(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 763 535**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2012** **E 16181564 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 3147284**

(54) Título: **Inhibidores de la replicación de virus de la gripe**

(30) Prioridad:

01.08.2011 US 201161513793 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2020

(73) Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 0221, US

(72) Inventor/es:

CHARIFSON, PAUL, S.;
CLARK, MICHAEL, P.;
BANDARAGE, UPUL, K.;
BETHIEL, RANDY, S.;
BOYD, MICHAEL, J.;
DAVIES, IOANA;
DENG, HONGBO;
DUFFY, JOHN, P.;
FARMER, LUC, J.;
GAO, HUAI;
GU, WENXIN;
KENNEDY, JOSEPH, M.;
LEDFORD, BRIAN;
LEDEBOER, MARK, W.;
MALTAIS, FRANCOIS;
PEROLA, EMANUELE y
WANG, TIANSHENG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 763 535 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la replicación de virus de la gripe

Antecedentes de la invención

La gripe se dispersa por el mundo en epidemias estacionales, causando la muerte de cientos de miles de personas anualmente, millones en años pandémicos. Por ejemplo, se han producido tres pandemias de gripe en el siglo 20 y mataron a decenas de millones de personas, estando cada una de estas pandemias por la aparición de una nueva cepa de virus en seres humanos. A menudo, estas nuevas cepas son el resultado de la dispersión de un virus de la gripe existente a seres humanos de otras especies animales.

La gripe se transmite principalmente de una persona a otra a través de grandes microgotas cargadas de virus que se generan cuando las personas infectadas tosen o estornudan; estas grandes microgotas se asientan posteriormente en las superficies mucosas del tracto respiratorio superior de los individuos susceptibles que se encuentran cerca (por ejemplo, aproximadamente a 6 pies (1,82 m) de las personas infectadas. La transmisión también se puede producir mediante contacto directo o contacto indirecto con las secreciones respiratorias, tal como tocando superficies contaminadas con virus de la gripe y después tocándose los ojos, la nariz o la boca. Los adultos pueden ser capaces de dispersar la gripe a otros desde 1 día antes de mostrar síntomas hasta aproximadamente 5 días después de que comiencen los síntomas. Los niños pequeños y las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden ser infecciosas durante 10 o más días después del inicio de los síntomas.

Los virus de la gripe son virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros: virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus de la gripe C, Isavirus y Thogoto virus.

El género del virus de la gripe A tiene una especie, el virus de la gripe A. Las aves acuáticas silvestres son los hospedadores naturales para una gran variedad de gripe A. En ocasiones, los virus se transmiten a otras especies y posteriormente pueden causar brotes devastadores en aves domésticas o dar lugar a pandemias de gripe en humanos. Los virus de tipo A son los patógenos humanos más virulentos entre los tres tipos de gripe y provocan la enfermedad más grave. El virus de la gripe A puede subdividirse en diferentes serotipos, basándose en la respuesta de anticuerpos a estos virus. Los serotipos que se han confirmado en seres humanos, ordenados por el número de muertes pandémicas en humanos, son: H1N1 (que causó la gripe española en 1918), H2N2 (que causó la gripe asiática en 1957), H3N2 (que causó la gripe de Hong Kong en 1968), H5N1 (una amenaza pandémica en la estación de gripe de 2007-08), H7N7 (que tiene un potencial zoonótico infrecuente), H1N2 (endémico en seres humanos y cerdos), H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7.

El género del virus de la gripe B tiene una especie, el virus de la gripe B. La gripe B infecta de manera prácticamente exclusiva a seres humanos y es menos común que la gripe A. El único animal conocido aparte del ser humano que se sabe que es susceptible a la infección por gripe B es la foca. Este tipo de gripe muta a una tasa 2-3 veces más lenta que la gripe A y por consiguiente, es menos diverso desde el punto de vista genético, con solo un serotipo de gripe B.htt//en.wikipedia.org/wiki/Influenza - cite note hav-29#cite note-hav-29 Como resultado de esta falta de diversidad antigénica, el grado de inmunidad contra la gripe B normalmente se logra a una edad temprana. Sin embargo, la gripe B muta lo suficiente como para que no sea posible una inmunidad duradera. Esta tasa reducida de cambio antigénico, combinada con su limitado intervalo de hospedadores (que inhibe la deriva antigénica entre especies cruzadas), garantiza que no se produzcan pandemias de gripe B.

El género del virus de la gripe C tiene una especie, virus de la gripe C, que infecta a seres humanos y cerdos y puede provocar una enfermedad grave y epidemias locales. Sin embargo, la gripe C es menos común que los otros tipos y parece que normalmente provoca una enfermedad leve en niños.

Los virus de la gripe A, B y C tienen una estructura muy similar. La partícula vírica tiene un diámetro de 80-120 nanómetros y normalmente es prácticamente esférica, aunque pueden producirse formas filamentosas. De manera infrecuente para un virus, su genoma no es un solo trozo de ácido nucleico; en cambio, contiene siete u ocho trozos de ARN de sentido negativo segmentado. El genoma de la gripe A codifica 11 proteínas: hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), M1, M2, NS1, NS2(NEP), PA, PB1, PB1-F2 y PB2.

La HA y la NA son glucoproteínas grandes en el exterior de las partículas víricas. La HA es una lectina que media la unión del virus a células diana y la entrada del genoma vírico al interior de la célula diana, mientras que la NA está implicada en la liberación de la descendencia vírica de las células infectadas, escindiendo los azúcares que se unen a las partículas víricas maduras.http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza - cite note-41#cite note-41 Por lo tanto, estas proteínas han sido dianas para los fármacos antivíricos. Además, son antígenos contra los que pueden generarse anticuerpos. Los virus de la gripe A se clasifican en subtipos basándose en las respuestas de anticuerpo a la HA y la NA, lo que forma la base de las distinciones H y N (véase lo anterior) en, por ejemplo, H5N1.

La gripe causa costes directos a causa de la productividad perdida y el tratamiento médico asociado, así como costes indirectos de las medidas preventivas. En los Estados Unidos, la gripe es responsable de un coste total de

más de 10 mil millones de dólares al año, aunque se ha estimado que una pandemia futura podría provocar costes directos e indirectos del orden de cientos de miles de millones de dólares. Los costes preventivos también son elevados. Los gobiernos en todo el mundo gastaron miles de millones de dólares estadounidenses preparando y planeando una posible pandemia de gripe aviar H5N1, con los costes asociados a la adquisición de fármacos y vacunas, así como en el desarrollo de simulacros de desastre y estrategias para controles de fronteras mejorados.

Las opciones de tratamiento actuales para la gripe incluyen vacunación y quimioterapia o quimioprofilaxis con medicamentos antivíricos. Normalmente se recomienda la vacunación contra la gripe con una vacuna contra la gripe en los grupos de alto riesgo, tales como niños y ancianos o en personas que tienen asma, diabetes o enfermedad cardíaca. Sin embargo, puede darse el caso de recibir la vacuna y aun así contraer la gripe. La vacuna se vuelve a formular en cada estación para unas cuantas cepas de gripe específicas pero no es posible que incluya todas las cepas que están infectando a personas de manera activa en el mundo durante esa estación. Los fabricantes tardan aproximadamente seis meses en formular y producir los millones de dosis necesarios para abordar la epidemia estacional; ocasionalmente, una cepa nueva o pasada por alto se vuelve prominente durante ese tiempo e infecta a las personas aunque se hayan vacunado (como por la gripe de Fujian H3N2 en la estación de gripe 2003-2004). También es posible contraer la infección justo antes de la vacunación y enfermar con la misma cepa que se supone que previene la vacuna, ya que la vacuna tarda aproximadamente dos semanas en ser eficaz.

Además, la efectividad de estas vacunas contra la gripe es variable. Debido a la alta tasa de mutación del virus, una vacuna contra la gripe particular confiere normalmente protección durante no más de unos pocos años. Una vacuna formulada para un año puede ser ineficaz al año siguiente, debido a que el virus de la gripe cambia rápidamente con el paso del tiempo y diferentes cepas se vuelven dominantes.

Asimismo, debido a la ausencia de enzimas comprobadoras de errores del ARN, la ARN polimerasa dependiente de ARN del ARNv de la gripe produce una sola inserción de nucleótidos aproximadamente cada 10 mil nucleótidos, que es la longitud aproximada del ARNv de la gripe. Por lo tanto, prácticamente cada nuevo virus de la gripe producido es un mutante por deriva antigénica. La separación del genoma en ocho segmentos separados de ARNv permite el mezclado o reordenamiento de los ARNv en caso de que más de una línea vírica haya infectado a una sola célula. El rápido cambio resultante en la genética vírica produce cambios antigénicos y permite al virus infectar nuevas especies hospedadoras y rápidamente superar la inmunidad protectora.

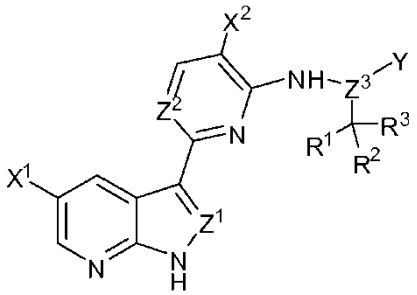
También pueden usarse fármacos antivíricos para tratar la gripe, siendo particularmente eficaces los inhibidores de neuraminidasa, pero los virus pueden desarrollar resistencia a los fármacos antivíricos convencionales.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de fármacos para tratar infecciones por gripe, tal como de fármacos con una ventana de tratamiento expandida y/o una sensibilidad reducida al título vírico.

Sumario de la invención

La presente invención generalmente se refiere a compuestos y composiciones para su uso en métodos de tratamiento de la gripe, a métodos para inhibir la replicación de virus de la gripe, a métodos para reducir la cantidad de virus de la gripe, y a compuestos y composiciones que pueden emplearse para tales métodos.

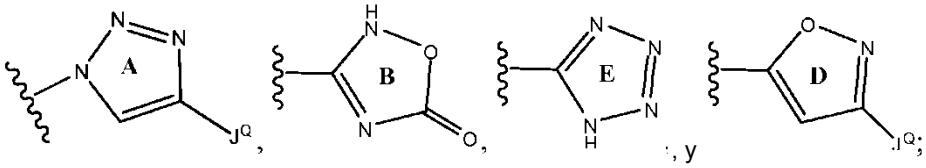
En el presente documento se describen compuestos representados por la Fórmula estructural (**I**), definido más estrictamente en las reivindicaciones:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

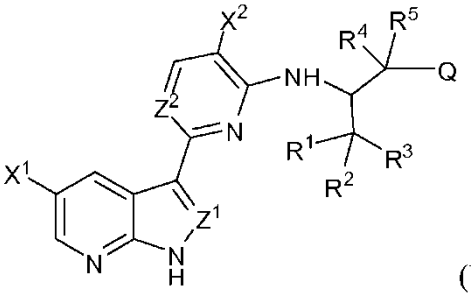
X^1 es -F, -Cl, $-CF_3$, -CN o CH_3;
X^2 es -H, -F o -Cl;
Z^1 es N o CH;
Z^2 es N o CR^0;
Z^3 es CH o N;
Y es $-C(R^4R^5)-[C(R^6R^7)]_n-Q$ o $-C(R^4)=C(R^6)-Q$;

R^0 es -H, -F o CN;
R^1, R^2 y R^3 son cada uno e independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CF_3$; u opcionalmente R^2 y R^3, o R^1, R^2 y R^3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-10 miembros;
R^4 y R^5 son cada uno e independientemente -H;
R^6 y R^7 son cada uno e independientemente -H, -OH, $-CH_3$ o $-CF_3$; u
opcionalmente, R^5 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropano; y
cada Q es independientemente -C(O)OR, -OH, $-CH_2OH$, -S(O)R', $-P(O)(OH)_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2$-NR"R"' o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:



J^Q es -H, -OH o $-CH_2OH$;
R es -H o alquilo C_{1-4};
R' es -OH, alquilo C_{1-4} o $-CH_2C(O)OH$;
R" es -H o $-CH_3$;
R"' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^a$ y $-C(O)OR^a$;
R^a es -H o alquilo C_{1-4}; y
n es 0 o 1.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (**IV**)

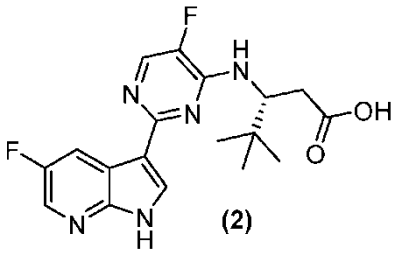


(IV),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 es -F, -Cl, $-CF_3$, -CN o CH_3;
X^2 es -H, -F o -Cl;
Z^1 es N o CH;
Z^2 es N o CR^0;
R^0 es -H, -F o CN;
R^1, R^2 y R^3 son cada uno e independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CF_3$;
R^4 y R^5 son cada uno e independientemente -H;
Q es -C(O)OR, -; y
R es -H o alquilo C_{1-4};

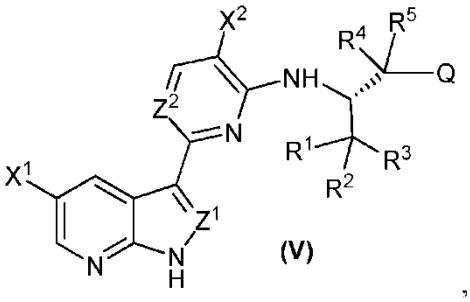
con la condición de que el compuesto de Fórmula (**IV**) no sea el compuesto n.º 2



(2) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (**IV**), en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (**V**):



(**V**)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1, X^2, Z^1, Z^2, R^0, R^1, R2, R^3, R^4, R^5, Q y R son como se define para la Fórmula (**IV**), anteriormente.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**) - (**V**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un método para inhibir la replicación de virus de la gripe en una muestra biológica o paciente, que comprende la etapa de administrar a dicha muestra biológica o paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**) - (**V**) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

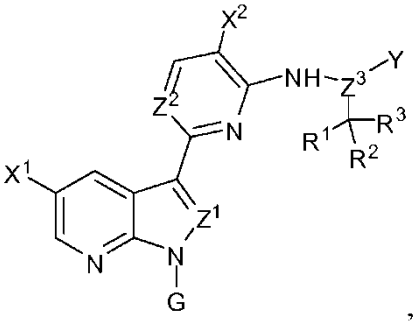
En otra realización más, la presente invención se refiere a un método para reducir la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, que comprende administrar a dicha muestra biológica o paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**)- (**V**) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto representado por una cualquiera de las fórmulas estructurales (**IV**) - (**V** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de la gripe en un paciente.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la replicación de virus de la gripe en una muestra biológica o paciente, para reducir la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica o paciente, o para tratar la gripe en un paciente.

