) y THF (10 ml). Se añadió bromuro de metilmagnesio bromuro (3 M en éter dietílico, 0,65 ml, 1,95 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl mientras se agitaba a temperatura ambiente. A esto se le añadió acetato de etilo con agitación. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Se añadió salmuera para romper la emulsión. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo de color amarillo. Este residuo se recogió en DMF. Los sólidos de la mezcla de reacción se filtraron y este material (8 mg) se sometió a separación quiral: columna preparativa Chiralcel OD, 21 x 250 mm, 10 μm; Fase móvil: etanol al 15 %/heptano durante 42 min, Caudal: 15,0 ml/min.; UV monitorizado a 254nm; T<sub>R</sub> = enantiómero A: 22,5 min.; enantiómero B: 30,1 min. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación para dar 2,5 mg (4 %) de enantiómero A y 2,6 mg (4 %) de enantiómero B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,69 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,67 - 8,60 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (dd, *J*=8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,25 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,85 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,70 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 7H), 1,58 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,30 - 1,13 (m, 2H), 0,96 (d, *J*=12,8 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 535,1.

**Ejemplos 357 y 358**

**2-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-8-[1-(piridin-2-il)butil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol**

**Enantiómero A, Ejemplo 357****Enantiómero B, Ejemplo 358**

**Etapa 1: 1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol**

Se añadió 1-bromopropano (369 mg, 3,0 mmol) gota a gota a una suspensión en agitación de magnesio (72,9 mg, 3,0 mmol) y un cristal de yodo en THF (2,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de que se enfriara en un baño de hielo-agua. Se añadió 5-fluoropicolinaldehído (250 mg, 2,0 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (30 ml). El producto se extrajo en la fase orgánica antes de separar las capas. La capa acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El material de reacción en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol (243 mg, 72 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (dd, J=8,7, 4,7 Hz, 1H), 5,35 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,48 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,43 - 1,25 (m, 2H), 0,91 - 0,79 (m, 3H); LC/MS (M+H) = 170,05.

**Etapa 2: 5-bromo-11-cloro-8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (163 mg, 0,71 mmol) en THF (3,5 ml) gota a gota a una solución en agitación de 5-bromo-11-cloro-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (100 mg, 0,354 mmol), 1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol (120 mg, 0,71 mmol), trifenilfosfina (186 mg, 0,71 mmol) y Et<sub>3</sub>N (99 µl, 0,71 mmol) en THF (3,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó durante 72 h horas más a esa temperatura. La mezcla de reacción en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 5-bromo-11-cloro-8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (154 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco con un contaminante secundario de óxido de trifenilfosfina. LC/MS (M+H) = 433,0; T<sub>R</sub> LC/MS = 2,115 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). El material se usó sin más purificación.

**Etapa 3: 11-cloro-8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

5-bromo-11-cloro-8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (154 mg, 0,36 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (207 mg, 0,53 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (41,0 mg, 0,04 mmol), yoduro de cobre (I) (13,5 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (59 µl, 0,43 mmol) en DMF (1,7 ml) se desgasificaron con N<sub>2</sub> (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %) seguido de metanol en acetato de etilo (0-20 %). Se aisló 11-cloro-8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (133 mg, 83% de rendimiento). LC/MS (M+H) = 453,10; T<sub>R</sub> LC/MS = 1,170 min (Columna: Waters Aquity C18 50 x 2,1 mm 1,7 u; Fase móvil A: agua al 100 % con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo al 100 % con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 min; Caudal: 0,8 ml/min).

**Etapa 4: 1-[8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona**

11-cloro-8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (130 mg, 0,29 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (207 mg, 0,57 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (52,6 mg, 0,06 mmol), triciclohexilfosfina (179 µl, 0,12 mmol, 20 % en peso en tolueno) y carbonato de cesio (187 mg, 0,57 mmol) en dioxano (2,9 ml) se desgasificaron con N<sub>2</sub> (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 16 h. Se añadió HCl acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con fosfato potásico monobásico acuoso 1,5 M (5 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. Se usó 1-[8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]etan-1-ona en bruto sin purificación. LC/MS (M+H) = 461,30; T<sub>R</sub> LC/MS = 1,437 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

**Etapa 5: 2-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[1-(piridin-2-il)butil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol**

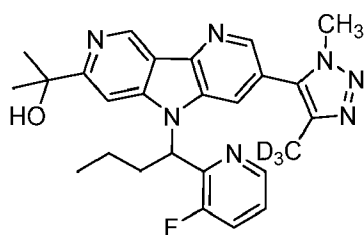
Se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en éter dietílico, 2870 µl, 8,60 mmol) a una solución en agitación de 1-[8-[1-(5-fluoropiridin-2-il)butil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-



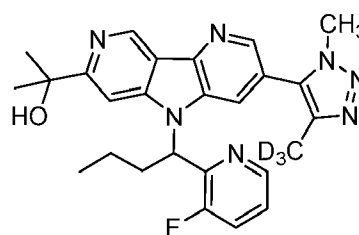
1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il}etan-1-ona (132 mg, 0,29 mmol) en THF (2,9 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> (g) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó después con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) mientras se mantenía a -20 °C. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 2-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[1-(piridin-2-il)butil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol racémico. Se separaron los enantiómeros A y B usando HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak AD 21 X 250 mm 5 µ; Fase móvil: etanol al 15 % en heptano; Caudal: 15 ml/min). El primer enantiómero de elución (12,61 min) se definió como enantiómero A (14,2 mg, 10 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (17,56 min) se definió como enantiómero B (12,4 mg, 9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,37 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,72 (td, J=8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,8, 4,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,26 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,34 - 1,20 (m, 1H), 1,11 - 0,97 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS (M+H) = 477,20.

### Ejemplos 359 y 360

**2-{8-[1-(3-fluoropiridin-2-il)butil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol**



Enantiómero A, Ejemplo 359

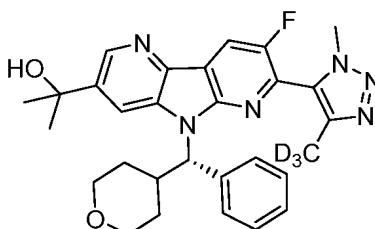


Enantiómero B, Ejemplo 360

Los enantiómeros A y B de 2-{8-[1-(3-fluoropiridin-2-il)butil]-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la ruta para 2-{5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[1-(piridin-2-il)butil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il}propan-2-ol. Los enantiómeros A y B se separaron usando SFC preparativa quiral (Columna: Lux Cellulose-2 21 X 250 mm 5 µ; Fase móvil: etanol al 25 % en CO<sub>2</sub>; Caudal: 60 ml/min; Presión: 100 bar (10 mPa); Temperatura: 35 °C). El primer enantiómero de elución (15,5 min) se definió como enantiómero A (5,1 mg, 3 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (23,0 min) se definió como enantiómero B (5,2 mg, 3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,58 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 6,54 - 6,47 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,36 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,07 (d, J=7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3H). LC/MS (M+H) = 477,25.

### Ejemplo 361

**2-{12-fluoro-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol**



**Etapas 1: 5-bromo-6'-cloro-5'-fluoro-3-nitro-2,3'-bipiridina**

Un matraz se cargó 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1,608 g, 5,70 mmol) y ácido (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)borónico (1,0 g, 5,7 mmol). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno durante 30 min. A esto se le añadió tetrahydrofurano (17,5 ml), seguido de fosfato tripotásico acuoso 2 M (5,7 ml, 11,4 mmol). La mezcla resultante se agitó mientras se burbujeaba nitrógeno a través de la mezcla durante 30 min. A esto se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>DCM (0,163 g, 0,200 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de arena a 75 °C. La reacción se mantuvo a esa temperatura durante 2 h, después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una mezcla en agitación de agua y EtOAc. Las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron dos veces más con agua, después salmuera y se concentraron. Cromatografía ultrarrápida (EA al 0→20 %/Hex) para dar 1,0 g (53 %). LCMS (M+H) = 332,5, T<sub>R</sub> = 1,698 min (Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 u; Fase móvil A: 90:10 de agua:acetonitrilo con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 10:90 de agua:acetonitrilo con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min, parada de 1 min; Caudal: 1 ml/min).

#### Etapa 2: 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina

Se cargó un matraz de 100 ml con 5-bromo-6'-cloro-5'-fluoro-3-nitro-2,3'-bipiridina (1,0 g, 3,0 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1,5 g, 3,8 mmol) y se enjuagó con nitrógeno. Los sólidos se suspendieron en 1,2-diclorobenceno (12 ml) y se agitó en una corriente de nitrógeno durante 15 min. El matraz se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado a 165 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración. Las aguas madre se descartaron. El sólido se agitó en DCM y se recogió por filtración para dar 400 mg (44 %). LCMS (M+H) = 300,15, T<sub>R</sub> = 1,413 min (Columna: Phenomenex LUNA C18, 2x30, 3 u; Fase móvil A: 95:5 de agua:acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 5:95 de agua:acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min, parada de 1 min; Caudal: 1 ml/min).

#### Etapa 3: (S)-3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina

Un vial seco se cargó con 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (385 mg, 1,28 mmol), trifenilfosfina (672 mg, 2,56 mmol) y (R)-fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (493 mg, 2,56 mmol). La mezcla se disolvió en THF (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (590 mg, 2,56 mmol) en 0,5 ml de THF gota a gota. La reacción se dejó calentar de forma gradual a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 840 mg (cuant.) de un sólido espumoso de color blanco que contenía subproductos de acoplamiento. LCMS (M+H) = 474,75, T<sub>R</sub> = 2,177 min (Columna: Phenomenex LUNA C18, 2x30, 3 u; Fase móvil A: 95:5 de agua:acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 5:95 de agua:acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min, parada de 1 min; Caudal: 1 ml/min).

#### Etapa 4: (S)-1-(7-cloro-8-fluoro-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-il)etan-1-ona

Un matraz se cargó con (S)-3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (406 mg, 0,855 mmol) y DMF (8 ml). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno y se trató con tributil(1-etoxivinil)estannano (618 mg, 1,71 mmol), trietilamina (0,178 ml, 1,28 mmol), CuI (16,3 mg, 0,086 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (49,4 mg, 0,043 mmol). La reacción se calentó a 100 °C con agitación. Después de 4,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en 10 ml de THF, se trató con 5 ml de HCl 3 M y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 15 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (solución al 5 %) y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EA al 0→40 %/Hex) para dar 120 mg (32 %). LCMS (M+H) = 438,33, T<sub>R</sub> = 1,897 min (Columna: Phenomenex LUNA C18, 2x30, 3 u; Fase móvil A: 95:5 de agua:acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 5:95 de agua:acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min, parada de 1 min; Caudal: 1 ml/min).