También se proporcionan en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para usar en la fabricación de un medicamento para tratar la gripe en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, o para inhibir la replicación del virus de la gripe en una muestra biológica o paciente.

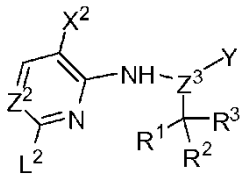
También se describen en el presente documento los compuestos representados por la Fórmula estructural (**XX**):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Sin pretender quedar ligado a una teoría particular, los compuestos de Fórmula estructural (**XX**) pueden usarse para sintetizar los compuestos de Fórmula (**I**). Las variables de la Fórmula estructural (**XX**) son cada una e independientemente como se define en el presente documento; y cuando Z^1 es N, G es tritilo (es decir, $C(Ph)_3$ donde Ph es fenilo), y cuando Z^1 es CH, G es tosilo (Ts: $CH_3C_6H_4SO_2$) o tritilo.

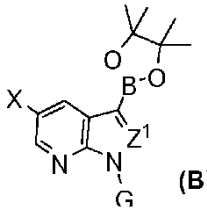
La invención también proporciona métodos para preparar un compuesto representado por la Fórmula estructural (**IV**) o (**V**) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, los métodos emplean las etapas de:

i) hacer reaccionar el compuesto **A**:



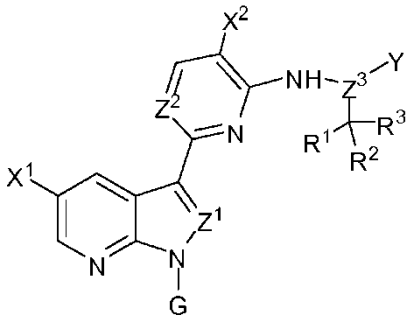
(A)

con el compuesto **B**:



(B)

para formar un compuesto representados por la Fórmula estructural (**XX**):



(XX);

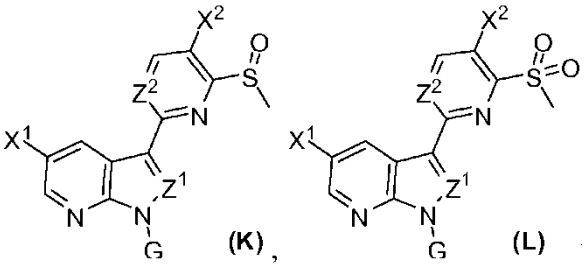
y

ii) desproteger el grupo G del compuesto de Fórmula estructural (**XX**) en condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula estructural (**I**), en donde:

las variables de fórmulas estructurales (**IV**) o (**V**) y (**XX**), y los compuestos (**A**) y (**B**) son independientemente como se definen en el presente documento; y
L^2 es un halógeno; y
cuando Z^1 es N, G es tritilo; cuando Z^1 es CH, G es tosilo o tritilo.

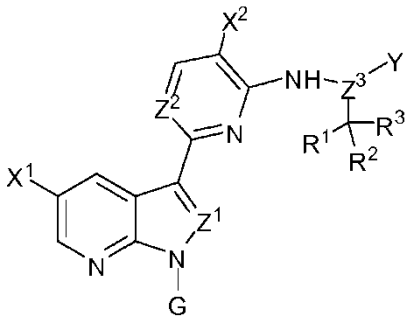
En otra realización más, los métodos emplean las etapas de:

i) hacer reaccionar el compuesto **K** o **L**:



(K), **(L)**

con el compuesto **D**: NH_2-$Z^3(C(R^1R^2R^3))$-Y para formar un compuesto representado por la Fórmula estructural (**XX**):



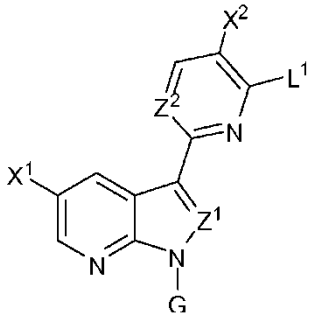
(XX);

y
ii) desproteger el grupo G del compuesto de Fórmula estructural (**XX**) en condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula estructural (**IV**) o (**V**), en donde:

las variables de Fórmulas estructurales (**I**) y (**XX**), y los compuestos (**L**), (**K**) y (**D**) son cada uno e independientemente como se define en el presente documento; y
cuando Z^1 es N, G es tritilo; cuando Z^1 es CH, G es tosilo o tritilo.

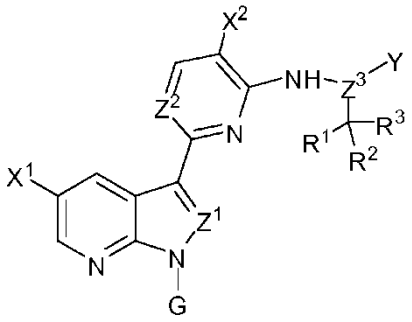
En otra realización más, los métodos emplean las etapas de:

i) hacer reaccionar el Compuesto (**G**) con el Compuesto (**D**):



(G),

NH_2-Z^3($C(R^1R^2R^3)$)-Y (**D**), en condiciones adecuadas para formar un compuesto representado por la Fórmula estructural (**XX**):



(XX);

y
ii) desproteger el grupo G del compuesto de Fórmula estructural (**XX**) en condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula estructural (**IV**) o (**V**), en donde:

las variables de Fórmulas estructurales (**IV**) o (**V**) y (**XX**), y los Compuestos (**G**) y (**D**) son cada uno e independientemente como se define en el presente documento;
L^1 es un halógeno; y
cuando Z^1 es N, G es tritilo; cuando Z^1 es CH, G es tosilo o tritilo.

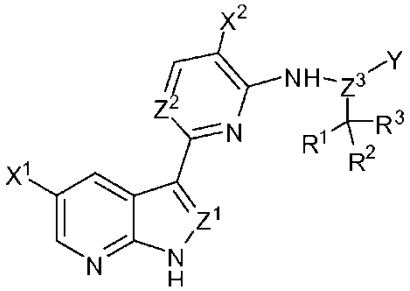
Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra ciertos compuestos de la invención y compuestos de referencia.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención son como se describen en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención están representados por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**) o (**V**) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables son cada una e independientemente como se describen en una cualquiera de las reivindicaciones. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención están representados por fórmulas químicas representadas en la Tabla 1 y la FIG. 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se presentan mediante fórmulas estructurales (**IV**) o (**V**) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son cada una e independientemente como se representa en las fórmulas químicas de los compuestos de la invención en la Tabla 1 y la FIG. 1.

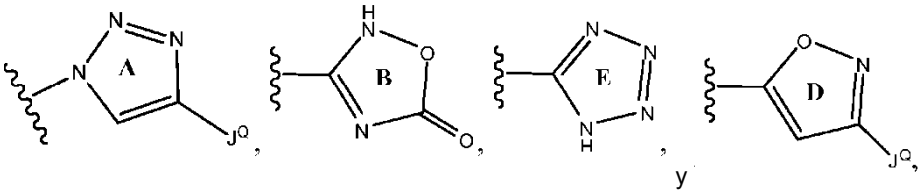
En el presente documento se describen compuestos representados por la Fórmula estructural (**I**), definida más estrictamente en las reivindicaciones, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde los valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) son como se describen a continuación.

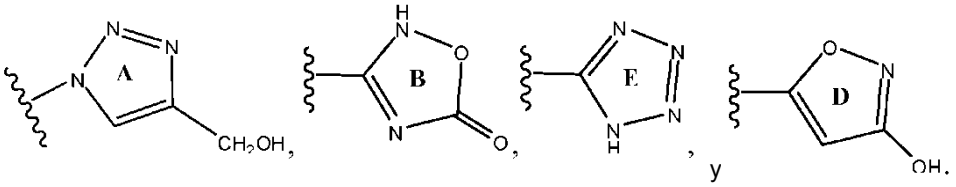
El primer conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1 es -F, -Cl, $-CF_3$, -CN o CH_3. En un aspecto, X^1 es -F, -Cl o $-CF_3$. En otro aspecto, X^1 es -F o -Cl.
X^2 es -H, -F, -Cl o $-CF_3$. En un aspecto, X^2 es -F, -Cl o $-CF_3$. En otro aspecto, X^2 es -F o -Cl.
Z^1 es N o CH. En un aspecto, Z^1 es CH. En otro aspecto, Z^1 es N.
Z^2 es N o CR^0. En un aspecto, Z^2 es N, C-F o C-CN. En otro aspecto, Z^2 es N.
Z^3 es CH o N. En un aspecto, Z^3 es CH.
Y es $-C(R^4R^5)-[C(R^6R^7)]_n-Q$ o $-C(R^4)=C(R^6)-Q$.
R^0 es -H, -F o CN.
R^1, R^2 y R^3 son cada uno e independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CF_3$; u opcionalmente R^2 y R^3, o R^1, R^2 y R^3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-10 miembros (incluyendo anillo carbocíclico unido por puentes, tal como anillo adamantilo). En un aspecto, R^1, R^2 y R^3 son cada uno e independientemente $-CH_3$ o $-C_2H_5$, u opcionalmente R^2 y R^3, o R^1, R^2 y R^3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-10 miembros. En otro aspecto, cada uno de R^1, R^2 y R^3 es independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$ o $-C_2H_5$, o R^1 es $-CH_3$, y R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros. En otro aspecto, R^1, R^2 y R^3 son cada uno e independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$ o $-C_2H_5$. En otro aspecto más, R^1, R^2, y R^3 son cada uno e independientemente $-CH_3$ u opcionalmente R^2 y R^3, o R^1, R^2 y R^3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros. Ejemplos específicos de anillo carbocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y anillos unidos por puentes, tal como grupo adamantilo. En otro aspecto más, R^1, R^2, y R^3 son cada uno e independientemente $-CH_3$.
R^4 y R^5 son cada uno e independientemente -H.
R^6 y R^7 son cada uno e independientemente -H, -OH, $-CH_3$ o $-CF_3$; u opcionalmente, R^5 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropano. En un aspecto, R^6 y R^7 son cada uno e independientemente -H, -OH, $-CH_3$ o $-CF_3$. En otro aspecto, R^6 y R^7 son cada uno e independientemente -H.
Cada Q es independientemente -C(O)OR, -OH, $-CH_2OH$, -S(O)R', $-P(O)(OH)_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2-NR''R'''$ o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:

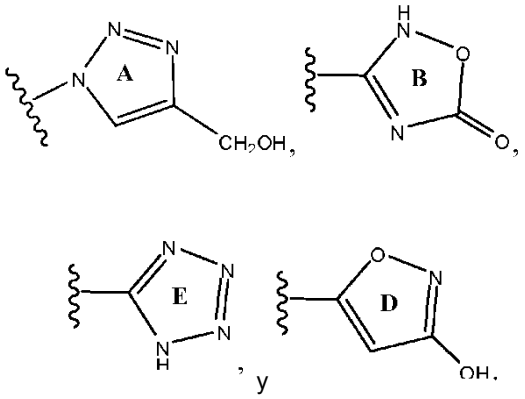


y

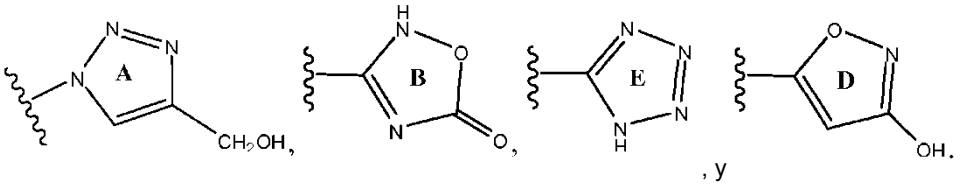
en donde JQ es - H, -OH o -CH_2OH. Ejemplos específicos de los heterociclos de 5 miembros incluyen:



En un aspecto, cada Q es independientemente -C(O)OR, -OH, -CH_2OH, -$S(O)_2R'$, -$S(O)_2$-NR"R"' o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:



En otro aspecto, cada Q es independientemente -C(O)OH, -OH, -CH_2OH, -$S(O)_2R'$, -$S(O)_2$-NR"R"' o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:



En otro aspecto, cada Q es independientemente -C(O)OR, -OH, -$S(O)_2R'$ o -$S(O)_2$-NR"R"'. En otro aspecto más, cada Q es independientemente -C(O)OH, -OH, -$S(O)_2R'$ o -$S(O)_2$-NR"R"'.
R es -H o alquilo C_{1-4}. En un aspecto, R es -H.
R' es -OH, alquilo C_{1-4} o $CH_2C(O)OH$. En un aspecto, R' es -OH o -$CH_2C(O)OH$.
R" es -H o -CH_3. En un aspecto, R" es -H.
R"' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR^a y -C(O)OR^a. En un aspecto, R"' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En otro aspecto, R'" es -H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.
R^a es -H o alquilo C_{1-4}. En un aspecto, R^a es -H. n es 0 o 1.

El segundo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1 es -F o -Cl.
X^2 es -F o -Cl.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El tercer conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1 es -F o -Cl.
Z^1 es CH.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El cuarto conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^2 es -F o -Cl.
Z^1 es CH.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El quinto conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1 es -F o -Cl.
Z^1 es N
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El sexto conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^2 es -F o -Cl.
Z^1 es N
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El séptimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1 es -F o -Cl.
X^2 es -F o -Cl.
Z^1 es CH.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El octavo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1 es -F o -Cl.
X^2 es -F o -Cl.
Z^1 es N.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El noveno conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1 es -F o -Cl.
Z^2 es N, C-F o C-CN.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El décimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^2 es -F o -Cl
Z^2 es N, C-F o C-CN.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El undécimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

Z^1 es CH.
Z^2 es N, C-F o C-CN.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El undécimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

Z^1 es N.
Z^2 es N, C-F o C-CN.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El duodécimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1 es -F o -Cl.
X^2 es -F o -Cl.
Z^1 es N.
Z^2 es N, C-F o C-CN.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El decimotercer conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

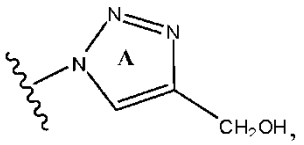
X^1, X^2, Z^1 y Z^2 son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a duodécimo de las variables de Fórmula estructural (**I**).
Cada uno de R^1, R^2 y R^3 es independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$ o $-C_2H_5$, o R^1 es $-CH_3$, y R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

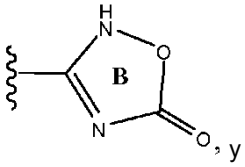
El decimocuarto conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

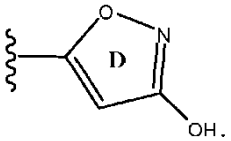
X^1, X^2, Z^1, Z^2, R^1, R^2 y R^3 son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a decimotercero de las variables de Fórmula estructural (**I**).
R^6 y R^7 son cada uno e independientemente -H, -OH, $-CH_3$ o $-CF_3$.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El decimoquinto conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1, X^2, Z^1, Z^2, R^1, R^2, R^3, R^6 y R^7 son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a decimocuarto de las variables de Fórmula estructural (**I**).
Cada Q es independientemente -C(O)OR, -OH, $-CH_2OH$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2-NR''R'''$ o un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:







Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El decimosexto conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1, X^2, Z^1, Z^2, R^1, R^2, R^3, R^6 y R^7 son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a decimocuarto de las variables de Fórmula estructural (**I**).
Cada Q independientemente es -C(O)OR, -OH, $-S(O)_2R'$ o $-S(O)_2-NR''R'''$.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El decimoséptimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1, X^2, Z^1, Z^2, R^1, R^2, R^3, R^6 y R^7 son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a decimocuarto de las variables de Fórmula estructural (**I**).
Cada Q independientemente es -C(O)OH, -OH, $-S(O)_2R'$ o $-S(O)_2-NR''R'''$.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

El decimoctavo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1, X^2, Z^1, Z^2, R^1, R^2, R^3, R^6 y R^7 son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a decimocuarto de las variables de Fórmula estructural (**I**).
Cada Q independientemente es -C(O)OH, $-S(O)_2R'$ o $-S(O)_2$-NR"R"'.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

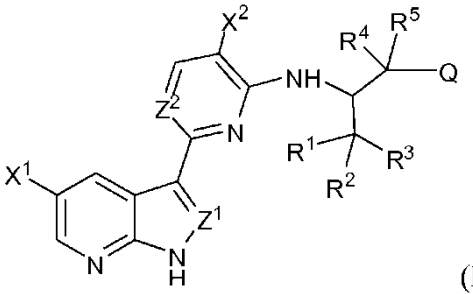
El decimonoveno conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1, X^2, Z^1, Z^2, R^1, R^2, R^3, R^6, R 7 son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a decimosexto de las variables de Fórmula estructural (**I**).
R' es -OH o $-CH_2C(O)OH$.
R" es -H.
R"' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

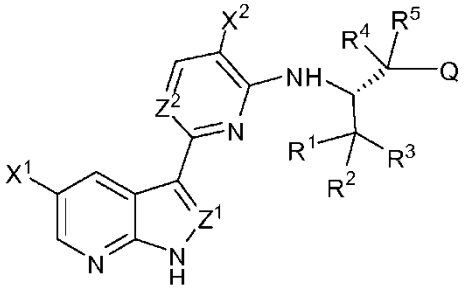
El vigésimo conjunto de valores de las variables de la Fórmula estructural (**I**) es como sigue a continuación:

X^1, X^2, Z^1, Z^2, R^1, R^2, R^3, R^6 y R^7 son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a decimosexto de las variables de Fórmula estructural (**I**).
Cada Q independientemente es -C(O)OH, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2CH_2C(O)OH$, $-S(O)_2$-NH(alquilo C_{1-4}).
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de valores de las variables de Fórmula estructural (**I**).

Los compuestos de la invención están representados por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**) o (**V**) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IV) y

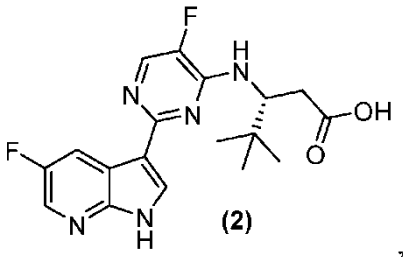


(V).

en donde los valores de las variables de Fórmulas estructurales (**IV**) - (**V**) son:

X^1 es -F, -Cl, $-CF_3$, -CN o $-CH_3$;
X^2 es -H, -F o -Cl;
Z^1 es N o CH;
Z^2 es N o CR^0;
R^0 es -H, -F o -CN;
R^1, R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CF_3$; R^4 y R^5 son cada uno independientemente -H;
Q es -C(O)OR; y R es -H o alquilo C_{1-4},

con la condición de que el compuesto de Fórmula (**IV**) no sea el compuesto n.º 2

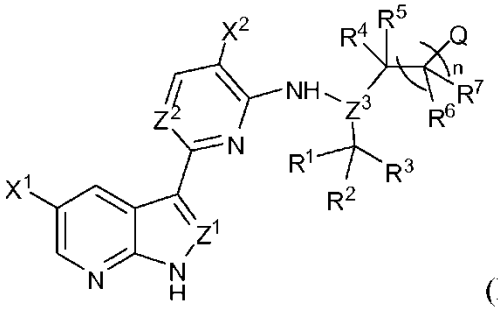


(2),

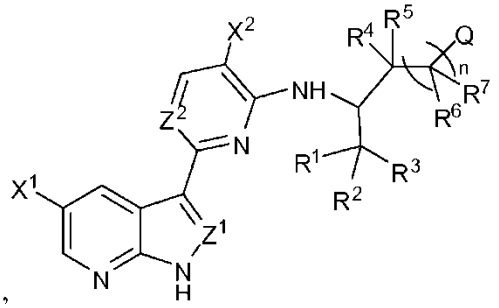
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
En ciertos compuestos de Fórmulas estructurales (**IV**) o (**V**),

X^1 es -F o -Cl; y/o X^2 es -F o -Cl; y/o
Z^1 es CH; o Z^1 es N; y/o
Z^2 es N, C-F o C-CN; y/o
R^1, R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-CH_3$ o $-C_2H_5$; y/o
R es -H.

También se describen en el presente documento compuestos representados por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**II**) - (**III**) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



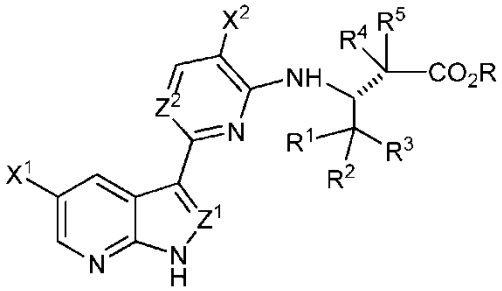
(II),



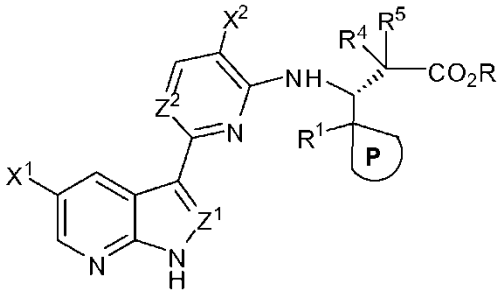
(III),

en donde los valores de las variables de Fórmulas estructurales (**II**) - (**III**) son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a vigésimo de las variables de Fórmula estructural (**I**).

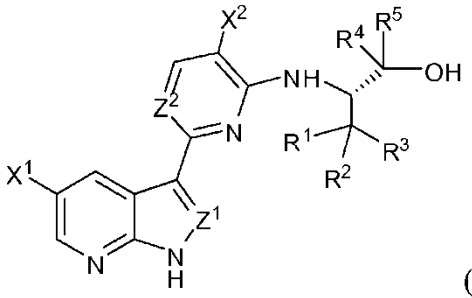
También se describen en el presente documento compuestos representados por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**VI**)- (**X**) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



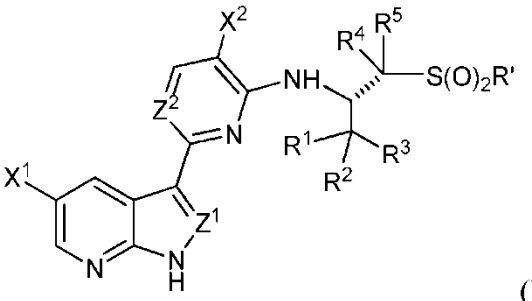
(VI),



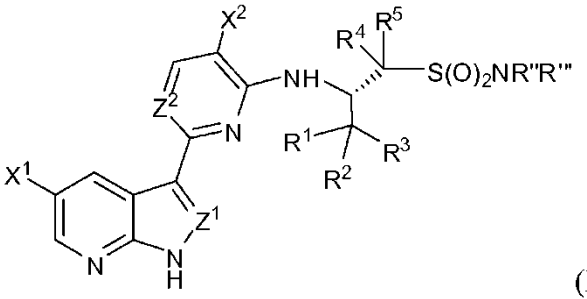
(VII),



(VIII),



(IX),



(X),

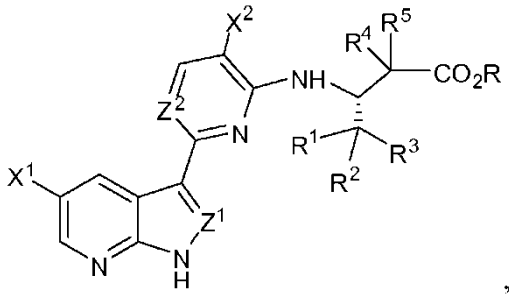
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R^1, R^2 y R^3 son cada uno e independientemente $-CH_3$,

$-CH_2F$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CF_3$; y el anillo **P** es un anillo carbocíclico de 3-6 miembros; y en donde los valores de las otras variables de Fórmulas estructurales (**VI**) - (**X**) son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de valores primero a vigésimo de las variables de Fórmula estructural (**I**).

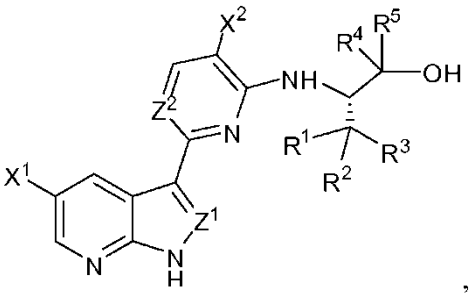
El vigesimoprimer conjunto de valores de las variables de las Fórmulas estructurales (**II**), (**III**) y (**VI**) - (**X**) descrito en el presente documento es como sigue a continuación:

R es H;
R' es -OH o $-CH_2C(O)OH$.
R'' es -H.
R''' es -H, un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.
Los valores de las otras variables son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente.

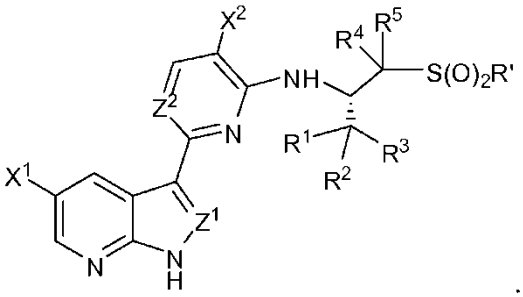
Se indica que, por ejemplo, las Fórmulas estructurales (**VI**), (**VIII**) y (**IX**) descritas en el presente documento también pueden mostrarse como sigue a continuación, respectivamente:



,



,



.