#### Etapa 5: (S)-2-(7-cloro-8-fluoro-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-il)propan-2-ol

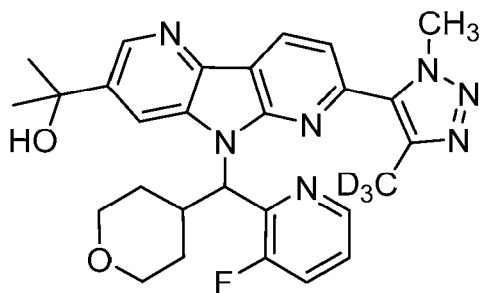
Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 2,3 ml, 6,9 mmol) a una solución en agitación de (S)-1-(7-cloro-8-fluoro-5-(fenil(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-il)etan-1-ona (100 mg, 0,228 mmol) en THF (2,3 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> (g) a -20 °C. La reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (6 ml) y se diluyó con acetato de etilo (14 ml) mientras se agitaba a -20 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (7 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EA ~ al 50 %/Hex) para dar 97 mg (94 %). LCMS (M+H) = 454,2, T<sub>R</sub> = 1,602 min (Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 u; Fase móvil A: 90:10 de agua:acetonitrilo con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 10:90 de agua:acetonitrilo con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min, parada de 1 min; Caudal: 1 ml/min).

**Etapla 6: 2-{12-fluoro-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il]propan-2-ol**

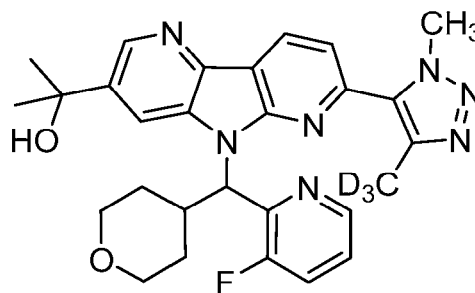
5 Se cargó un vial para microondas de 2 ml con (S)-2-(7-cloro-8-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-il)propan-2-ol (35,0 mg, 0,077 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (39,9 mg, 0,231 mmol), tetrametilacetato amónico (12,3 mg, 0,093 mmol) y DMF (1,5 ml). La mezcla resultante se desgasificó con una corriente de N<sub>2</sub>. A esto se le añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,4 mg, 7,7 μmol). El vial se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 110 °C con agitación durante 5 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Gradiente: 20-80 % de B durante 25 min, después una parada de 5min al 100% de B; Caudal: 20 ml/min) para dar 20 mg (50 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,69 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,10 (m, 1H); LCMS (M+H) = 517,6

**Ejemplos 362 y 363**

20 **2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il]propan-2-ol**



Enantiómero A, Ejemplo 362



Enantiómero B, Ejemplo 363

**Etapla 1: 5-bromo-6'-cloro-3-nitro-2,3'-bipiridina**

25 En un matraz de presión de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (1 g, 6,35 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1,791 g, 6,35 mmol). Los sólidos se suspendieron en THF (30 ml). La mezcla se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,259 g, 0,318 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,53 ml, 19,06 mmol) (25 g de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/60 ml de agua = solución 2 M). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min mientras se sometía a sonicación. El matraz se tapó y se calentó a 80 °C con un baño de aceite precalentado durante 2 h. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para eliminar el disolvente orgánico. La capa acuosa restante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (se formó una emulsión, se añadió salmuera). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido. El material se recogió en DCM y acetato de etilo. La solución se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (80 g gel de sílice ISCO, acetato de etilo al 0-50 %/hexanos sobre 600 ml de disolvente total, después al 50-100 % sobre 300 ml de disolvente; R<sub>f</sub> de la TLC = 0,88 (acetato de etilo al 50 %/hexanos)). Las fracciones similares se concentraron para dar 660 mg (33 %) de un sólido de color amarillo claro con una pureza del 99 % mediante LC/MS. LC/MS (M+H) = 315,9; Condiciones de HPLC: T<sub>R</sub> = 3,43 min (Phenomenex LUNA C18 2 x 50 mm (4 min de grad) eluyendo con MeOH ac. al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 %, 0,8 ml/min, monitorizando a 254 nm); Temperatura: 40 °C).

**Etapla 2: 3-bromo-7-cloro-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina y 3-bromo-7-cloro-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina**

45 En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se añadió 5-bromo-6'-cloro-3-nitro-2,3'-bipiridina (4,5 g, 14,3 mmol) y bis(difenilfosfino)etano (7,13 g, 17,9 mmol). Los sólidos se suspendieron en 1,2-diclorobenceno (16,1 ml, 143 mmol). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y la reacción se calentó a 150 °C (baño de aceite) con agitación. La reacción se dejó continuar durante 1 h, abierta al aire. La mayoría del disolvente se eliminó por evaporación en una corriente de nitrógeno mientras se calentaba a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un precipitado de color blanco y se eliminó por filtración, lavando el sólido con más cantidad de diclorometano. Este material filtrado (2,08 g; 52 %) era 3-bromo-7-cloro-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,47 (s a, 1H), 8,68 - 8,57 (m, 2H), 8,19 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 1H). El filtrado restante, que contiene

los otros isómeros mas múltiples impurezas, se concentró para eliminar el 1,2-diclorobenceno restante. Después de eliminar el disolvente (corriente de nitrógeno con calentamiento a 100 °C), se recogió el residuo oleoso en 50 ml de acetato de isopropilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante varias h. Se filtró un sólido de color pardo. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite. Este aceite se recogió en DCM y se transfirió a la parte superior de una columna de gel de sílice de 40 g de ISCO para purificación. El material se eluyó con THF al 5-100 %/hexanos sobre 800 ml de volumen total. Las fracciones similares (según se identifican por LC/MS; doble punto por TLC ( $R_f$  = 0,64/0,73 en THF al 30 %/hexanos)) se combinaron y se concentraron al vacío para dar 600 mg (15 %) de 3-bromo-7-cloro-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1 tapado 0,45 (a, s., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,69 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H).

### Etapa 3: (3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metanol

Se añadió 4-bromooxano (3,17 g, 19,2 mmol) gota a gota a una suspensión en agitación de magnesio (466 mg, 19,2 mmol) y un cristal de yodo en THF (26 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de que se enfriara a 0 °C. Se añadió 3-fluoropicolinaldehído (1,20 g, 9,59 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). El producto se extrajo en la fase orgánica antes de separar las capas. La capa acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El material de reacción en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se aisló (3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metanol (1,47 g, 6,96 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40-8,45 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 1H), 4,00 (td,  $J=2,14, 11,37$  Hz, 2H), 3,36 (ddt,  $J=2,20, 9,23, 11,77$  Hz, 2H), 1,90-2,03 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,57 (dc,  $J=4,65, 12,47$  Hz, 1H), 1,39-1,49 (m, 2H).

### Etapa 4: 5-bromo-11-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno

Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (245 mg, 1,06 mmol) en THF (7,0 ml) gota a gota a una solución en agitación de 3-bromo-7-cloro-5H-pirrolol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (200 mg, 0,71 mmol), (3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metanol (224 mg, 1,06 mmol), trifenilfosfina (279 mg, 1,06 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (148  $\mu\text{l}$ , 1,06 mmol) en THF (7,1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó durante 16 h horas más a esa temperatura. La mezcla de reacción en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 5-bromo-11-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno racémico (337 mg, 0,71 mmol, >100% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco con un contaminante secundario de óxido de trifenilfosfina. LC/MS (M+H) = 475,05;  $T_R$  LC/MS = 2,052 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3  $\mu$ ; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min). El material se usó sin más purificación.

### Etapa 5: 2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol

5-bromo-11-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno (337 mg, 0,71 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (512 mg, 1,42 mmol), tetraquis (82,0 mg, 0,07 mmol), yoduro de cobre (I) (27,0 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (128  $\mu\text{l}$ , 0,92 mmol) en DMF (3,5 ml) se desgasificó con  $\text{N}_2$  (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La LC/MS mostró conversión al enol éter. Se añadió HCl acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con fosfato potásico monobásico acuoso 1,5 M (5 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol (161 mg, 0,37 mmol, 52% de rendimiento). LC/MS (M+H) = 439,15;  $T_R$  LC/MS = 1,701 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3  $\mu$ ; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

### Etapa 6: 2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol

2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol (160 mg, 0,37 mmol), 4-( $^2\text{H}_3$ )metil-1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (184 mg, 0,47 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (66,8 mg, 0,07 mmol), triciclohexilfosfina (227  $\mu\text{l}$ , 0,15 mmol, 20 % en peso en tolueno) y carbonato de cesio (238 mg, 0,73 mmol) en dioxano (3,6 ml) se desgasificaron con  $\text{N}_2$  (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se recogió en la etapa siguiente sin purificación. Se asumió el 100 % de rendimiento. LC/MS (M+H) = 503,30;  $T_R$  LC/MS = 1,465 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3  $\mu$ ;

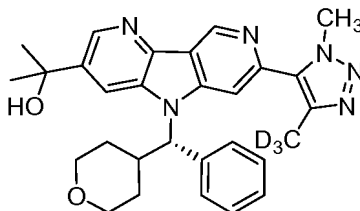
Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

**Etapa 7: 2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol**

Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,58 ml, 10,8 mmol, 3 M) a una solución en agitación de 2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol (180 mg, 0,36 mmol) en THF (3,6 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> (g) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó después con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) mientras se mantenía a -20 °C. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 5-45 % de B durante 22 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol racémico. Los enantiómeros A y B se separaron usando HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak AD 21 X 250 mm 5 µ; Fase móvil: etanol al 10 % en heptano; Caudal: 15 ml/min). El primer enantiómero de elución (30 min) se definió como enantiómero A (15,0 mg, 8 % de rendimiento) y el segundo enantiómero de elución (35 min) se definió como enantiómero B (16,0 mg, 8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 - 8,68 (m, 2H), 8,60 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 6,59 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,37 (s, 3H), 3,87 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,54 - 3,29 (m, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 1,72 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 6H), 1,47 (d, J=8,1 Hz, 1H), 1,29 - 1,18 (m, 1H), 0,77 (d, J=14,3 Hz, 1H); T<sub>R</sub> LC/MS = 1,220 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 µ; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

**Ejemplo 364**

**2-{11-[4-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol**



**Etapa 1: 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno**

Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (97,0 mg, 419 µmol) en THF (2,8 ml) gota a gota a una solución en agitación de 3-bromo-7-cloro-5H-pirrol[3,2-b:4,5-c']dipiridina (preparada en la ruta para 2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol, 79,0 mg, 0,28 mmol), (S)-(oxan-4-il)(fenil)metanol (81,0 mg, 419 µmol), trifetilfosfina (110 mg, 419 µmol) y Et<sub>3</sub>N (58,5 µl, 419 µmol) en THF (2,8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó durante 5 h horas más a esa temperatura. La mezcla de reacción en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno (24,4 mg, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+H) = 456,10; T<sub>R</sub> LC/MS = 1,818 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 µ; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

**Etapa 2: 1-{11-cloro-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}etan-1-ona**

Se desgasificó 5-bromo-11-cloro-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno (35,0 mg, 0,08 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (55 mg, 0,15 mmol), tetraquis (8,9 mg, 8 µmol), yoduro de cobre (I) (2,9 mg, 15 µmol) y trietilamina (14 µl, 0,10 mmol) en DMF (380 µl) con N<sub>2</sub> (g) durante 3 min. Después, la

mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La LC/MS mostró conversión al enol éter. Se añadió HCl acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con fosfato potásico monobásico acuoso 1,5 M (5 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-100 %). Se aisló 1-{11-cloro-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}etan-1-ona (32,2 mg, 0,08 mmol, >100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro con alguna impureza de óxido de trifenilfosfina. LC/MS (M+H) = 420,05; T<sub>R</sub> LC/MS = 1,602 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

**Etapas 3:** 1-{11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}etan-1-ona

1-{11-cloro-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}etan-1-ona (32,0 mg, 0,08 mmol), 4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-5-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol (38,6 mg, 0,10 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14,0 mg, 15 µmol), triciclohexilfosfina (47,5 µl, 0,03 mmol, 20 % en peso en tolueno) y carbonato de cesio (49,7 mg, 0,15 mmol) en dioxano (760 µl) se desgasificó con N<sub>2</sub> (g) durante 3 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 5 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se recogió en la etapa siguiente sin purificación. Se asumió el 100 % de rendimiento.