En otra realización más, los compuestos de la invención están representados por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**) - (**V**) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los valores de las variables son cada uno e independientemente como se muestra en los compuestos de la invención en la Tabla 1 o la FIG. 1.

En otra realización más, los compuestos de la invención están representados por las fórmulas estructurales de los compuestos de la invención representados en la Tabla 1 y la FIG. 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usa en el presente documento, una referencia a los compuestos de la invención (por ejemplo, los compuestos de Fórmula Estructural (**IV**) o (**V**) o los compuestos de la reivindicación 1) incluirán sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

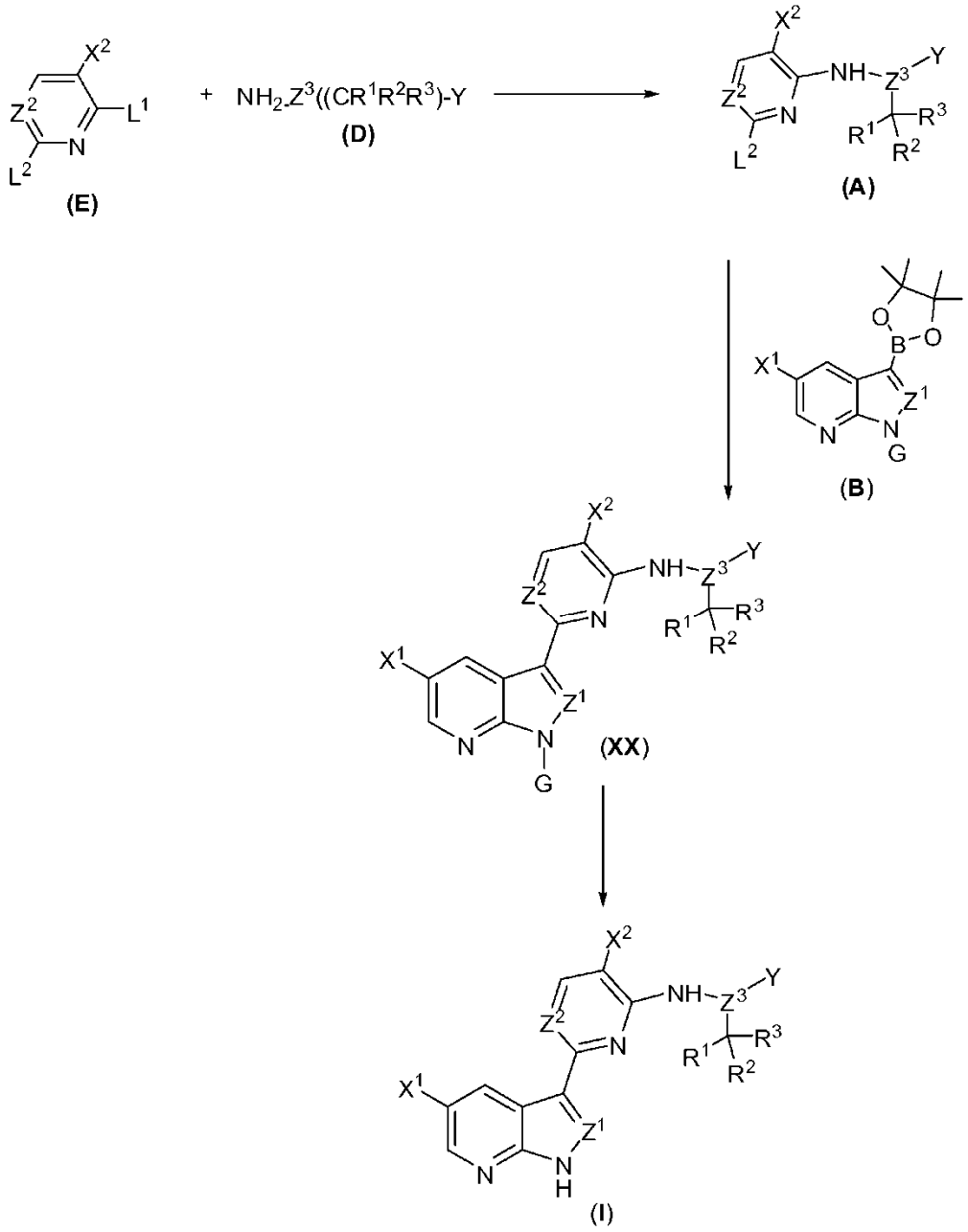
Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WO 2010/011772, WO 2009/073300 y PCT/US2010/038988 presentados el 17 de junio 2010. Por ejemplo, los compuestos mostrados en la Tabla 1 y la FIG. 1 y los compuestos específicos representados anteriormente pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WP 2010/011772, WO 2009/073300 y PCT/US2010/038988, y mediante las síntesis a modo de ejemplo descritas a continuación en Ejemplificación.

La presente invención proporciona métodos para preparar un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**) - (**V**). En una realización, los compuestos de la invención pueden prepararse como se representan en los Esquemas generales 1-4. Cualquier condición adecuada conocida en la técnica puede emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas.

En una realización específica, como se muestra en el Esquema general 1, los métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar el Compuesto (**A**) con el Compuesto (**B**) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula estructural (**XX**), en donde cada uno de L^1 y L^2 independientemente es un halógeno (F, Cl, Br o **I**), G es tritilo y las variables restantes de los Compuestos (**A**), (**B**) y Fórmula estructural (**XX**) son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para las Fórmulas estructurales (**IV**) - (**V**). Ejemplos típicos para L^1 y L^2 son cada uno e independientemente Cl o Br. Los métodos comprenden además la etapa de desproteger el grupo G en condiciones adecuadas para formar los compuestos de Fórmula estructural (**I**). Cualquier condición adecuada conocida en la técnica puede emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas. Por ejemplo, cualquier condición adecuada descrita en los documentos WO 2005/095400 y WO 2007/084557 para el acoplamiento de un dioxaboraolano con una cloropirimidina puede emplearse para la reacción entre los Compuestos (**A**) y (**B**). De manera específica, la reacción entre los compuestos (**A**) y (**B**) puede lograrse en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd_2(dba)_3$ (dba es dibencilideno acetona). Por ejemplo, la etapa de destritilación se puede realizar en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) en presencia de, por ejemplo, Et_3SiH (Et es etilo). Las condiciones a modo de ejemplo específicas se describen en la Ejemplificación a continuación.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (**A**) haciendo reaccionar el Compuesto (**E**) con el Compuesto (**D**). Cualquier condición adecuada conocida en la técnica puede emplearse en esta etapa, y los Compuestos (**E**) y (**D**) pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Las condiciones a modo de ejemplo específicas se describen en la Ejemplificación a continuación.

Esquema general 1

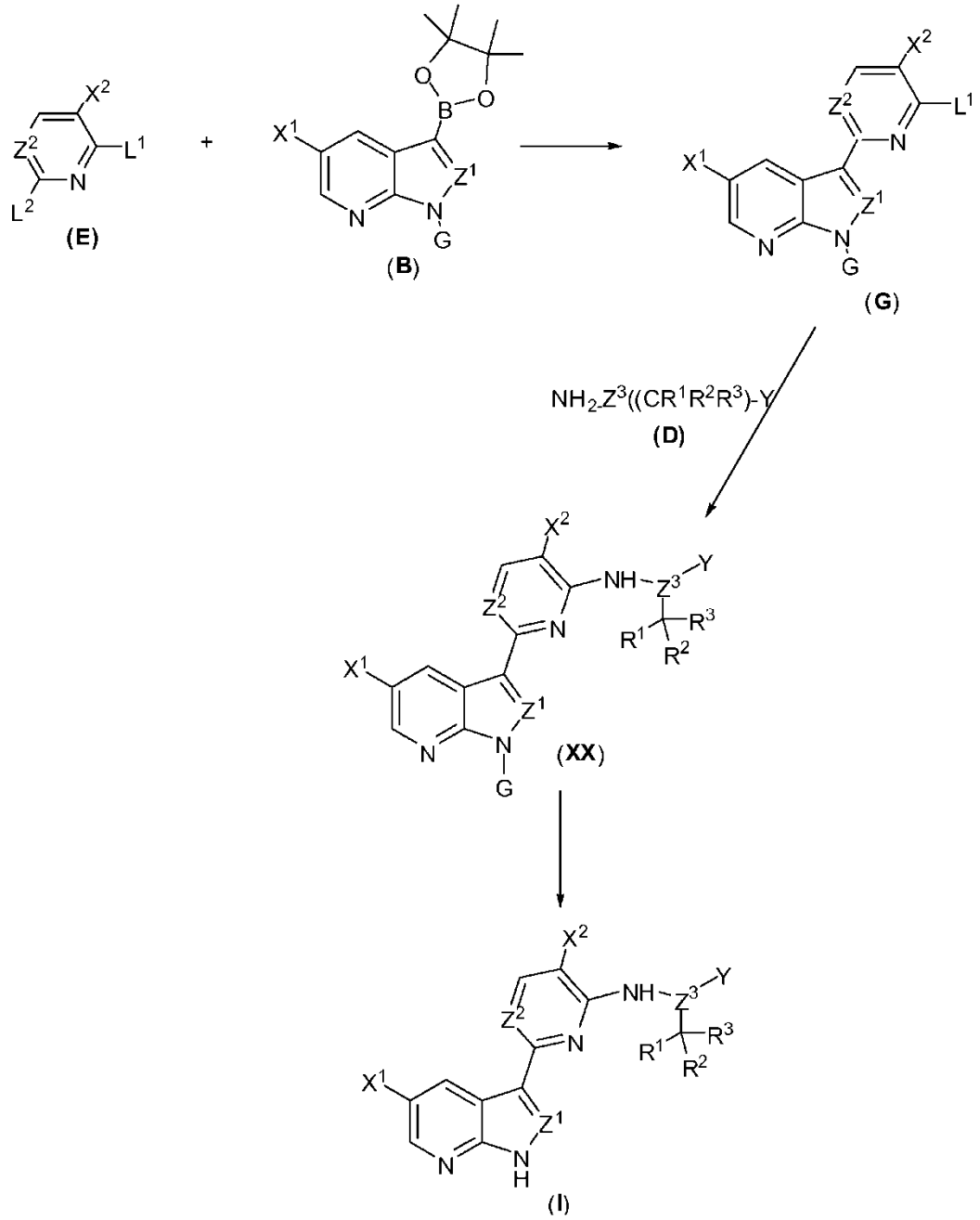


En otra realización específica, como se muestra en el Esquema general 2, los métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar el Compuesto (**G**) con el Compuesto (**D**) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula estructural (**XX**), en donde cada uno de L^1 y L^2 independientemente es un halógeno (F, Cl, Br o **I**), G es tritilo y las variables restantes de los Compuestos (**G**), (**D**) y Fórmula estructural (**XX**) son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para las Fórmulas estructurales (**I**) - (**X**). Ejemplos típicos para L^1 y L^2 son cada uno e independientemente Cl o Br. Los métodos comprenden además la etapa de desproteger el grupo G en condiciones adecuadas para formar los compuestos de Fórmula estructural (**I**). Cualquier condición adecuada conocida en la técnica puede emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas. Por ejemplo, cualquier condición de aminación adecuada conocida en la técnica puede emplearse en la invención para la reacción de los Compuestos (**G**) y (**D**), y cualquier condición adecuada para desproteger un grupo Tr puede emplearse en la invención para la etapa de desprotección. Por ejemplo, la etapa de aminación puede lograrse en presencia de una base, tal como NEt_3 o $N(^iPr)_2Et$. Por ejemplo, la etapa de destritilación se puede realizar en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) en presencia de, por ejemplo, Et_3SiH (Et es etilo). Las condiciones a modo de ejemplo específicas adicionales se describen en la Ejemplificación a continuación.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (**G**) haciendo reaccionar el

Compuesto (**E**) con el Compuesto (**B**). Cualquier condición adecuada conocida en la técnica puede emplearse en esta etapa. Por ejemplo, cualquier condición adecuada descrita en los documentos WO 2005/095400 y WO 2007/084557 para el acoplamiento de un dioxaboralano con una cloropirimidina puede emplearse para la reacción entre los Compuestos (**E**) y (**B**). De manera específica, la reacción entre los compuestos (**E**) y (**B**) puede lograrse en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd_2(dba)_3$ (dba es dibencilideno acetona). Las condiciones a modo de ejemplo específicas se describen en la Ejemplificación a continuación.

Esquema general 2



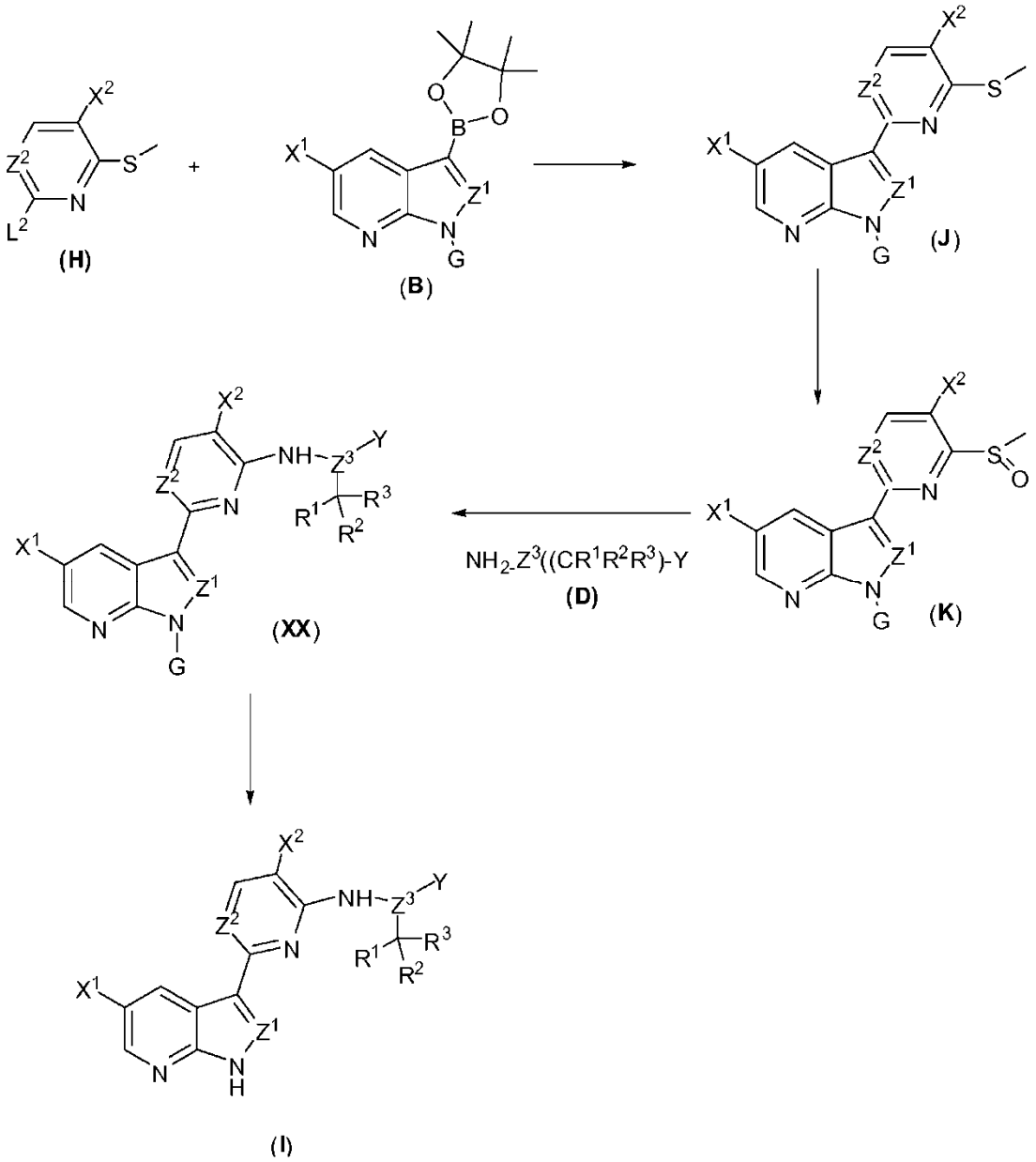
En otra realización específica más, como se muestra en el Esquema general 3, los métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar el Compuesto (**K**) con el Compuesto (**D**) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula estructural (**XX**), en donde G es tritilo y las variables restantes de los Compuestos (**K**), (**D**) y Fórmula estructural (**XX**) son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para las Fórmulas estructurales (**I**) - (X). Los métodos comprenden además la etapa de desproteger el grupo G en condiciones adecuadas para formar los compuestos de Fórmula estructural (**I**). Cualquier condición adecuada conocida en la técnica puede emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas. Por ejemplo, cualquier condición de reacción adecuada conocida en la técnica, por ejemplo, en los documentos WO 2005/095400 y WO

2007/084557 para el acoplamiento de una amina con un grupo sulfinilo puede emplearse para la reacción de los Compuestos (**K**) con el Compuesto (**D**). Por ejemplo, los Compuestos (**D**) y (**K**) pueden hacerse reaccionar en presencia de una base, tal como NEt_3 o $N(^iPr)_2(Et)$. Por ejemplo, la etapa de destritilación se puede realizar en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) en presencia de, por ejemplo, Et_3SiH (Et es etilo). Las condiciones a modo de ejemplo específicas adicionales se describen en la Ejemplificación a continuación.

Opcionalmente, el método comprende además la preparación del Compuesto (**K**) oxidando el Compuesto (**J**), por ejemplo, por tratamiento con ácido meta-cloroperbenzoico.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (**J**) haciendo reaccionar el Compuesto (**H**) con el Compuesto (**B**). Cualquier condición adecuada conocida en la técnica puede emplearse en esta etapa. Por ejemplo, cualquier condición adecuada descrita en los documentos WO2005/095400 y WO2007/084557 para el acoplamiento de un dioxaboraolano con una cloropirimidina puede emplearse para la reacción entre los Compuestos (**H**) y (**B**). De manera específica, la reacción entre los compuestos (**H**) y (**B**) puede lograrse en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd_2(dba)_3$ (dba es dibencilideno acetona). Las condiciones a modo de ejemplo específicas se describen en la Ejemplificación a continuación.

Esquema general 3



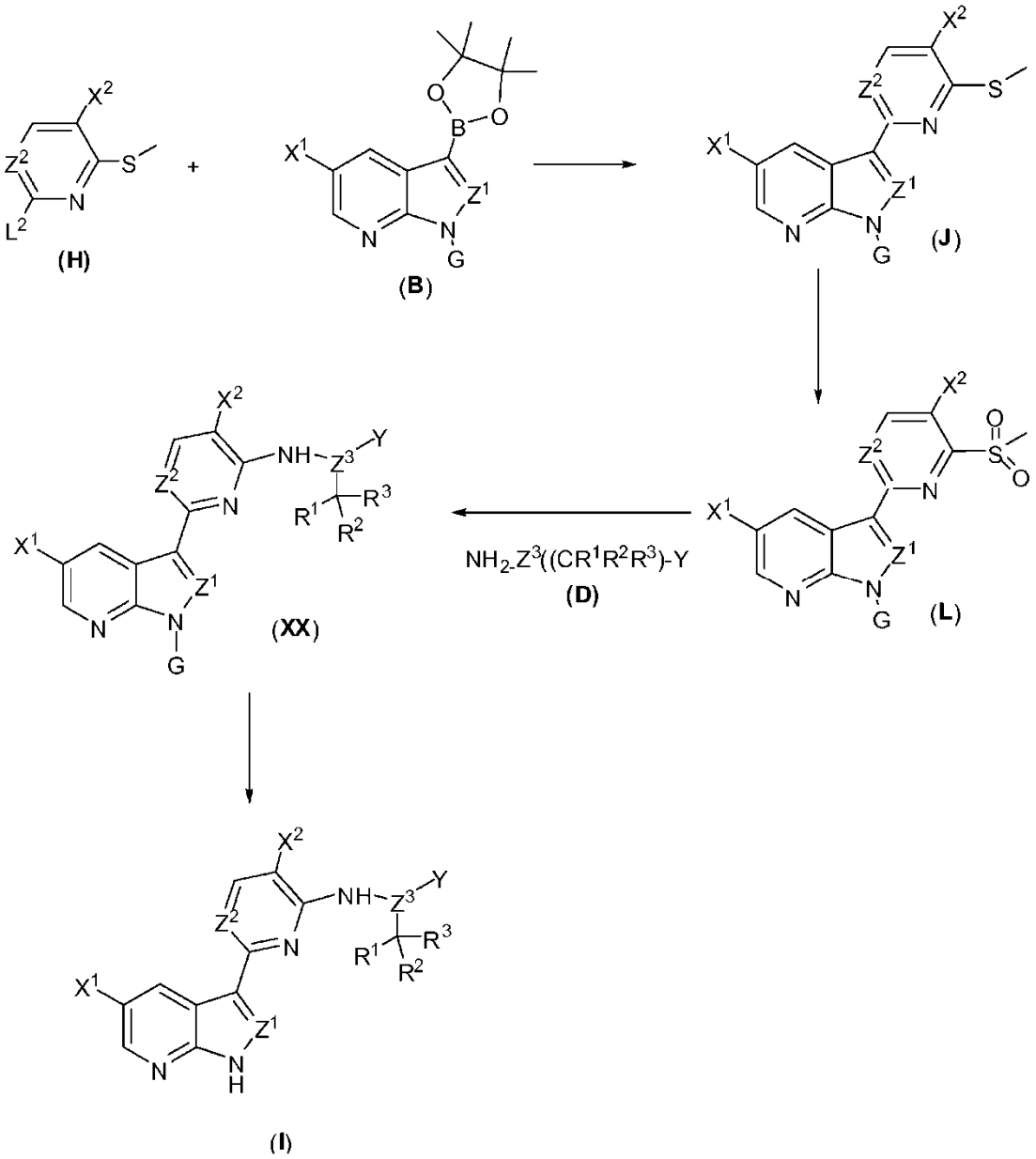
En otra realización específica más, como se muestra en el Esquema general 4, los métodos comprenden la etapa de

hacer reaccionar el Compuesto (**L**) con el Compuesto (**D**) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula estructural (**XX**), en donde G es tritilo y las variables restantes de los Compuestos (**L**), (**D**) y Fórmula estructural (**XX**) son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para las Fórmulas estructurales (**I**) - (**X**). Los métodos comprenden además la etapa de desproteger el grupo G en condiciones adecuadas para formar los compuestos de Fórmula estructural (**I**). Cualquier condición adecuada conocida en la técnica puede emplearse en la invención para cada etapa representada en los esquemas. Por ejemplo, cualquier condición de reacción adecuada conocida en la técnica, por ejemplo, en los documentos WO2005/095400 y WO2007/084557 para el acoplamiento de una amina con un grupo sulfinilo puede emplearse para la reacción de los Compuestos (**L**) con el Compuesto (**D**). Por ejemplo, los Compuestos (**D**) y (**L**) pueden hacerse reaccionar en presencia de una base, tal como NEt_3 o $N(^iPr)_2(Et)$. Por ejemplo, la etapa de destritilación se puede realizar en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) en presencia de, por ejemplo, Et_3SiH (Et es etilo). Las condiciones a modo de ejemplo específicas adicionales se describen en la Ejemplificación a continuación.

Opcionalmente, el método comprende además la preparación del Compuesto (**L**) oxidando el Compuesto (**J**), por ejemplo, por tratamiento con ácido meta-cloroperbenzoico.

Opcionalmente, el método comprende además la etapa de preparar el Compuesto (**J**) haciendo reaccionar el Compuesto (**H**) con el Compuesto (**B**). Las condiciones de reacción son como se han descrito anteriormente para el Esquema general 3.

Esquema general 4



Los Compuestos (**A**)-(**K**)pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Los ejemplos de métodos sintéticos específicos de estos compuestos se describen a continuación en la Ejemplificación. En una realización, los Compuestos (**A**), (**G**), (**J**), (**K**) y (**L**) pueden prepararse como se describen en los Esquemas generales 1-4.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula estructural (**XX**), en donde las variables de Fórmula estructural (**XX**) son cada uno e independientemente como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones y G es tritilo. Los ejemplos específicos de los compuestos representados por la Fórmula estructural (**XX**) se muestran a continuación en la Ejemplificación. Algunos compuestos específicos incluyen: los Compuestos 3a, **8a**, **28a**, **34a**, **39a**, **42a**, **51a**, **57a**, **80a**, **84a**, **90a**, **101a**, **119a**, **144a**, **148a**, **154a**, **159a**, **170a**, **176a**, **182a**, **184a**, **191a**, **197a**, **207a** y **218a**, los cuales se muestran en la Ejemplificación a continuación.

Definiciones y terminología general

Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausolito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como se ilustran generalmente a continuación o como se ejemplifican mediante clases particulares, subclases y especies concretas de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa intercambiablemente con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Cuando la expresión "opcionalmente sustituido" precede a una lista, dicha expresión se refiere a todos los grupos sustituibles subsiguientes en esa lista. Si un radical o estructura sustituyente no está identificado o definido como "opcionalmente sustituido", el radical o estructura sustituyente está sin sustituir. Por ejemplo, si X es alquilo C_1-C_3 o fenilo opcionalmente sustituido ; X puede ser alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido. De forma análoga, si la expresión "opcionalmente substituido" sigue a una lista, dicha expresión también se refiere a todos los grupos sustituibles de la lista anterior a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo: si X es alquilo C_1-C_3 o fenilo en donde X está opcional e independientemente substituido por J^X, entonces tanto el alquilo C_1-C_3 y el fenilo puede estar opcionalmente sustituidos con J^X.