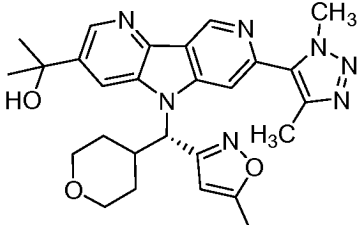
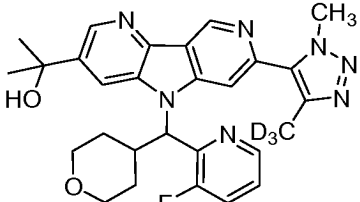
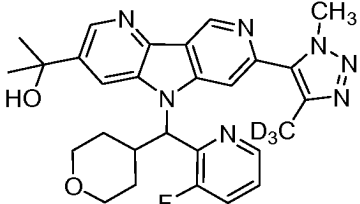
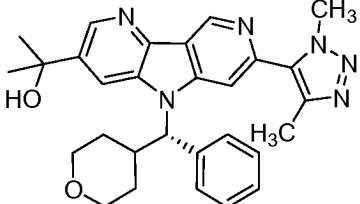
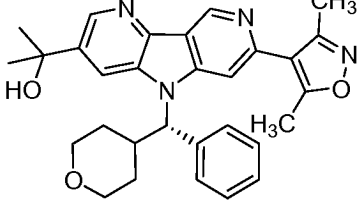
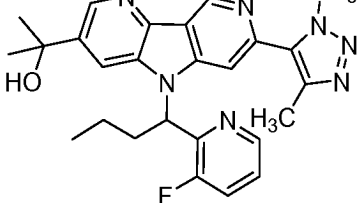
**Etapas 4:** 2-{11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol

Se añadió bromuro de metilmagnesio (765 µl, 2,30 mmol, 3 M) a una solución en agitación de 1-{11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}etan-1-ona (37,0 mg, 0,08 mmol) en THF (765 µl) en atmósfera de N<sub>2</sub> (g) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó después con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) mientras se mantenía a -20 °C. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se eliminaron por filtración y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 8-48 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para proporcionar 2-{11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol (4,5 mg, 12 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,67 (d, J=7,70 Hz, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,92 (d, J=11,00 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,91 (d, J=5,14 Hz, 1H), 3,73 (d, J=9,54 Hz, 1H), 3,26 (t, J=11,00 Hz, 1H), 1,73 (d, J=12,84 Hz, 1H), 1,65-1,53 (m, 7H), 1,38-1,27 (m, 1H), 0,95 (d, J=12,10 Hz, 1H). LC/MS (M+H) = 500,35; T<sub>R</sub> LC/MS = 1,188 min (Columna: Phenomenex Luna 30 x 2,0 mm 3 u; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min).

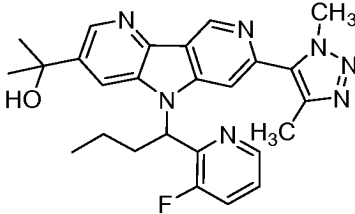
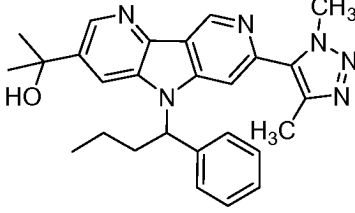
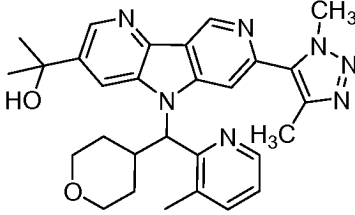
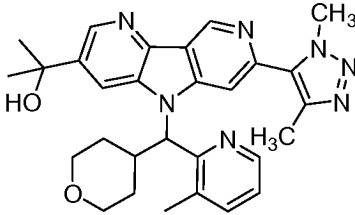
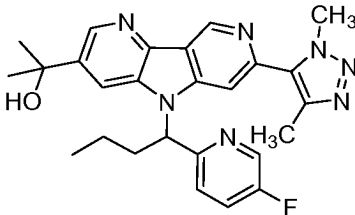
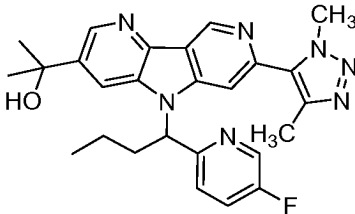
**Ejemplos 365-376**

Los compuestos de la tabla 4 se prepararon a partir de materiales de partida disponibles en el comercio o intermedios preparados de acuerdo con procedimientos análogos descritos para 2-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol o 2-{11-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-(oxan-4-il)(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-5-il}propan-2-ol:

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	T <sub>R</sub> HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC <sub>a</sub>
365		7,65	502,3	A
366 Enantiómero A		20,17	519,3	B
367 Enantiómero B		26,30	519,3	B
368		1,35	497,30	C
369		1,39	497,25	C
370 Enantiómero A		20,17	474,10	D

(continuación)

Ejemplo	Estructura	T <sub>R</sub> HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC <sub>a</sub>
371 Enantiómero B		22,90	474,10	D
372		1,46	455,25	C
373 Enantiómero A		10,14	512,30	E
374 Enantiómero B		17,66	512,30	E
375 Enantiómero A		80,0	474,25	F
376 Enantiómero B		89,3	474,25	F

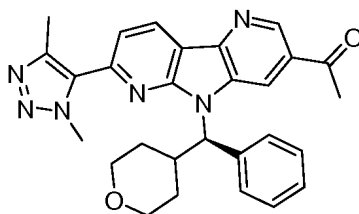


(continuación)

Ejemplo	Estructura	T <sub>R</sub> HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC <sub>a</sub>
Condiciones de <sup>a</sup> HPLC para la tabla 4: Método A: Columna: Chiralcel OD 4,6 x 100 mm 5 u; Fase móvil A: heptano al 100 % con dimetilamina al 0,1 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 20 % de B; Caudal: 2 ml/min. Método B: Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 15 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método C: Columna: Phenomenex 2 x 30 mm 3 u; Fase móvil A: agua al 90 % y acetonitrilo al 10 % con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: agua al 10 % y acetonitrilo al 90 % con TFA al 0,1 %; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 min; Caudal: 1 ml/min. Método D: Columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 5 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 13 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método E: Columna: Chiralcel OJ 21 x 250 mm 10 u; Fase móvil A: heptano; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 20 % de B; Caudal: 15 ml/min. Método F: Columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 5 u; Fase móvil A: heptano al 100 %; Fase móvil B: etanol al 100 %; Gradiente: 5 % de B; Caudal: 15 ml/min.				

**Ejemplo 377**

5 **1-[11-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il]etan-1-ona**



10 **Etapla 1: 5-bromo-11-cloro-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno**

15 A una suspensión de 3-bromo-7-cloro-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (104 mg, 0,368 mmol) y (S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (92 mg, 0,479 mmol) en 4 ml de DCM se le añadió trifetilfosfina (193 mg, 0,736 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió DIAD (149 mg, 0,736 mmol). Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se purificó en la biotage usando una columna de 40 g, eluyendo con EtOAc al 2-30 %/hexanos para obtener 91 % de rendimiento del producto deseado. LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 456 (tripleto).

20 **Etapla 2: 1-[11-cloro-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il]etan-1-ona**

25 (R)-3-bromo-7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridina (93 mg, 0,204 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (147 mg, 0,407 mmol), CuI (3,88 mg, 0,020 mmol), trietilamina (30,8 mg, 0,305 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,8 mg, 10,2 μmol) se pesaron en un vial de centelleo de 20 seguido de la adición de DMF (2 ml). El aire se reemplazó con argón y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación. Después de 1 h, se añadió una porción adicional de tributil(1-etoxivinil)estannano (147 mg, 0,407 mmol) y el calentamiento continuó hasta que se consumió el material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró, se disolvió en 10 ml de THF y se trató con 2 ml de solución 3 M de HCl. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con 15 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (solución al 5 %) y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (columna de 24 g), eluyendo con EtOAc al 5-100 %/hexanos para obtener el producto deseado con un rendimiento del 61 %. LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 420.

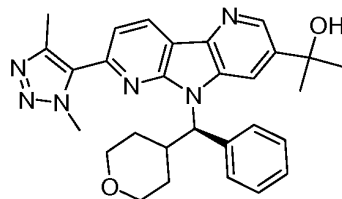
35 **Etapla 3: 1-[11-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il]etan-1-ona**

40 (R)-1-(7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-il)etanona (30,0 mg, 0,071 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (10,4 mg, 0,107 mmol), acetato de tetrametilamonio (11,4 mg, 0,086 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,0 mg, 7,1 μmol) se pesaron en un vial de centelleo de 20 ml. Se añadió DMF (2 ml) y el aire se reemplazó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50-90 % de B durante 20 min, después

una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 84 %. LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 481 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,84 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J=8,1 Hz, 3H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,04 (s a, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,89 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,59 (s a, 1H), 1,51 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,31 (d, J=10,3 Hz, 1H), 1,07 (d, J=14,3 Hz, 1H).

### Ejemplo 378

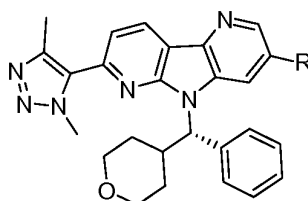
10 **2-[11-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il]propan-2-ol**



15 Se disolvió (R)-1-(7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrol[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-il)etanona (18,0 mg, 0,037 mmol) en 5 ml de THF y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió bromuro de metilmagnesio bromuro (3 M en éter dietílico, 0,187 ml, 0,562 mmol). Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1 ml de acetona y se diluyó con 15 ml de EtOAc. Se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % ácido trifluoroacético; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 69 %. LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 497. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,36 (s a, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 5,93 (s a, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,88 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,42 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,22 (t, J=11,6 Hz, 1H), 2,91 - 2,90 (m, 4H), 1,58 (s a, 7H), 1,47 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 1,09 (s a, 1H).

### Ejemplos 379 y 380

30 Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para 2-[11-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il]propan-2-ol:



35

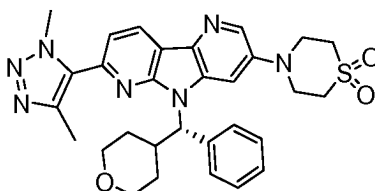
Tabla 5

Ejemplo	R	T <sub>R</sub> HPLC (min)	LC/MS (M+H)	Método de HPLC <sup>a</sup>
379		1,657	481	A
380		1,530	497	A

<sup>a</sup>Condiciones del método A de HPLC para la tabla 5: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

## Ejemplo 381

4-[11-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il)-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona



**Etapas 1:** 1,1-dióxido de (S)-4-(7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrololo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-il)tiomorfolina

(S)-3-bromo-7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrololo[2,3-b:4,5-b']dipiridina (60,0 mg, 0,131 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (26,6 mg, 0,197 mmol), RuPhos (4,9 mg, 10,5 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,5 mg, 6,57 μmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171 mg, 0,525 mmol) se disolvieron en 2 ml de dioxano y se calentó a 115 °C durante 1,5 h en el microondas. La muestra se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo con MeOH 0-10 %/EtOAc) para obtener 38 % de rendimiento. LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 511, <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 - 8,39 (m, 2H), 7,88 (s a, 1H), 7,78 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 5,70 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,01 (s a, 4H), 3,89 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,24 (s a, 4H), 1,53 - 1,36 (m, 2H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,08 (d, J=11,0 Hz, 1H).

**Etapas 2:** 4-[11-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2</sup>,7]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-5-il)-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona

A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió 1,1-dióxido de (S)-4-(7-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrololo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-il)tiomorfolina (17 mg, 0,033 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilstannil)-1H-1,2,3-triazol (14,1 mg, 0,037 mmol) y 2 ml de dioxano. Esto se siguió de la adición de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>DCM (2,7 mg, 3,3 μmol). El aire se reemplazó con argón y el vial se cerró herméticamente. Se calentó a 140 °C en el microondas, se mantuvo a esa temperatura durante 0,5 h y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min al 100% de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 35 %. LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 572. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,73 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 5,85 (s a, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,02 (s a, 4H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,43 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 5H), 1,56 (s a, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 1,30 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,13 (d, J=11,4 Hz, 1H).

## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se ensayaron compuestos a modo de ejemplo para determinar la inhibición de la actividad de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. Los procedimientos experimentales y los resultados se proporcionan a continuación.

Clonación, expresión y purificación de bromodominios humanos para ensayos de desplazamiento térmico (TSA)

Se optimizaron clones de ADN recombinantes que codificaban bromodominios de proteínas humanas para expresión en *E. coli*, se sintetizaron químicamente (GenScript, Piscataway NJ) y se insertaron en un vector de expresión pET28 modificado para construir fusiones de hexahistidina N terminales escindibles por proteasa del virus del moteado de la vena del tabaco (TVMV). Los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHHSSGETVRFQSM) (SEQ ID NO: 1) se siguieron inmediatamente de proteínas de bromodominios con las secuencias de restos de aminoácidos (seguidas de registros citados de y numerados según la base de conocimiento Uniprot; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) de la siguiente manera:

CECR2(420-543), Q9BXF3-1; FALZ(2917-3037), Q12830-1; GCN5(731-837), Q92830-1; PCAF(715-831), Q92831-1; BRD2(24-472), P25440-1; BRD3(1-434), Q15059-1; BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), O60885-1; BRDT(1-383), Q58F21-1; BAZ1B(1340-1457), Q9UIG0-1; CREBBP(1081-1197), Q92793-1; EP300(1040-1161), Q09472-1; WDR9(1310-1430), Q9NSI6-1; ATAD2(981-1108), Q6PL18-1; BRD1(556-688), O95696-1; BRD7(129-236), Q9NPI1-1; BRD9(134-239), Q9H8M2-1; BRPF1(626-740), P55201-2; ATAD2B(952-1086), Q9ULI0-1; BAZ2B(2054-2168), Q9UIF8-1; SP140L(400-580), Q9H930-4; SP140(687-862), Q13342-1; TIF1(896-1014), O15164-1; TRIM28(619-805), Q13263-1; BRWD3(1295-1443), Q6RI45-1; TAF1(1377-1503), TAF1(1501-1635), P21675-1; TAF1L(1402-1522), TAF1L(1523-1654), Q8IZX4-1; ASH1L(2433-2564), Q9NR48-1; PB1(43-156), PB1(178-291),

PB1(388-494), PB1(645-766), PB1(773-917), Q86U86-1; SMARCA2(1367-1511), P51531-1; SMARCA2-2(1367-1493), P51531-2.

Los vectores recombinantes se transformaron en *E. coli* BL21(DE3). Las células transformadas se cultivaron en 1 l de caldo de cultivo terrific en matraces de agitación de 2,5 l Thomson Ultra Yield a 37 °C, 230 rpm y, a una densidad celular de DO600nm = 1,0, se indujeron con IPTG 0,5 mM y se incubaron en el agitador a 20 °C durante 16-18 horas. Los sedimentos celulares se recogieron por sedimentación y se lisaron mediante sonicación en tampón que contenía lisozima 0,1 mg/ml. Cada muestra se clarificó por sedimentación y el sobrenadante se cargó en una columna de afinidad His Trap (GE Healthcare Life Sciences). La columna se lavó y después se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones máximas de proteína que contienen la proteína de bromodominio se agruparon, se concentraron y la proteína se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión por tamaños en una columna Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) equilibrada con el tampón de almacén final (Tris-HCl 20 mM pH 8,0, NaCl 200 mM, glicerol 5 %, DTT 2 mM). Las fracciones máximas de SEC que contienen proteína purificada a 2-5 mg/ml se agruparon y el grupo se dividió en alícuotas, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C.

### Clonación, expresión y purificación de bromodominios humanos biotinilados para ensayos de TR-TERF

Los clones de ADN recombinantes que codificaban bromodominios de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se optimizaron para expresión en *E. coli*, se sintetizaron químicamente (GenScript, Piscataway NJ) y se insertaron en un vector de expresión pET28 modificado para construir fusiones de hexahistidina N terminales escindibles por proteasa del virus del moteado de la vena del tabaco (TVMV) seguido de un motivo de biotinilación específico de sitio reconocido por biotina ligasa de *E. coli* (BirA). Los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHSSGETVRFQGLNDIFEAQKIEWHEDTGHM) (SEQ ID NO: 2) se siguieron inmediatamente de construcciones de bromodominios de BRD4 con las secuencias de restos de aminoácidos (seguidas del registro BRD4 citados de y numerado según la base de conocimiento Uniprot; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) de la siguiente manera: BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), BRD4(1-477), 060885-1.

Cada uno de los vectores recombinantes se cotransformaron en *E. coli* BL21 STAR (DE3) junto con un plásmido que codifica BirA en selección de cloranfenicol. Las células transformadas se cultivaron a 37 °C en matraces de agitación de 2,5 l Thomson Ultra Yield que contenían 1 l de medio M9-CAS (Teknova) complementado con kanamicina 40 µg/ml, cloranfenicol 35 µg/ml y biotina 100 µM. A una densidad celular correspondiente a DO600nm = 0,6, los cultivos se indujeron con IPTG 0,5 mM y se incubaron en el agitador durante 20 horas adicionales a 20 °C. Los sedimentos celulares se recogieron por sedimentación y se lisaron mediante sonicación en tampón que contenía lisozima 0,1 mg/ml. Cada muestra se clarificó por sedimentación y el sobrenadante se cargó en una columna de afinidad His Trap. La columna se lavó y después se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones máximas de proteínas que contenían la proteína de bromodominio se agruparon y se incubaron durante 18 horas a 4 °C con His-TVMV proteasa purificada (relación de masas 1:15 de TVMV:proteína BRD4). La muestra se intercambió en tampón de imidazol bajo y se pasó a través de una columna HisTrap para capturar el marcador de His escindido y la enzima de His-TVMV. La proteína en el flujo continuo de columna HisTrap se purificó adicionalmente y se intercambió en el tampón de almacenamiento final (PBS pH 7,0, glicerol 5 %, DTT 1 mM) mediante cromatografía de exclusión por tamaños en una columna Superdex 200. Para mejorar la pureza, las proteínas BRD4(1-477) y BRD4(44-460) se sometieron a una etapa de purificación de cromatografía de intercambio catiónico adicional antes de la cromatografía de exclusión por tamaño. La monobiotinilación esencialmente cuantitativa (+226 Da) de cada proteína se confirmó mediante análisis de espectrometría de masas por ionización por electronebulización en la muestra final. Las muestras purificadas se dividieron en alícuotas, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C.

### Ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (TR-TERF) resuelta en el tiempo

La unión de compuestos con bromodominio BRD4 (44-168), BRD4 (333-460) y BRD4 (1-477 o 44-460) se evaluó usando un ensayo de unión de transferencia de energía por resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (1), que mide la unión de una molécula de sonda marcada con fluorescencia con la proteína de bromodominio. La proteína de bromodominio, molécula de sonda fluorescente (un péptido de histona biotinilado o una molécula pequeña marcada con fluorescencia) y compuesto de ensayo sensible a dosis se incuban juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico. En ausencia de un compuesto de ensayo, el bromodominio y molécula pequeña se unen, dando como resultado una señal fluorescente alta. En presencia de una concentración suficiente de inhibidor, esta interacción se altera dando como resultado una pérdida de transferencia de energía por resonancia fluorescente.

Todos los componentes de ensayo se disolvieron en composición de tampón Hepes 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, DTT 5 mM, Tween 20 0,005 % y BSA 100 µg/ml para BRD4 (1-477 y 44-460). Las concentraciones finales de las proteínas de bromodominio son BRD4(44-168) 1,6 nM, BRD4(333-460) 1 nM y BRD4(1-477 o 44-460) 1 nM y la molécula sonda fluorescente es 100 nM, 50 nM y 7,5 nM respectivamente. Todas las proteínas se biotinilaron. Se usó una estreptavidina marcada con criptato de terbio (Cisbio SA-Tb) como detección y se premezcló con la proteína de bromodominio a una concentración final de 0,2 nM. En algunos casos para BRD4 (44-460), se usó criptato de terbio anti His como una detección. Se aplicaron previamente 7,5 nl de compuesto de ensayo sensible a dosis o vehículo de dmsa (0,0375 %) puntualmente en una placa de 384 pocillos Corning negra y se añadieron 10 µl de cada uno de bromodominio/reactivo de detección y solución de moléculas pequeñas fluorescentes a la placa, y la reacción se

incubó durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron después en un lector de placas EnVision, ( $\lambda_{exc}$ =340 nm, aceptor  $\lambda_{Em}$ =520 nm y donante  $\lambda_{Em}$  = 615 nm, espejo LANCE D400). Se realizaron mediciones de la intensidad de fluorescencia resuelta en el tiempo a ambas emisiones y la relación de aceptor/donante se calculó y se usó para análisis de datos. Todos los datos se normalizaron para 16 pocillos de vehículo altos y 8 pocillos de control de referencia bajos, y después se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros:

$$Y=a+((b-a)/(1+(10x/10c)^d))$$

Cuando 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente de Hill, 'c' es la CI50 y 'd' es el máximo. Péptido de histona: Obtenido de GenScript  
H4K5K8K12K16 Biotina-AHA-SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKV (SEQ ID NO: 3)

La molécula pequeña marcada con fluorescencia usada fue un inhibidor de BRD4 conocido en la técnica