La frase "hasta", como se usa en este documento, se refiere a cero o cualquier número entero que sea igual o menor que el número que sigue a la frase. Por ejemplo, "hasta 3" significa uno cualquiera de 0, 1, 2 y 3. Como se describe en el presente documento, un intervalo de números especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

La selección de los sustituyentes y combinaciones de sustituyentes previstos por la presente invención son aquellos que dan como resultado la formación de compuestos estables o factibles químicamente. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran de forma sustancial cuando se los somete a condiciones para permitir su producción, detección y, de manera específica, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es aquel que no está sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40 ºC o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Solamente se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la técnica y pueden determinarse sin excesiva experimentación.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo, de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación pero es no aromática. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen de 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y *terc*-butilo y acetileno.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento significa una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada. El término "alquenilo" como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces. El término "alquinilo" como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más triples enlaces. Cada uno de los "alquilo" o "alquenilo" o "alquinilo", como se usan en el presente documento, puede estar opcionalmente sustituido como se muestra a continuación. En algunas realizaciones, el "alquilo" es alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el "alquenilo" es alquenilo C_2-C_6 o alquenilo C_2-C_4. En algunas realizaciones, el "alquinilo" es alquinilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_4.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "carbocíclico") se refiere a un sistema de anillo que contiene solamente carbono no aromático que puede estar saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de carbono en el anillo. En algunas realizaciones, el número de átomos de carbono es de 3 a 10. En otras realizaciones, el número de átomos de carbono es de 4 a 7. En otras realizaciones, el número de átomos de carbono es 5 o 6. El término incluye sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, condensados, espiro o unidos por puentes. El término también incluye sistemas de anillos policíclicos en los cuales el anillo carbocíclico puede estar "condensado" a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una combinación de ambos, en donde el radical o punto de unión está en el anillo carbocíclico. Los sistemas de anillos bicíclicos "condensados" comprenden dos anillos que comparten dos átomos contiguos en el anillo. El grupo bicíclico puenteado comprende dos anillos que comparten tres o cuatro átomos adyacentes en el anillo. Los sistemas de anillos bicíclicos espiro

comparten un átomo en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopropenilo y ciclobutilo.

l término "heterociclo" (o "heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterociclo no aromático") como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo no aromático el cual puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de anillo en los que uno o más carbonos de anillo se reemplazan por un heteroátomo como, N, S u O y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros. En algunas realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta tres heteroátomos seleccionados de N, S y O dentro del anillo. En otras realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados de N, S y O dentro del sistema del anillo. En otras realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados de N y O dentro del sistema del anillo. El término incluye sistemas de anillo heterocíclico, monocíclico, bicíclico o policíclico, condensado, espiro o unido por puentes. El término también incluye sistemas de anillos policíclicos en los cuales el anillo heterocíclico puede estar "condensado" a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una combinación de ambos, en donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, tiazocanilo, benzoimidazolonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, incluyendo, por ejemplo, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolanilo, benzoditianilo, 3-(1-alquil)-benzoimidazol-2-onilo y 1,3-dihidro-imidazol-2-onilo.

El término "arilo" (o "anillo de arilo" o "grupo arilo") usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos. El término "arilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo de arilo" o "grupo arilo".

Los grupos de "anillo aromático carbocíclico" tienen solo átomos de carbono (normalmente de seis a catorce) e incluyen anillos aromáticos monocíclicos tales como fenilo y sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados en los que dos o más anillos aromáticos carbocíclicos se condensan entre sí. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluye dentro del alcance de la expresión "anillo aromático carbocíclico" o "aromático carbocíclico", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático se "fusiona" a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclico o heterocíclico), tal como en un indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo de aromático.

Los términos "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", "heterociclo aromático" o "grupo heteroaromático", usado solo o como parte de un gran resto como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos de anillo heteroaromático que tienen de cinco a catorce miembros, incluyendo anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos aromáticos policíclicos en los cuales un anillo aromático monocíclico se condensa con uno o más anillos aromáticos diferentes. Los grupos heteroarilo tienen uno o más heteroátomos en anillo. También se incluye dentro del alcance del término "heteroarilo, como se usa en el presente documento, un grupo en el cual un anillo aromático está "condensado" a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclico o heterocíclico), en donde el radical o punto de unión está en el anillo de aromático. El anillo heteroaromático bicíclico 6,5, como se usa en el presente documento, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado a un segundo anillo de cinco miembros, en donde el radical o punto de unión está en el anillo de seis miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo, incluyendo, por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, tetrazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

Como se usa en el presente documento, "ciclo", "cíclico", "grupo cíclico" o "resto cíclico", incluye sistemas de anillo mono, bi y tricíclicos incluyendo cicloalifático, heterocicloalifáticos, arilo carbocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico" incluye estructuras de 8-12 (por ejemplo, 9,

10 u 11) miembros que forman dos anillos, en donde los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos carbocíclicos bicíclicos y heteroarilos bíclicos.

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillo heterocicloalifático bicíclico o sistema de anillo cicloalifático bicíclico en el que los anillos están puenteados. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos puenteados incluyen, pero no se limitan a, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1,03,7]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico puenteado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo, tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo carbocíclico, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, (arilo carbocíclico)oxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaroílo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, (aril carbocíclico)carbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

Como se usa en el presente documento, "puente" se refiere a un enlace o un átomo o una cadena de átomos sin ramificar conectado a dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (normalmente pero no siempre dos átomos de carbono terciario) se denominan "cabezas de puente".

Como se usa en el presente documento, el término "espiro" se refiere a sistemas de anillo que tienen un átomo (normalmente un carbono cuaternario) como el único átomo común entre dos anillos.

La expresión "átomo del anillo" es un átomo tal como C, N, O o S que está en el anillo de un grupo aromático, un grupo cicloalquilo o un anillo heterocíclico no aromático.

Un " átomo del anillo sustituible" en un grupo aromático es un átomo de nitrógeno o de carbono del anillo unido a un átomo de hidrógeno. Opcionalmente, el hidrógeno puede sustituirse con un grupo sustituyente adecuado. Por lo tanto, la expresión "átomo del anillo sustituible" no incluye átomos de carbono o nitrógeno del anillo que están compartidos cuando dos anillos están condensados. Además, "átomo del anillo sustituible" no incluye átomos de nitrógeno o carbono del anillo cuando la estructura representa que estos ya están unidos a un resto distinto de hidrógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada del nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N sustituido)).

Como se usa en el presente documento, un aralquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la porción alquilo como en la arilo. A menos que se indique otra cosa como se usa en el presente documento, el aralquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido en la porción arilo.

En algunas realizaciones, un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico se seleccionan de los enumerados anteriormente. Otros sustituyentes adecuados incluyen los enumerados como adecuados para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo carbocíclico e incluyen adicionalmente lo siguiente: =O, =S, =NNHR*, $=NN(R^*)_2$, =NNHC(O)R*, $=NNHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $=NNHSO_2$(alquilo C_{1-4}) o =NR*, en donde cada R* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales del grupo alifático de R* se seleccionan entre NH_2, NH(alifático C_{1-4}), N(alifático $C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4}, OH, O(alifático C_{1-4}), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(alifático C_{1-4}), O(haloalifático C_{1-4}) o halo(alifático C_{1-4}), en donde cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R * no está sustituido.

En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico incluyen los usados anteriormente. Otros sustituyentes adecuados incluyen $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ o $-NR^+SO_2R^+$; en donde R^+ es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, $-CH_2$(Ph) opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_{1-2}$(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre, o dos apariciones independientes de R^+, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo o átomos a los cuales está unido cada grupo R^+, forman un heterociclilo de 5-8 miembros, arilo carbocíclico o anillo de heteroarilo o un anillo de cicloalquilo de 3-8

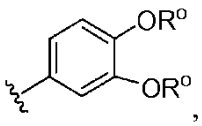
miembros, en donde dicho anillo de heteroarilo o de heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo de fenilo de R^+ se seleccionan de NH_2, NH(alifático C_{1-4}), N(alifático $C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4}, OH, O(alifático C_{1-4}), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(alifático C_{1-4}), O(haloalifático C_{1-4}) o halo(alifático C_{1-4}), en donde cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^+ no está sustituido.

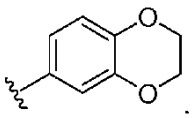
En algunas realizaciones, un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo carbocíclico se seleccionan de los enumerados anteriormente. Otros sustituyentes adecuados incluyen: halógeno; -R°; -OR°; -SR°; 1,2-metilenodioxi; 1,2-etilenodioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R°; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R°; $-(CH_2)_{1-2}$(Ph), opcionalmente sustituido con R°; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R°; $-NO_2$; -CN; $-N(R°)_2$; -NR°C(O)R°; -NR°C(*S*)R°; $-NR°C(O)N(R°)_2$; -NR°C(*S*)$N(R°)_2$; $-NR°CO_2R°$; -NR°NR°C(O)R°; $-NR°NR°C(O)N(R°)_2$; -NR°NR°$CO_2R°$; -C(O)C(O)R°; $-C(O)CH_2C(O)R°$; $-CO_2R°$; -C(O)R°; -C(S)R°; -C(O)$N(R°)_2$; -C(*S*)$N(R°)_2$; $-OC(O)N(R°)_2$; -OC(O)R°; -C(O)N(OR°)R°; -C(NOR°)R°; $-S(O)_2R°$; $-S(O)_3R°$; $-SO_2N(R°)_2$; -S(O)R°; -NR°$SO_2N(R°)_2$; -NR°$SO_2R°$; -N(OR°)R°; $-C(=NH)-N(R°)_2$; o $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R°$; en las que cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido, fenilo, -O(Ph) o $-CH_2$(Ph) o, dos apariciones independientes de R°, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo o átomos a los cuales cada grupo R° está unido, forman un heterociclilo de 5-8 miembros, arilo carbocíclico o anillo de heteroarilo o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros, en donde dicho anillo de heteroarilo o de heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales del grupo alifático de R° se seleccionan entre NH_2, NH(alifático C_{1-4}), N(alifático $C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4}, OH, O(alifático C_{1-4}), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(alifático C_{1-4}), O(haloalifático C_{1-4}) o haloalifático C_{1-4}, CHO, N(CO)(alifático C_{1-4}), C(O)N(alifático C_{1-4}), en donde cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R° no está sustituido.

Se dice que los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unidos al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo están N sustituidos. Por ejemplo, un grupo N alquil piperidinilo está unido al resto de la molécula en la posición dos, tres o cuatro del anillo de piperidinilo y sustituido en el nitrógeno del anillo con un grupo alquilo. Se dice que los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático, como el pirazinilo, que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unidos al resto de la molécula en un segundo átomo de nitrógeno del anillo son N-heterociclos N' sustituidos. Por ejemplo, un grupo N' acilo N-pirazinilo está unido al resto de la molécula en un átomo de nitrógeno del anillo y sustituido en el segundo átomo de nitrógeno del anillo con un grupo acilo.

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Como se describe en el presente documento, dos apariciones independientes de R° (o R^+, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento), pueden tomarse junto con el átomo o átomos al que se une cada variable para formar un heterociclilo, arilo carbocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros anillo o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros. Los anillos a modo de ejemplo que se forman cuando dos apariciones independientes de R° (o R^+, o cualquier otra variable definida de manera similar en este documento) se toman junto con el átomo o átomos al que se une cada variable, incluyen, peso sin limitación, los siguientes: a) dos apariciones independientes de R° (o R^+, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R°)_2$, donde ambas apariciones de R° se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R° (o R^+, o cualquier otra variable definida de manera similar en este documento) que están unidas a diferentes átomos y se toman junto con ambos átomos para formar un anillo, por ejemplo, donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR° estas dos apariciones de R° se toman junto con los átomos de oxígeno a los que se unen para formar un anillo fusionado que contiene oxígeno de 6 miembros:





Se apreciará que pueden formarse varios otros anillos cuando se toman dos apariciones independientes de R° (o R^+, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) junto con el átomo o átomos al cual está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

El término "hidroxilo" o "hidroxi" o "resto alcohol" se refiere a -OH.

Como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que está abarcado por el término carboxi, usado solo o vinculado a otro grupo se refiere a un grupo tal como (alquilo-O)-C(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a -C(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a =O.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" o "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a la molécula a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi", por ejemplo, -O-alquilo) o azufre ("alquiltio", por ejemplo, -S-alquilo).

Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o **I**.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" o "nitrilo" se refiere a -CN o -C=N.

Los términos "alcoxialquilo", "alcoxialquenilo", "alcoxialifático" y "alcoxialcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos alcoxi.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como $-CF_3$ y $-CF_2CF_3$.

Los términos "cianoalquilo", "cianoalquenilo", "cianoalifático" y "cianoalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos ciano. En algunas realizaciones, el cianoalquilo es (NC)-alquil-.

Los términos "aminoalquilo", "aminoalquenilo", "aminoalifático" y "aminoalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos amino, en donde el grupo amino es como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, el aminoalifático es un grupo alifático C1-C6 sustituido con uno o más grupos $-NH_2$. En algunas realizaciones, el aminoalquilo se refiere a la estructura (R^XR^Y)N-alquil-, en donde cada uno de R^X y R^Y es independientemente como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones específicas, el aminoalquilo es alquilo C1-C6 sustituido con uno o más grupos $-NH_2$. En algunas realizaciones específicas, el aminoalquenilo es alquenilo C1-C6 sustituido con uno o más grupos $-NH_2$. En algunas realizaciones, el aminoalcoxi es -O(alquilo C1-C6) en donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos $-NH_2$.

Los términos "hidroxialquilo", "hidroxialifático" e "hidroxialcoxi" significan alquilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos -OH.

Los términos "alcoxialquilo", "alcoxialifático" y "alcoxialcoxi" significan alquilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos alcoxi. Por ejemplo, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como (alquil-O)-alquil-, en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

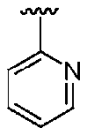
El término "carboxialquilo" significa alquilo sustituido con uno o más grupos carboxi, en donde alquilo y carboxi son como se han definido anteriormente.

Las expresiones "grupo protector" y "grupo proteccionista", como se usan en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, de manera específica todas, de las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que se producen en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) se extrae selectivamente con buen rendimiento por reactivos que no atacan a los regenerados, grupos funcionales desprotegidos. Como entenderán los expertos en la técnica, en algunos casos, los reactivos no atacan otros grupos reactivos del compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Se detallan ejemplos de grupos protectores en Greene, T. W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ejemplificadas para un grupo protector anterior y algunos grupos protectores de nitrógeno a modo de ejemplo

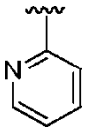
también se detallan en el capítulo 7 en Greene, T. W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

Como se usa en el presente documento, la expresión "resto desplazable" o "grupo saliente" se refiere a un grupo que está asociado a un grupo alifático o aromático tal como se define en el presente documento y está sometido a ser desplazado por ataque nucleófilo mediante un nucleófilo.

A menos que se indique otra cosa, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isómeras (por ejemplo, enantiomérica, diastereomérica, cis-trans, conformacional y rotacional) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E) están incluidos en esta invención, a menos que de manera específica se dibuje solamente uno de los isómeros. Como entenderá un experto en la materia, un sustituyente puede rotar libremente alrededor de cualquier enlace giratorio. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



también representa



Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, cis/trans, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del ámbito de la invención.

A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención.

Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C, están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos. Tales compuestos, especialmente los análogos de deuterio, también pueden ser útiles terapéuticamente.

Las expresiones "un enlace" y "ausente" se usan indistintamente para indicar que un grupo está ausente.

Los compuestos de la invención se definen en el presente documento por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Donde se menciona un compuesto tanto por una estructura química como por un nombre químico y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinativa de la identidad del compuesto.

<u>Sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, profármacos y otros derivados</u>

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma libre o, cuando sea apropiado, como sales. Esas sales que son farmacéuticamente aceptables son de particular interés ya que son útiles en la administración de los compuestos descritos a continuación con fines médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables son útiles en procesos de fabricación, para fines de aislamiento y purificación, y en algunos casos, para su uso en la separación de formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención o intermedios de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin efectos secundarios indebidos, tales como, toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen las derivadas de

ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos.

Cuando el compuesto descrito en este documento contiene un grupo básico, o un bioisóstero suficientemente básico, se pueden preparar sales de adición de ácido 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal formada de esa manera. En la práctica, las sales de adición de ácido podrían ser una forma más conveniente para el uso y el uso de las cantidades de sal para usar la forma básica libre.

Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Cuando el compuesto descrito en este documento contiene un grupo carboxi o un bioisóstero suficientemente ácido, las sales de adición de bases pueden prepararse 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal formada de esa manera. En la práctica, el uso de la sal de adición de base podría ser más conveniente y el uso de la forma de sal es inherentemente equivalente al uso de la forma de ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases apropiadas incluyen metal alcalino (por ejemplo, sodio, litio y potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y sales N+(alquilo C_{1-4}alquil)$_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Los productos solubles en agua o aceite o dispersables pueden obtenerse mediante dicha cuaternización.

Las sales de adición básicas incluyen sales de metales y aminas farmacéuticamente aceptables. Las sales de metal adecuadas incluyen el sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Normalmente se prefieren las sales de sodio y potasio. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc y similares. Las sales de adición de base de amina adecuadas se preparan a partir de aminas que se usan frecuentemente en química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, *N*-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, diciclohexilamina y similares.

Otros ácidos y bases, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Debe entenderse que esta invención incluye mezclas/combinaciones de diferentes sales farmacéuticamente aceptables y también mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir como solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) y clatratos. Como se usa en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable", es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables a uno de los compuestos descritos en el presente documento. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en el presente documento, el término "clatrato" significa un compuesto descrito aquí o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula

huésped (por ejemplo, un solvente o agua) atrapada dentro.

Además de los compuestos descritos en el presente documento, los derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos también pueden emplearse en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en el presente documento.

Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster, sal de un éster u otro derivado o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en el presente documento que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito en el presente documento o un metabolito inhibitoriamente activo o un residuo del mismo. Concretamente, los derivados o profármacos preferidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo a un compuesto oralmente administrado absorberse más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto a las especies precursoras.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto descrito en el presente documento. Los profármacos pueden volverse activos tras tal reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas no reaccionadas. Los ejemplos de profármacos contemplados en esta invención incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de la invención que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos descritos en el presente documento que comprenden restos - NO, $-NO_2$, -ONO o $-ONO_2$. Los profármacos se pueden preparar normalmente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por BURGERS MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed.).

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, puede proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto por lo demás descrito en el presente documento o un metabolito o resto del mismo. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los ésteres y las sales de dichos ésteres. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato.

Usos de los compuestos divulgados

Un aspecto de la presente invención está generalmente relacionado con el uso de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden tal compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la replicación de virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la gripe (reducción del título viral) en una muestra biológica o en un paciente, y para tratar la gripe en un paciente.

La presente invención está relacionada generalmente con el uso de compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**) - (**V**) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para cualquiera de los usos especificados anteriormente:

La presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado de los compuestos de la invención representados en la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para cualquiera de los usos descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por cualquiera de las Fórmulas estructurales (**IV**) - (**V**), y las variables son cada una independientemente como se representa en los compuestos de la invención en la Tabla 1.

En otra realización más, los compuestos descritos en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para reducir el título vírico en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, título vírico pulmonar en un paciente).

Las expresiones "afección mediada por el virus de la gripe", "infección por gripe" o "gripe", como se usan en el presente documento, se usan indistintamente para hacer referencia a la enfermedad causada por una infección por un virus de la gripe.

La gripe es una enfermedad infecciosa que afecta a aves y mamíferos, causada por los virus de la gripe. Los virus de la gripe son virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros: virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus de la gripe C, Isavirus y Thogotovirus. El género del virus de la gripe A tiene una especie, el virus

de la gripe A, que puede subdividirse en diferentes serotipos, basándose en la respuesta de anticuerpos a estos virus: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7. El género del virus de la gripe B tiene una especie, el virus de la gripe B. La gripe B infecta de manera prácticamente exclusiva a seres humanos y es menos común que la gripe A. El género del virus de la gripe C tiene una especie, el virus de la gripe C, que infecta a seres humanos y cerdos y puede provocar una enfermedad grave y epidemias locales. Sin embargo, el virus de la gripe C es menos común que los otros tipos y parece que normalmente provoca una enfermedad leve en niños.

En algunas realizaciones de la invención, la gripe o los virus de la gripe están asociados al virus de la gripe A o **B**. En algunas realizaciones de la invención, la gripe o los virus de la gripe están asociados al virus de la gripe A. En algunas realizaciones específicas de la invención, el virus de la gripe A es H1N1, H2N2, H3N2 o H5N1.

En seres humanos, los síntomas comunes de la gripe son escalofríos, fiebre, faringitis, dolores musculares, cefalea severa, tos, debilidad y malestar general. En los casos más graves, la gripe provoca neumonía, que puede ser letal, particularmente en niños pequeños y ancianos. Aunque normalmente se confunde con el resfriado común, la gripe es una enfermedad mucho más grave y está causada por un tipo de virus diferente. La gripe puede producir náuseas y vómitos, especialmente en niños, pero estos síntomas son más característicos de la gastroenteritis, no relacionada, que en ocasiones se denomina "gripe estomacal" o "gripe de las 24 horas".

Los síntomas de la gripe pueden comenzar de manera bastante repentina, uno o dos días después de la infección. Normalmente, los primeros síntomas son escalofríos o una sensación de frío, pero también es común que haya fiebre de manera temprana en la infección, con temperaturas corporales en el intervalo de 38-39 °C (aproximadamente 100-103 °F). Muchas personas se encuentran tan enfermas que quedan confinadas en cama durante varios días, con molestias y dolores por todo el cuerpo, que son peores en la espalda y las piernas.http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza-cite_note-Merck-0#cite_note-Merck-0 Los síntomas de la gripe pueden incluir: dolores corporales, especialmente en las articulaciones y la garganta, frío extremo y fiebre, fatiga, cefalea, ojos llorosos e irritados, ojos, piel (especialmente la cara), boca, garganta y nariz enrojecidos, dolor abdominal (en niños con gripe B). Los síntomas de la gripe son inespecíficos, solapándose con muchos patógenos ("enfermedad de tipo gripal"). Normalmente, se necesitan datos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

Los términos, "enfermedad", "trastorno" y "afección" pueden usarse indistintamente en el presente documento para hacer referencia a una afección médica o patológica mediada por el virus de la gripe.

Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un pájaro, tal como un pollo, codorniz o pavo) o un mamífero, específicamente, un "mamífero" incluyendo un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobaya, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano) y más específicamente, un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano, tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja) o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un "ser humano".

La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

Como se usan en el presente documento, "multiplicidad de infección" o "MOI" es la relación de agentes infecciosos (por ejemplo, fago o virus) a dianas de la infección (por ejemplo, célula). Por ejemplo, cuando se hace referencia a un grupo de células inoculadas con partículas víricas infecciosas, la multiplicidad de infección o MOI es la relación definida por el número de partículas víricas infecciosas depositadas en un pocillo, dividido entre el número de células diana presentes en ese pocillo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibición de la replicación de virus de la gripe" incluye tanto la reducción en la cantidad de replicación del virus (por ejemplo, la reducción en al menos un 10 %) y la detención completa de la replicación del virus (es decir, reducción del 100 % en la cantidad de replicación del virus). En algunas realizaciones, se inhibe la replicación de los virus de la gripe en al menos un 50 %, al menos un 65 %, al menos un 75 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %.

La replicación del virus de la gripe puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, puede medirse el título vírico de la gripe en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, título vírico pulmonar en un paciente). Más específicamente, para ensayos basados en células, en cada caso las células se cultivan *in vitro*, se añade virus al cultivo en presencia o ausencia de un agente de ensayo y después de un espacio de tiempo adecuado, se evalúa un criterio de valoración dependiente del virus. Para los ensayos típicos, pueden usarse las células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) y la cepa de gripe A/Puerto Rico/8/34 adaptada a cultivo tisular convencional. Un primer tipo de ensayo celular que puede usarse en la invención depende de la muerte de las células diana infectadas, un proceso denominado efecto citopático (CPE), donde la infección del virus provoca agotamiento de los recursos celulares y la eventual lisis de la célula. En el primer tipo de ensayo celular, se infecta a una baja proporción de las células en los pocillos de una placa de

microtitulación (normalmente, de 1/10 a 1/1000), se deja que el ciclo pase a través de varias rondas de replicación a lo largo de 48-72 horas, después, se mide la cantidad de muerte celular usando una reducción en el contenido de ATP celular, en comparación con los controles no infectados. Un segundo tipo de ensayo celular que puede emplearse en la invención depende de la multiplicación de moléculas de ARN específicas del virus en las células infectadas, midiéndose los niveles de ARN directamente usando el método de hibridación de ADN de cadena ramificada (ADNb). En el segundo tipo de ensayo celular, se infecta inicialmente a un bajo número de células en los pocillos de una placa de microtitulación, se deja que el virus se replique en las células infectadas y se disperse a rondas de células adicionales, después, se lisan las células y se mide el contenido de ARN vírico. Este ensayo se detiene de manera temprana, normalmente tras 18-36 horas, mientras que todas las células diana siguen viables. El ARN vírico se cuantifica mediante hibridación a sondas oligonucleotídicas específicas fijadas a los pocillos de una placa de ensayo, y después amplificación de la señal mediante hibridación con sondas adicionales ligadas a una enzima indicadora.

Como se usa en el presente documento, un "título vírico" es una medida de la concentración de virus. La evaluación del título puede emplear dilución seriada para obtener información cuantitativa aproximada a partir de un procedimiento analítico que de manera inherente, solo evalúa como positivo o negativo. El título corresponde al máximo factor de dilución que sigue proporcionando una lectura positiva; por ejemplo, las lecturas positivas en las primeras 8 diluciones seriadas de factor dos se traducen en un título de 1:256. Un ejemplo específico es el título vírico. Para determinar el título, se prepararán varias diluciones, tales como 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-8}. La menor concentración de virus que sigue infectando células es el título vírico.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a tratamientos tanto terapéuticos como profilácticos. Por ejemplo, los tratamientos terapéuticos incluyen la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de las afecciones mediadas por virus de la gripe o la mejora de uno o más síntomas (específicamente, uno o más síntomas discernibles) de afecciones mediadas por el virus de la gripe, como resultado de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos, tales como un compuesto o composición de la invención). En realizaciones específicas, el tratamiento terapéutico incluye la mejora de al menos un parámetro físico medible de una afección mediada por el virus de la gripe. En otras realizaciones, el tratamiento terapéutico incluye la inhibición de la progresión de una afección mediada por un virus de la gripe, ya sea físicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico o ambas. En otras realizaciones, el tratamiento terapéutico incluye la reducción o la estabilización de infecciones mediadas por virus de la gripe. Pueden usarse anticuerpos antivíricos en un escenario comunitario para tratar a personas que ya tienen gripe para reducir la gravedad de los síntomas y reducir el número de días que se encuentran enfermos.

El término "quimioterapia" se refiere al uso de medicaciones, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña (en lugar de "vacunas") para tratar un trastorno o enfermedad.