1. F. Degorce, A. Card, S. Soh, E. Trinquet, G. P. Knapik y B. Xie, HTRF: A technology tailored for drug discovery - a review of theoretical aspects and recent applications. *Current Chemical Genomics* (2009) 3, 22-32

### Ensayo de desplazamiento térmico

El efecto de unión al compuesto en la estabilidad térmica de los bromodominios se midió usando un instrumento de PCR en tiempo real BioRad CFX supervisando la potenciación de fluorescencia de una sonda externa (SYPRO orange) ya que se une preferentemente con la proteína desplegada. Las reacciones de desplegamiento se llevaron a cabo en una placa de 384 pocillos en un volumen de 4  $\mu$ l con proteína de bromodominio 2-8  $\mu$ M, DMSO 1-2 % (v/v) en tampón que contiene Hepes 10 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM. Se añadió colorante SYPRO orange a una dilución de 1:500. Las concentraciones de compuesto variaron de 1,6 a 100  $\mu$ M. Las reacciones de desplegamiento se supervisaron equilibrando en primer lugar el instrumento a 25 °C durante 2,4 s, seguido de aumento de la temperatura en incrementos de 0,5 °C de 25 a 95 °C con equilibrio de 60 s antes de una lectura a cada temperatura. Los filtros de excitación y emisión para el colorante SYPRO orange se ajustaron a FRET con el intervalo de excitación de 450-490 nm y el intervalo de emisión de 560-580 nm. La temperatura de punto medio se determinó calculando el punto de inflexión usando el segundo derivado. Los desplazamientos de temperatura observados se registraron como la diferencia entre el punto medio entre un pocillo de referencia que contiene proteína con dmsO pero sin ligando y un pocillo que contiene proteína con compuesto.

El ensayo de desplazamiento térmico es una técnica biofísica que compara el cambio de temperatura de transición de desplegamiento de una proteína obtenida en presencia y ausencia de un ligando (1). Normalmente, se usa un colorante fluorescente para supervisar el desplegamiento proteico a medida que se calienta la proteína. Durante el proceso de desplegamiento, se exponen las regiones hidrófobas de la proteína, dando como resultado un aumento de la unión del colorante y un aumento de la intensidad de fluorescencia. El punto medio de la transición de desplegamiento proteico se define como la T<sub>m</sub>. Un ligando que se une con la proteína provoca un aumento de la estabilidad térmica proteica, aumentando de este modo la T<sub>m</sub>, proporcionalmente tanto a la concentración de ligando como a su afinidad de unión.

1. M.W. Pantoliano, E.C. Petrella, J.D. Kwasnoski, V.S. Lobanov, J. Myslik, E. Graf, T. Carver, E. Asel, B.A. Springer, P. Lane, F.R. Salemme, High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J. Biomol. Screen* 6(2001) 429-440.  
2. M.D. Cummings, M. A. Farnum, M. I. Nelen, Universal screening methods and application of ThermoFluor. *J. Biomol. Screen* 11 (2006) 854-863

### Ensayo de MYC HCS

Se recogieron células tumorales en medio de cultivo RPMI completo (Gibco, 11875-085) complementado con FBS 10 % y se sembraron en placas de cultivo celular PDL de fondo transparente negras 384 en 30  $\mu$ l de medio con 10.000 células por pocillo. Después del tratamiento de compuesto a 37 °C durante 4 h, las células se fijaron en formaldehído al 4 % a temperatura ambiente durante 30 min y se permeabilizaron posteriormente. Después de lavar y bloquear, las placas se incubaron a continuación con anticuerpo primario anti myc 1:1000 (Cell Signaling Technology, 5605) a TA durante una noche. Al día siguiente, las células se lavaron y bloquearon antes de añadir el anticuerpo secundario Alexa 488 de cabra anti conejo 1:2000 (Invitrogen, A11034) a TA en oscuridad durante 1 h. Posteriormente, las células se lavaron y se exploraron en el Cellomics ArrayScan con lente de objetivo 10x.

### Ensayo de proliferación celular de MTS

Se sembraron células tumorales a determinadas densidades de siembra en placas Matrix de fondo transparente negras de 384 pocillos a 40  $\mu$ l por pocillo y se incubaron durante una noche a 37 °C en CO<sub>2</sub> 5 % antes de ensayar. Al día siguiente, se usó un conjunto de placas de células (placas de T0) para determinar la densidad de células en tiempo cero y se añadió 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio del kit de proliferación de células no radiactivo CellTiter 96 AQueous (Promega, G5440) a 4  $\mu$ l/pocillo en placas T0 seguido de incubación a

37 °C en CO<sub>2</sub> 5 % durante tres horas. Se midió la absorbancia a 490 nm en un lector Envision (Perkin Elmer, Boston, MA). El mismo día, las placas de células restantes (placas T72) se trataron con compuestos a 37 °C en CO<sub>2</sub> 5 %. Después de 72 horas, se añadieron a continuación 4 ul de reactivos de MTS a las placas de células. Las placas se incubaron después a 37 °C en CO<sub>2</sub> 5 % durante tres horas y se midieron los valores de absorbancia a A490 en un lector Envision.

### Modelos de xenoinjerto de tumor humano en ratones

Todos los roedores se obtuvieron de Jackson Laboratory. (Bar Harbor, Maine), y se mantuvieron en un ambiente sin amoníaco en una colonia definida y sin patógenos. Todos los ratones se sometieron a cuarentena aproximadamente 1 semana antes de su uso para propagación tumoral y ensayo de eficacia de fármacos. Los ratones se alimentaron con alimento y agua a voluntad. El programa de cuidados animales del Instituto de investigación farmacéutica Bristol-Myers Squibb está totalmente acreditado por la Asociación americana para la acreditación de cuidados de animales de laboratorio (AAALAC). Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con métodos y directrices de ensayos animales de Bristol-Myers Squibb (BMS).

Se cultivaron xenoinjertos de tumores y se mantuvieron por vía subcutánea (SC) en ratones NSG (con inactivación de cadena gamma del receptor de IL2 NOD scid) (Jackson Lab). Los tumores se propagaron como trasplantes subcutáneos usando fragmentos tumorales obtenidos de ratones donantes.

### Ensayos de quimioterapia preclínicos

Los números requeridos de animales necesarios para detectar una respuesta significativa se agruparon al comienzo del experimento y se proporcionó a cada uno implantes subcutáneos bilaterales de dos fragmentos tumorales (~ 20 mg) con un trocar de calibre 13. Se permitió que los tumores crecieran hasta la ventana de tamaño predeterminada (se excluyeron los tumores fuera del intervalo) y los animales se distribuyeron uniformemente a diversos grupos de tratamiento y de control. Hubo normalmente 6-8 ratones por grupo de tratamiento y de control, que consistían en 10-12 tumores. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Los animales tratados se comprobaron diariamente con respecto a toxicidad/mortalidad relacionada con el tratamiento. Cada grupo de animales se pesó antes del inicio del tratamiento (P<sub>1</sub>) y después otra vez tras la última dosis de tratamiento (P<sub>2</sub>). La diferencia en el peso corporal (P<sub>2</sub>-P<sub>1</sub>) proporciona una medida de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La respuesta tumoral se determinó mediante la medición de tumores con un calibrador dos veces a la semana, hasta que los tumores alcanzaron un tamaño "diana" predeterminado de 0,5 g o 1 g dependiendo del tipo tumoral. Los pesos tumorales (mg) se estimaron a partir de la fórmula:

$$\text{Peso tumoral} = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2) \div 2$$

Los criterios de respuesta tumoral se expresan con respecto a inhibición del crecimiento tumoral (% de ICT). El retardo del crecimiento tumoral se define como la diferencia en el tiempo (días) necesario para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño diana predeterminado en comparación con los del grupo de control (C). Para este fin, el peso tumoral de un grupo se expresa como el peso tumoral medio (PTM).

La inhibición del crecimiento tumoral se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ de inhibición del crecimiento tumoral} = \frac{(1 - \frac{T_t}{T_o} \frac{C_o}{C_t})}{(1 - \frac{C_o}{C_t})}$$

donde,

- C<sub>t</sub> = Mediana del tamaño del tumor de control al final del tratamiento
- C<sub>o</sub> = Mediana del tamaño del tumor de control al inicio del tratamiento
- T<sub>t</sub> = Mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al final del tratamiento
- To = Mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al inicio del tratamiento

La actividad se define como la obtención de inhibición del crecimiento tumoral duradera del 50 % o mayor (es decir, IGT ≥ 50 %) durante un periodo equivalente a al menos 1 tiempo de duplicación del volumen tumoral y el tratamiento farmacológico debe ser durante un periodo equivalente a al menos 2 tiempos de duplicación del volumen tumoral.

La respuesta tumoral también se expresó con respecto a retardo del crecimiento tumoral y se expresó como destrucción celular logarítmica (valor de DCL), definido como la diferencia en el tiempo (días) necesario para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño diana predeterminado en comparación con los del grupo de control (C).

Siempre que fue posible, la actividad antitumoral se determinó en un intervalo de niveles de dosis hasta la dosis máxima tolerada (DMT) que se define como el nivel de dosis inmediatamente debajo del cual se produjo toxicidad

excesiva (es decir, más de una muerte). Cuando se produjo muerte, se registró el día de la muerte. Se consideró que los ratones tratados que murieron antes de que sus tumores alcanzaran el tamaño diana habían muerto de toxicidad farmacológica. No murió ningún ratón de control que portara tumores menores que el tamaño diana. Se consideró que los grupos de tratamiento con más de una muerte causada por toxicidad farmacológica habían tenido tratamientos excesivamente tóxicos y sus datos no se incluyeron en la evaluación de la eficacia antitumoral de un compuesto.

La interacción de toxicidad farmacológica potencial que afecta a la tolerabilidad del tratamiento es una consideración importante en los ensayos de quimioterapia de combinación. La interpretación de los resultados terapéuticos de combinación debe basarse en la comparación de la actividad antitumoral de la mejor respuesta posible para los agentes individuales frente a la combinación a dosis toleradas de forma comparable. Por lo tanto, la sinergia terapéutica se definió como un efecto terapéutico obtenido con un régimen tolerado de los agentes combinados que superó el efecto óptimo obtenido a cualquier dosis tolerada de monoterapia. Se realizaron evaluaciones estadísticas de datos usando la prueba de Wilcoxon generalizada de Gehan. La significación estadística se declaró a  $p < 0,05$ .

#### 15 Administración de fármacos

Para la administración de inhibidores de BET a roedores, los compuestos se disolvieron en PEG300 90 %/TPGS 10 %/Etanol 10 %. Los inhibidores de BET se administraron normalmente por vía oral en un programa de QDx7 o QDx10 (5 días con tratamiento-2 días sin tratamiento), aunque también se han evaluado otros programas y se ha mostrado que son eficaces.

Los datos de actividad mostrados a continuación se basan en el uso de uno de los ensayos TERF descritos. Los compuestos con una  $CI_{50}$  menor de 1500 nM se muestran con (+), los compuestos con una  $CI_{50}$  menor de 10 nM se muestran con (++) y los que tienen una  $CI_{50}$  menor de 1 nM se muestran con (+++).

25

N.º de ejemplo	$CI_{50}$ de TERF 5A-B (nM)
Ejemplo 1	++
Ejemplo 2	++
Ejemplo 3	++
Ejemplo 4	++
Ejemplo 5	++
Ejemplo 6	+++
Ejemplo 7	++
Ejemplo 8	++
Ejemplo 9	++
Ejemplo 10	++
Ejemplo 11	++
Ejemplo 12	++
Ejemplo 13	+++
Ejemplo 14	++
Ejemplo 15	+
Ejemplo 16	++
Ejemplo 17	++
Ejemplo 18	++
Ejemplo 19	++
Ejemplo 20	++
Ejemplo 21	+
Ejemplo 22	++
Ejemplo 23	+

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 24	++
Ejemplo 25	++
Ejemplo 26	++
Ejemplo 27	++
Ejemplo 28	++
Ejemplo 29	+++
Ejemplo 30	+++
Ejemplo 31	++
Ejemplo 32	++
Ejemplo 33	+++
Ejemplo 34	++
Ejemplo 35	++
Ejemplo 36	++
Ejemplo 37	++
Ejemplo 38	++
Ejemplo 39	++
Ejemplo 40	+++
Ejemplo 41	+++
Ejemplo 42	++
Ejemplo 43	+++
Ejemplo 44	++
Ejemplo 45	+++
Ejemplo 46	++
Ejemplo 47	+++
Ejemplo 48	+++
Ejemplo 49	+++
Ejemplo 50	+++
Ejemplo 51	+++
Ejemplo 52	+++
Ejemplo 53	+++
Ejemplo 54	++
Ejemplo 55	+++
Ejemplo 56	+++
Ejemplo 57	+++
Ejemplo 58	+++
Ejemplo 59	+++
Ejemplo 60	+++



<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 61	+++
Ejemplo 62	+++
Ejemplo 63	+++
Ejemplo 64	+++
Ejemplo 65	+
Ejemplo 66	++
Ejemplo 67	+
Ejemplo 68	+++
Ejemplo 69	+
Ejemplo 70	+++
Ejemplo 71	+
Ejemplo 72	++
Ejemplo 73	+
Ejemplo 74	++
Ejemplo 75	+
Ejemplo 76	+++
Ejemplo 77	+++
Ejemplo 78	+++
Ejemplo 79	+++
Ejemplo 80	+++
Ejemplo 81	+++
Ejemplo 82	+
Ejemplo 83	+++
Ejemplo 84	+
Ejemplo 85	+++
Ejemplo 86	++
Ejemplo 87	+
Ejemplo 88	++
Ejemplo 89	+
Ejemplo 90	++
Ejemplo 91	+
Ejemplo 92	++
Ejemplo 93	++
Ejemplo 94	++
Ejemplo 95	++
Ejemplo 96	+
Ejemplo 97	+++

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 98	++
Ejemplo 99	+++
Ejemplo 100	++
Ejemplo 101	++
Ejemplo 102	++
Ejemplo 103	++
Ejemplo 104	++
Ejemplo 105	++
Ejemplo 106	++
Ejemplo 107	++
Ejemplo 108	++
Ejemplo 109	++
Ejemplo 110	++
Ejemplo 111	++
Ejemplo 112	+++
Ejemplo 113	+++
Ejemplo 114	++
Ejemplo 115	+++
Ejemplo 116	+++
Ejemplo 117	++
Ejemplo 118	++
Ejemplo 119	+
Ejemplo 120	++
Ejemplo 121	+
Ejemplo 122	++
Ejemplo 123	+
Ejemplo 124	++
Ejemplo 125	+
Ejemplo 126	++
Ejemplo 127	+
Ejemplo 128	++
Ejemplo 129	+++
Ejemplo 130	+++
Ejemplo 131	++
Ejemplo 132	+++
Ejemplo 133	+++
Ejemplo 134	+++

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 135	+++
Ejemplo 136	++
Ejemplo 137	++
Ejemplo 138	++
Ejemplo 139	++
Ejemplo 140	+++
Ejemplo 141	++
Ejemplo 142	++
Ejemplo 143	+
Ejemplo 144	++
Ejemplo 145	++
Ejemplo 146	+
Ejemplo 147	++
Ejemplo 148	++
Ejemplo 149	++
Ejemplo 150	+++
Ejemplo 151	++
Ejemplo 152	++
Ejemplo 153	++
Ejemplo 154	++
Ejemplo 155	++
Ejemplo 156	++
Ejemplo 157	++
Ejemplo 158	++
Ejemplo 159	+
Ejemplo 160	++
Ejemplo 161	++
Ejemplo 162	++
Ejemplo 163	+++
Ejemplo 164	++
Ejemplo 165	++
Ejemplo 166	++
Ejemplo 167	+
Ejemplo 168	+++
Ejemplo 169	++
Ejemplo 170	++
Ejemplo 171	++

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 172	++
Ejemplo 173	++
Ejemplo 174	+++
Ejemplo 175	++
Ejemplo 176	++
Ejemplo 177	+++
Ejemplo 178	+++
Ejemplo 179	+++
Ejemplo 180	+++
Ejemplo 181	+++
Ejemplo 182	+++
Ejemplo 183	++
Ejemplo 184	++
Ejemplo 185	++
Ejemplo 186	++
Ejemplo 187	++
Ejemplo 188	+++
Ejemplo 189	+++
Ejemplo 190	+++
Ejemplo 191	+++
Ejemplo 192	+++
Ejemplo 193	+++
Ejemplo 194	++
Ejemplo 195	++
Ejemplo 196	++
Ejemplo 197	++
Ejemplo 198	++
Ejemplo 199	++
Ejemplo 200	++
Ejemplo 201	++
Ejemplo 202	++
Ejemplo 203	++
Ejemplo 204	++
Ejemplo 205	++
Ejemplo 206	++
Ejemplo 207	++
Ejemplo 208	++

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 209	++
Ejemplo 210	++
Ejemplo 211	++
Ejemplo 212	++
Ejemplo 213	+++
Ejemplo 214	+++
Ejemplo 215	++
Ejemplo 216	ND
Ejemplo 217	++
Ejemplo 218	+++
Ejemplo 219	+++
Ejemplo 220	+++
Ejemplo 221	++
Ejemplo 222	++
Ejemplo 223	++
Ejemplo 224	++
Ejemplo 225	+++
Ejemplo 226	++
Ejemplo 227	+++
Ejemplo 228	+++
Ejemplo 229	++
Ejemplo 230	++
Ejemplo 231	++
Ejemplo 232	++
Ejemplo 233	++
Ejemplo 234	++
Ejemplo 235	++
Ejemplo 236	+++
Ejemplo 237	+++
Ejemplo 238	++
Ejemplo 239	++
Ejemplo 240	++
Ejemplo 241	++
Ejemplo 242	++
Ejemplo 243	++
Ejemplo 244	++
Ejemplo 245	++

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 246	++
Ejemplo 247	+++
Ejemplo 248	++
Ejemplo 249	++
Ejemplo 250	++
Ejemplo 251	++
Ejemplo 252	+++
Ejemplo 253	++
Ejemplo 254	+++
Ejemplo 255	++
Ejemplo 256	++
Ejemplo 257	+++
Ejemplo 258	++
Ejemplo 259	+
Ejemplo 260	++
Ejemplo 261	++
Ejemplo 262	++
Ejemplo 263	++
Ejemplo 264	++
Ejemplo 265	+++
Ejemplo 266	++
Ejemplo 267	++
Ejemplo 268	+++
Ejemplo 269	+++
Ejemplo 270	+++
Ejemplo 271	++
Ejemplo 272	ND
Ejemplo 273	ND
Ejemplo 274	++
Ejemplo 275	++
Ejemplo 276	++
Ejemplo 277	+++
Ejemplo 278	+++
Ejemplo 279	+++
Ejemplo 280	++
Ejemplo 281	++
Ejemplo 282	+++

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 283	+++
Ejemplo 284	+++
Ejemplo 285	+++
Ejemplo 286	++
Ejemplo 287	+++
Ejemplo 288	+++
Ejemplo 289	+
Ejemplo 290	+++
Ejemplo 291	+++
Ejemplo 292	++
Ejemplo 293	++
Ejemplo 294	++
Ejemplo 295	+++
Ejemplo 296	+++
Ejemplo 297	++
Ejemplo 298	++
Ejemplo 299	+++
Ejemplo 300	+++
Ejemplo 301	+++
Ejemplo 302	+++
Ejemplo 303	++
Ejemplo 304	++
Ejemplo 305	++
Ejemplo 306	++
Ejemplo 307	++
Ejemplo 308	++
Ejemplo 309	++
Ejemplo 310	++
Ejemplo 311	++
Ejemplo 312	++
Ejemplo 313	+
Ejemplo 314	++
Ejemplo 315	++
Ejemplo 316	++
Ejemplo 317	+
Ejemplo 318	++
Ejemplo 319	ND

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)</b>
Ejemplo 320	+
Ejemplo 321	++
Ejemplo 322	++
Ejemplo 323	++
Ejemplo 324	+
Ejemplo 325	ND
Ejemplo 326	++
Ejemplo 327	+
Ejemplo 328	++
Ejemplo 329	++
Ejemplo 330	++
Ejemplo 331	++
Ejemplo 332	++
Ejemplo 333	++
Ejemplo 334	ND
Ejemplo 335	++
Ejemplo 336	++
Ejemplo 337	++
Ejemplo 338	++
Ejemplo 339	++
Ejemplo 340	++
Ejemplo 341	+++
Ejemplo 342	++
Ejemplo 343	+++
Ejemplo 344	++
Ejemplo 345	+++
Ejemplo 346	+++
Ejemplo 347	+
Ejemplo 348	++
Ejemplo 349	+++
Ejemplo 350	++
Ejemplo 351	+
Ejemplo 352	++
Ejemplo 353	ND
Ejemplo 354	ND
Ejemplo 357	++
Ejemplo 358	++



N.º de ejemplo	Cl <sub>50</sub> de TERF 5A-B (nM)
Ejemplo 359	++
Ejemplo 360	++
Ejemplo 361	++
Ejemplo 362	++
Ejemplo 363	+++
Ejemplo 364	++
Ejemplo 365	++
Ejemplo 366	++
Ejemplo 367	++
Ejemplo 368	++
Ejemplo 369	++
Ejemplo 370	++
Ejemplo 371	++
Ejemplo 372	+
Ejemplo 373	+
Ejemplo 374	++
Ejemplo 375	+
Ejemplo 376	++
Ejemplo 377	++
Ejemplo 378	++
Ejemplo 379	+++
Ejemplo 380	++
Ejemplo 381	++
ND = no disponible	

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
- <120> COMPUESTOS TRICÍCLICOS COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS
- <130> 12455
- 10 <160> 3
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 15 <211> 21
- <212> PRT
- <213> Virus del moteado de la vena del tabaco
- 20 <400> 1

ES 2 746 131 T3

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val  
 1 5 10 15

Arg Phe Gln Ser Met  
 20

5 <210> 2  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Virus del moteado de la vena del tabaco

<400> 2

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val  
 1 5 10 15

Arg Phe Gln Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp  
 20 25 30

10 His Glu Asp Thr Gly His Met  
 35

15 <210> 3  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido de histona biotilado

20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> ACETILACIÓN

25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> ACETILACIÓN

30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> ACETILACIÓN

35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> ACETILACIÓN

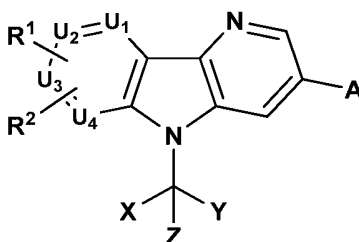
40 <400> 3

Ser Gly Arg Gly Lys Gly Gly Lys Gly Leu Gly Lys Gly Gly Ala Lys  
 1 5 10 15

Arg His Arg Lys Val  
 20

## REIVINDICACIONES

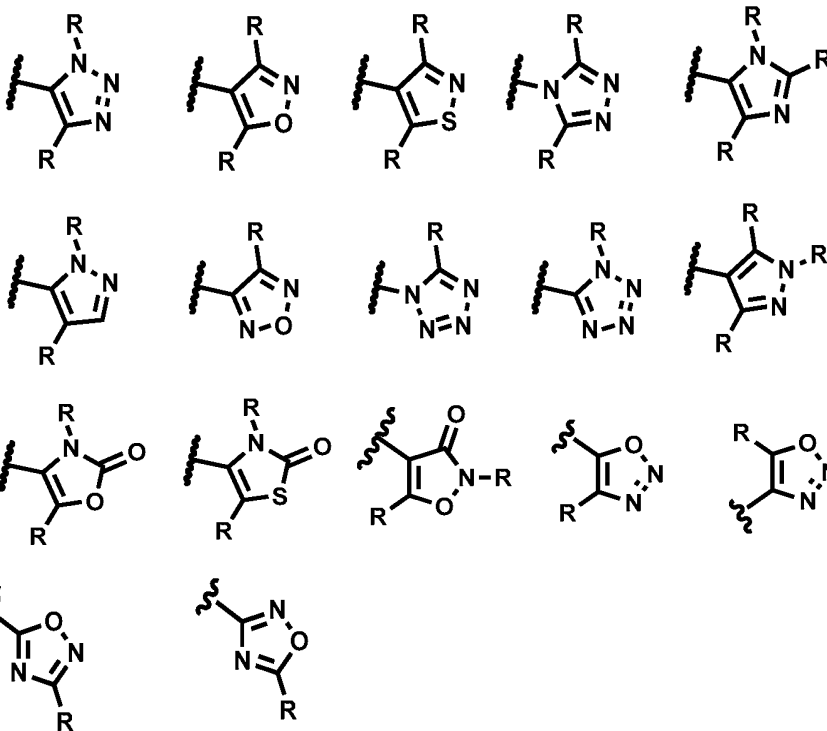
1. Un compuesto de la fórmula



5

en donde:

10  $U_1$ ,  $U_2$ ,  $U_3$  y  $U_4$  son independientemente -N- o -CH-, con la condición de que uno de ellos sea -N-; A es



15

20 R es independientemente uno o más de hidrógeno,  $CD_3$ , halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN,  $CF_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil ( $C_1-C_6$ )-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil ( $C_1-C_6$ )-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil ( $C_1-C_6$ )-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil ( $C_1-C_6$ )-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>alquil ( $C_1-C_6$ )-;

25 X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alcoxi ( $C_1-C_6$ );

30 R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, alqueno ( $C_2-C_6$ ) opcionalmente sustituido, alquino ( $C_2-C_6$ ) opcionalmente sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )alcoxi ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, alquil ( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

35 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -

SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

5 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

10 opcionalmente sustituido,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

15 opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

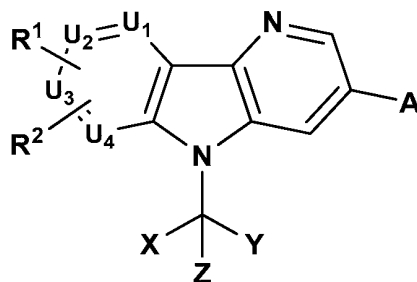
opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II)

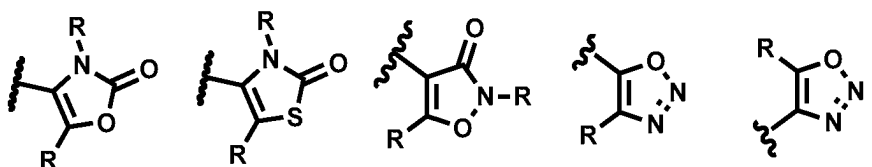
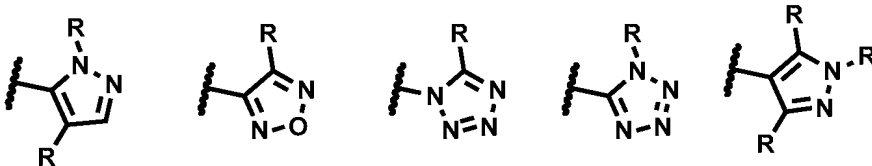
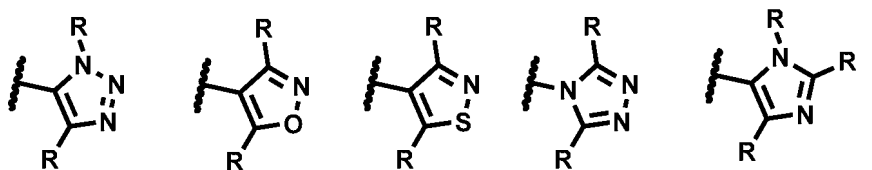


(II)

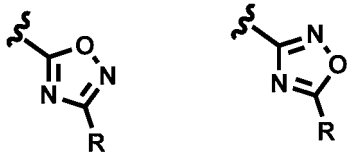
25 en donde:

U<sub>1</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>3</sub> y U<sub>4</sub> son independientemente -N- o -CH-, con la condición de que uno de ellos sea -N-; A es

30



35



;

R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

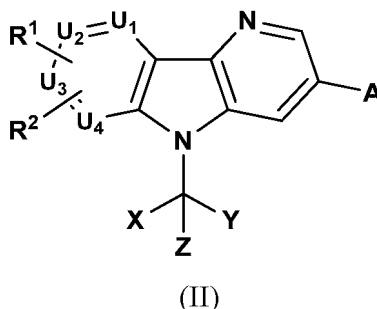
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

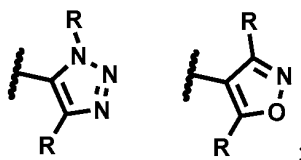
o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 de la fórmula



en donde

40 A es



R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

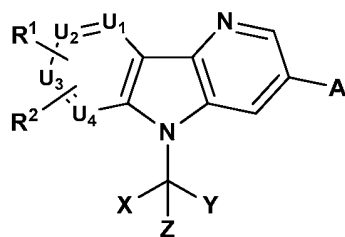
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

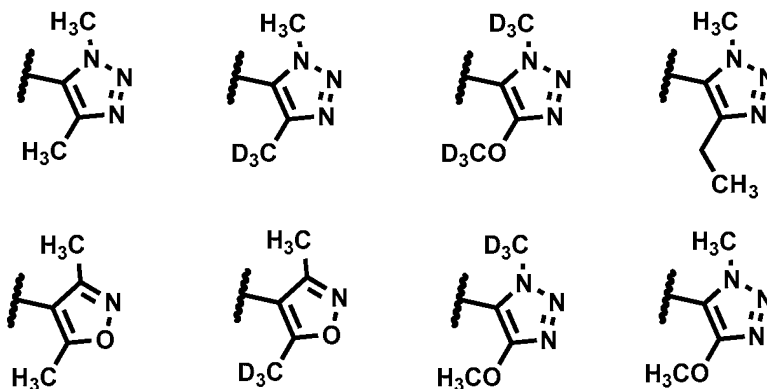
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de la fórmula



(II)

en donde

A es



X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo

opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

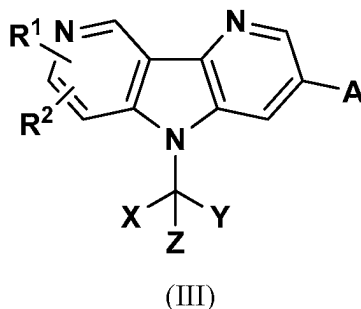
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

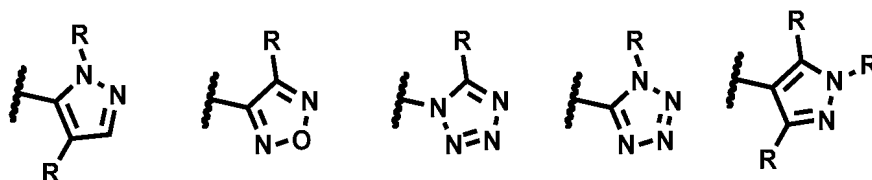
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



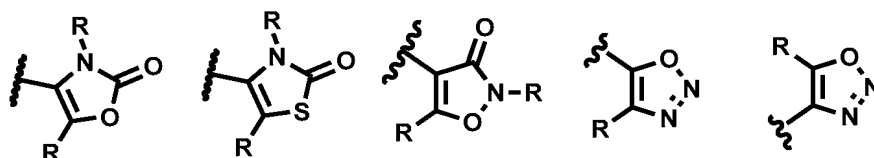
en donde:

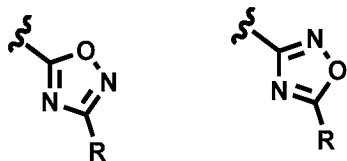
30

A es



35





;

5 R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloil-CO- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-;

20 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

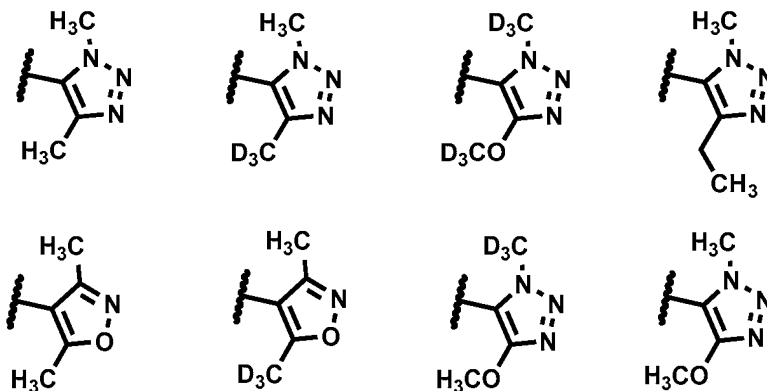
35 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterocicloil opcionalmente sustituido, heterocicloilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

40 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;  
o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde

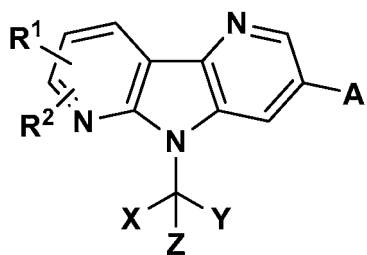
A es

45





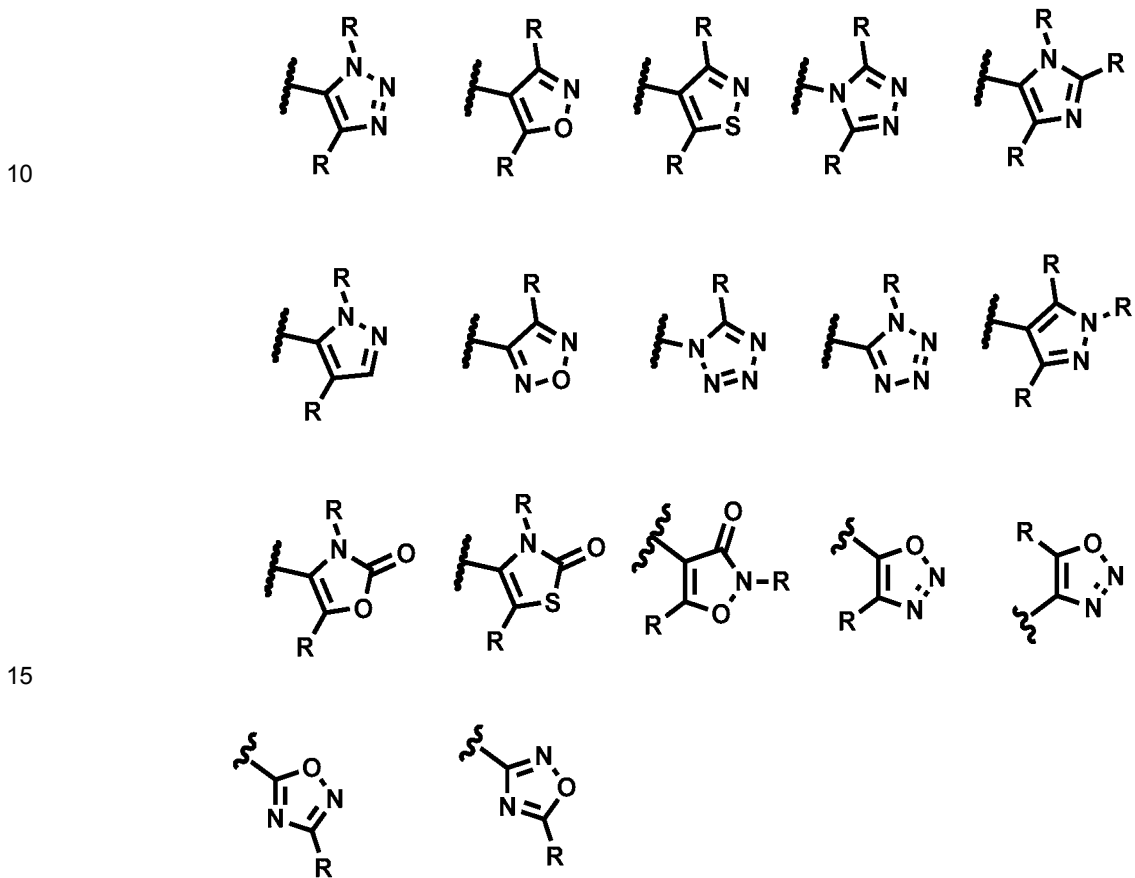
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



(IV)

5 en donde:

A es



R es independientemente uno o más de hidrógeno, CD<sub>3</sub>, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>1</sup> es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -COOH, -OCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>OCOR<sup>3</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente

sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-heterociclo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- o heterociclo opcionalmente sustituido-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, aril-SO<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

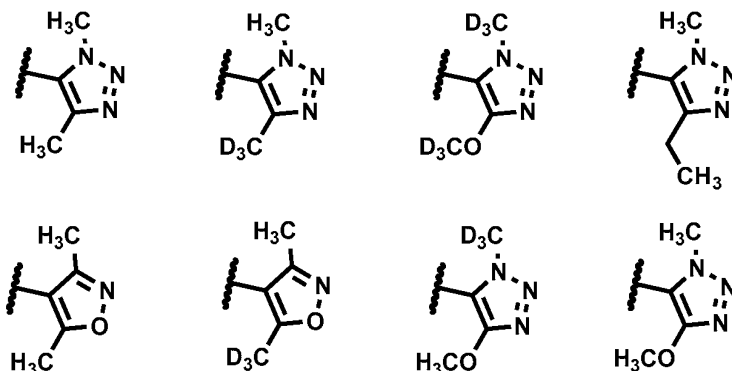
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

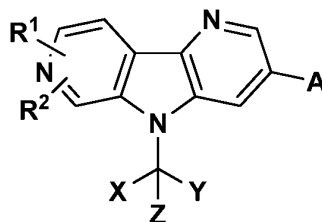
o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde

A es



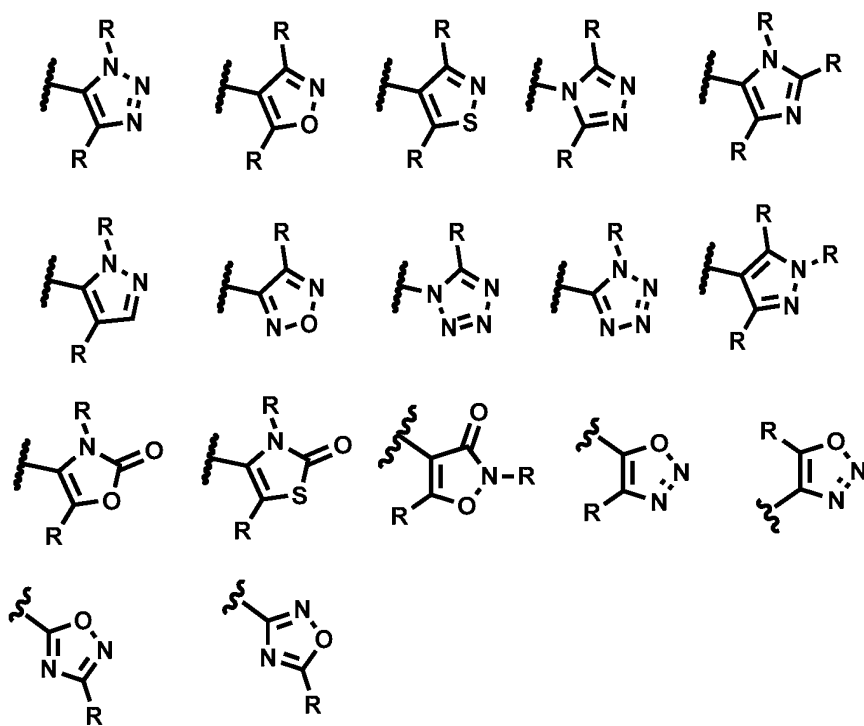
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



(V)

en donde:

A es



5

;

10 R es independientemente uno o más de hidrógeno,  $\text{CD}_3$ , halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-,  $-\text{NR}^6\text{OCOR}^3$ ,  $-\text{NR}^6\text{COR}^3$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^3$ alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-,  $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^3$ alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-,  $-\text{NR}^6\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2$ alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^4$  o  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^4$ alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-;

15 X e Y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno,  $-\text{OH}$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );

20  $\text{R}^1$  es, independientemente en cada caso, uno o más de hidrógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{OCOR}^3$ ,  $-\text{NR}^6\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^4$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, alquinilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )- $\text{CO}$ - opcionalmente sustituido, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )- $\text{SO}_2$ - opcionalmente sustituido, arilalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, heterocicliil- $\text{CO}$ - opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{SO}_2$ - opcionalmente sustituido,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ -heterociclo opcionalmente sustituido, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido- $\text{NR}^6\text{SO}_2$ - o heterociclo opcionalmente sustituido- $\text{NR}^6\text{SO}_2$ -;

25  $\text{R}^2$  es hidrógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ , OH,  $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{COOR}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{COR}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) opcionalmente sustituido, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{SO}_2$ - opcionalmente sustituido, aril- $\text{SO}_2$  opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

30  $\text{R}^3$  es hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) opcionalmente sustituido, alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, alquinilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cianoalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidroxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{SO}_2$ - opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido;

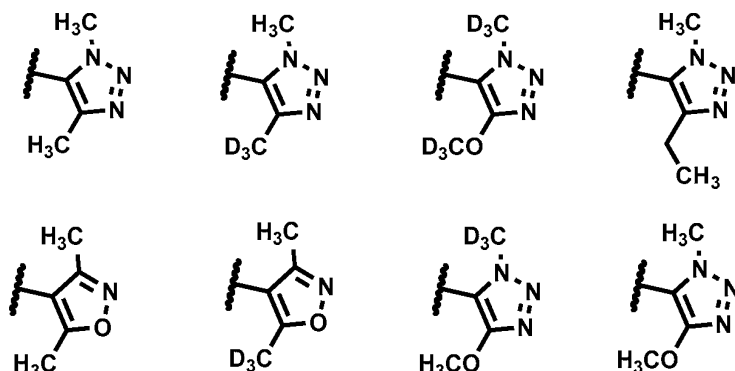
$\text{R}^4$  es hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido o cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) opcionalmente sustituido;

40  $\text{R}^5$  es hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) opcionalmente sustituido, alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, alquinilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, cianoalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidroxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{SO}_2$ - opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido;

45  $\text{R}^6$  es hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido;

o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde  
A es



5

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

10

5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-

15

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-

20

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-

25

3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-

30

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-etoxi-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-

35

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
10-metanosulfonil-13-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metoxi-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-

40

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metoxi-5-[5-(2H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-

45

3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-etoxi-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-

50

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-(ciclopropilmetoxi)-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-

55

3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(S)-(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-

60

il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-

65

1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-

70

triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-etoxi-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-3,8,12-

75

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-

80

triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-

85

3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
10-metanosulfonil-13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-

90

3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
8-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-13-metoxi-3,8,12-

95

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
13-(ciclopropilmetoxi)-8-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-10-metanosulfonil-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-

100

triazol-5-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
N-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-

105

1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-13-il]ciclopropanosulfonamida,  
13-(ciclopropilmetoxi)-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-metanosulfonil-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-

110

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno,  
10-metanosulfonil-13-metoxi-5-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-

115

triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno  
5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-

- 1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]metanol,  
 2-[13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-  
 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-10-il]propan-2-ol,  
 13-metoxi-5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-  
 5 triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]metanol,  
 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol,  
 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol,  
 10 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-13-metoxi-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol,  
 2-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol,  
 15 2-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(9),2,4,6,10,12-hexaen-10-il]propan-2-ol,  
 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol,  
 2-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol,  
 20 2-[5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-12-il]propan-2-ol,  
 2-[5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-  
 hexaen-11-il]propan-2-ol,  
 25 2-[5-(4-etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]propan-2-ol,  
 4-[5-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-8-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-3,8,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-11-il]-1λ<sup>6</sup>,4-tiomorfolin-1,1-diona o  
 2-[8-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5-[5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-3,8,12-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-  
 1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-11-il]propan-2-ol,

30

o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

35

13. Un producto farmacéutico combinado que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos.

40

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de acuerdo con la reivindicación 12 o un producto de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso como un medicamento.

45

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de acuerdo con la reivindicación 12 o un producto de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de cáncer.

50

16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición o un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos.

55

17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición o un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, mieloma múltiple o LMA.