El término "profilaxis" o las expresiones "uso profiláctico" y "tratamiento profiláctico", como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier procedimiento médico o de salud pública cuyo fin es prevenir, en lugar de tratar o curar una enfermedad. Como se usan en el presente documento, los términos "prevenir", "prevención" y "previniendo" se refieren a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una afección dada o la reducción o inhibición de la recurrencia de dicha afección en un sujeto que no está enfermo, pero que ha estado o puede estar cerca de una persona con la enfermedad. El término "quimioprofilaxis" se refiere al uso de medicaciones, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña (en lugar de "vacunas") para la prevención de un trastorno o enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el uso profiláctico incluye el uso en situaciones en las que se ha detectado un brote, para prevenir el contagio o la dispersión de la infección en lugares donde una gran cantidad de personas que se encuentra en riesgo de complicaciones graves por la gripe vive en estrecho contacto unas con otras (por ejemplo, en un ala de hospital, guardería, prisión, centro geriátrico, etc.). También incluye el uso entre poblaciones que requieren protección frente a la gripe pero que o bien no obtienen protección después de la vacunación (por ejemplo, debido a un sistema inmunitario débil) o cuando la vacuna no se encuentra disponible para ellos o cuando no pueden recibir la vacuna debido a los efectos secundarios. También incluye el uso durante las dos semanas posteriores a la vacunación, ya que durante ese tiempo, la vacuna aun no es eficaz. El uso profiláctico también puede incluir tratar a una persona que no se encuentra enferma de gripe o que no se considera en alto riesgo de complicaciones, a fin de reducir la probabilidad de infectarse por gripe y transmitírsela a una persona de alto riesgo con la que esté en estrecho contacto (por ejemplo, trabajadores sanitarios, empleados de centros geriátricos, etc.).

De acuerdo con el CDC de los Estados Unidos, un "brote" de gripe se define como un aumento repentino de enfermedad respiratoria febril aguda (ERFA) que se produce en un periodo de 48 a 72 horas, en un grupo de personas que se encuentran próximas entre sí (por ejemplo, en el mismo área de un centro residencial asistido, en el mismo domicilio, etc.) frente a la frecuencia normal de fondo o cuando cualquier sujeto en la población que se esté analizando de positivo para gripe. Un caso de gripe confirmado mediante cualquier método de ensayo se considera un brote.

Un "conglomerado de casos" se define como un grupo de tres o más casos de ERFA que se producen en un periodo

de 48 a 72 horas, en un grupo de personas que se encuentran próximas entre sí (por ejemplo, en el mismo área de un centro residencial asistido, en el mismo hogar, etc.).

Como se usan en el presente documento, el "caso inicial", "caso primario" o "paciente cero" es el paciente inicial en la muestra de población de una investigación epidemiológica. Cuando se usan en general para hacer referencia a dichos pacientes en investigaciones epidemiológicas, el término no se escribe en mayúsculas. Cuando el término se usa para hacer referencia a una persona específica en lugar de al nombre de dicha persona en un informe en una investigación específica, el término se anota en mayúsculas como Paciente cero. Normalmente, los científicos buscan el caso inicial para determinar cómo se disemina la enfermedad y qué reservorio conserva la enfermedad entre brotes. Obsérvese que el caso inicial es el primer paciente que indica la existencia de un brote. Pueden encontrarse casos anteriores y se anotan como primario, secundario, terciario, etc.

En una realización, los métodos de la invención son una medida preventiva o "presintomática" para un paciente, específicamente un ser humano, que tiene una predisposición a complicaciones resultantes de la infección por un virus de la gripe. El término "presintomático", como se usa en el presente documento, como por ejemplo en el uso presintomático, "presintomáticamente", etc., es el uso profiláctico en situaciones en las que se ha confirmado un "caso inicial" o un "brote", a fin de prevenir la dispersión de la infección en el resto de la comunidad o grupo de población.

En otra realización, los métodos de la invención se aplican como medida "presintomática" a miembros de una comunidad o grupo de población, específicamente seres humanos, a fin de prevenir la dispersión de la infección.

Como se usan en el presente documento, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente invención, la respuesta biológica deseada es inhibir la replicación del virus de la gripe, para reducir la cantidad de virus de la gripe o para reducir o mejorar la gravedad, duración, progresión o inicio de una infección por virus de la gripe, prevenir el avance de una infección por virus de la gripe, prevenir la recurrencia, el desarrollo, el inicio o la progresión de un síntoma asociado a una infección por el virus de la gripe o potenciar o mejorar los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia usada contra las infecciones por gripe. La cantidad precisa de compuesto administrada a un sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la infección y de las características del sujeto, tal como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto en la materia será capaz de determinar las dosis adecuadas, dependiendo de estos y otros factores. Cuando se coadministran con otros agentes antivíricos, por ejemplo, cuando se coadministran con una medicación antigripal, una "cantidad eficaz" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosis adecuadas para agentes aprobados y pueden ajustarse por el experto en la materia dependiendo del estado del sujeto, el tipo de afecciones que se estén tratando y la cantidad que se esté usando de un compuesto descrito en el presente documento. En los casos donde no se indica expresamente una cantidad, ha de asumirse una cantidad eficaz. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un sujeto en un intervalo de dosis de entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día para tratamiento terapéutico o profiláctico.

En general, pueden seleccionarse pautas posológicas de acuerdo con diversos factores que incluyen el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la función renal y hepática del sujeto; y el compuesto particular o la sal del mismo empleada, la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El experto en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento necesarios para tratar, para prevenir, inhibir (total o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

Las dosis de los compuestos descritos en el presente documento pueden variar de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día o de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que puede administrarse la cantidad diaria total en una sola dosis o puede administrarse en múltiples dosis, tal como dos veces al día (por ejemplo, cada 12 horas), tres veces al día (por ejemplo, cada 8 horas) o cuatro veces al día (por ejemplo, cada 6 horas).

Para tratamiento terapéutico, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un paciente en las, por ejemplo, 48 horas (o en 40 horas o menos de 2 días o menos de 1,5 días o en 24 horas) posteriores al inicio de los síntomas (por ejemplo, congestión nasal, faringitis, tos, dolores, fatiga, cefaleas y escalofríos/sudores). El tratamiento terapéutico puede tener cualquier duración adecuada, por ejemplo, durante 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, etc. Para el tratamiento profiláctico durante un brote comunitario, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un paciente en los, por ejemplo, 2 días posteriores al inicio de los síntomas en el caso inicial y puede continuarse durante cualquier duración adecuada, por ejemplo, durante 7 días, 10 días, 14 días, 20 días, 28 días, 35 días, 42 días, etc.

Pueden emplearse diversos tipos de métodos de administración en la invención y se describen detalladamente más adelante en la sección titulada "Métodos de administración".

Terapia combinada

Puede lograrse una cantidad eficaz en el método o composición farmacéutica de la invención empleando un compuesto de la invención (incluyendo una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable) sola o en combinación con un agente terapéutico adecuado adicional, por ejemplo, un agente antivírico o una vacuna. Cuando se emplea una "terapia combinada", puede lograrse una cantidad eficaz usando una primera cantidad de un compuesto de la invención y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado (por ejemplo, un agente antivírico o vacuna).

En otra realización de la presente invención, se administran cada uno de un compuesto de la invención y el agente terapéutico adicional en una cantidad eficaz (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz en caso de que se administrarse de manera individual). En otra realización, un compuesto de la invención y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad que por sí misma no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). En otra realización más, puede administrarse un compuesto de la invención en una cantidad eficaz, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. En otra realización más, puede administrarse un compuesto de la invención en una dosis subterapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico para el cáncer adecuado, se administra en una cantidad eficaz.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "en combinación" o "administración conjunta" pueden usarse indistintamente para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en el que se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un sujeto.

La coadministración abarca la administración de las cantidades primera y segunda de los compuestos de la coadministración de una manera esencialmente simultánea, tal como en una sola composición farmacéutica, por ejemplo, cápsula o comprimido que tiene una relación fija de cantidades primera y segunda o en múltiples cápsulas o comprimidos separados para cada una. Además, dicha coadministración también abarca el uso de cada compuesto de un modo secuencial en cualquier orden.

En una realización, la presente invención se refiere a métodos de terapia combinada para inhibir la replicación de virus de la gripe en muestras biológicas o pacientes o para tratar o prevenir infecciones por virus de la gripe en pacientes usando los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención también incluyen aquellas que comprenden un inhibidor de la replicación del virus de la gripe de la presente invención, en combinación con un compuesto antivírico que muestra actividad contra el virus de la gripe.

Los métodos de uso de los compuestos y las composiciones de la invención también incluyen la combinación de quimioterapia con un compuesto o composición de la invención o con una combinación de un compuesto o composición de la presente invención con otro agente antivírico y vacunación con una vacuna contra la gripe.

Cuando la administración conjunta implica la administración por separado de la primera cantidad de un compuesto de la invención y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran lo suficientemente próximos en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el periodo de tiempo entre cada administración que puede dar como resultado el efecto terapéutico deseado, puede variar de minutos a horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico pueden administrarse en cualquier orden separados por aproximadamente 24 horas entre sí, separados por aproximadamente 16 horas entre sí, separados por aproximadamente 8 horas entre sí, separados por aproximadamente 4 horas entre sí, separados por aproximadamente 1 hora entre sí o separados por aproximadamente 30 minutos entre sí.

Más específicamente, puede administrarse una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, tal como un compuesto de la invención) antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concomitante con o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, tal como un agente anticáncer) a un sujeto.

Se entiende que la coadministración de una primera cantidad de un compuesto de la invención y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional puede dar como resultado un efecto terapéutico mejorado o sinérgico,

en donde el efecto combinado es mayor que el efecto aditivo que podría resultar de la administración por separado de la primera cantidad de un compuesto de la invención y la segunda cantidad de un agente terapéutico adicional.

Como se usan en el presente documento, el término "sinérgica" se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede permitir el uso de dosis menores de una o más de las terapias y/o una administración menos frecuentes de dichas terapias a un sujeto. La capacidad para utilizar dosis menores de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o para administrar dicha terapia con una menor frecuencia puede reducir la toxicidad asociada a la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia aumentada de los agentes en la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Por último, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados al uso de cualquiera de las terapias de manera individual.

Cuando la terapia combinada usando los compuestos de la presente invención es en combinación con una vacuna contra la gripe, pueden administrarse ambos agentes terapéuticos, de tal forma que puede ser mayor el periodo de tiempo entre cada administración (por ejemplo, días, semanas o meses).

Puede determinarse la presencia de un efecto sinérgico usando métodos adecuados para evaluar la interacción farmacológica. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, la ecuación sigmoidal-Emáx (Holford, N.H.G. y Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación de efecto-medio (Chou, T.C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación referida anteriormente se puede aplicar con los datos experimentales para generar el gráfico correspondiente para contribuir a la evaluación de los efectos de la combinación de fármacos. Los correspondientes gráficos asociados a las ecuaciones referidas anteriormente son la curva de concentración-efecto, curva de isobolograma y la curva de índice de combinación, respectivamente.

Los ejemplos específicos que pueden coadministrarse con un compuesto descrito en el presente documento incluyen inhibidores de neuraminidasa, tales como oseltamivir (Tamiflu®) y Zanamivir (Rlenza®), bloqueadores del canal de iones vírico (proteína M2), tales como amantadina (Symmetrel®) y rimantadina (Flumadine®) y fármacos antivíricos descritos en el documento WO 2003/015798, incluyendo T-705, que se encuentra en desarrollo por Toyama Chemical of Japan. (Véase también Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections"). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con una vacuna para la gripe tradicional. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con Zanamivir. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con oseltamivir. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con T-705.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden además un portador, diluente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención descrito anteriormente y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, diluente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista y de manera coherente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Una "cantidad eficaz" incluye una "cantidad terapéuticamente eficaz" y una "cantidad profilácticamente eficaz". La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para tratar y/o mejorar una infección por el virus de la gripe en un paciente infectado por gripe. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para prevenir y/o aliviar sustancialmente las probabilidades o la extensión de un brote infeccioso por el virus de la gripe. Los ejemplos específicos de cantidades eficaces se han descrito anteriormente en la sección titulada "Usos de compuestos divulgados".

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiben indebidamente la actividad biológica de los compuestos. Los portadores farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles, por ejemplo, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos o carecer de otras reacciones o efectos secundarios no deseados tras la administración a un sujeto. Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica convencionales.

El portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio portador sea incompatible con los compuestos descritos en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Como se usa en el presente documento, la frase "efectos secundarios" abarca efectos no deseados y adversos de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios son siempre no deseados, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de una terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) puede ser dañino o molesto o arriesgado. Los efectos secundarios incluyen, pero sin limitación, fiebre, escalofríos, letargia, toxicidades gastrointestinales (incluyendo ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales), náuseas, vómitos, efectos neurotóxicos, efectos nefrotóxicos, toxicidad renal (incluyendo afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (incluyendo niveles séricos elevados de enzimas hepáticas), efectos mielotóxicos (incluyendo leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, gusto metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor óseo y cefalea), caída del cabello, astenia, mareo, síntomas extrapiramidales, acatisia, alteraciones cardiovasculares y disfunción sexual.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (tales como seroalbúmina humana), sustancias tamponadoras (tal como tween 80, fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio), mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio o sales de cinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lanolina, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; 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; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, 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 pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en formulación.

Métodos de administración

Los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, por vía intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente 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, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, 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, agentes aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U. S. P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no

volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto descrito en el presente documento, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces 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 compuesto administrado por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son de manera específica supositorios los cuales pueden prepararse mezclando los compuestos descritos en este documento con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, a) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los principios activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha señalado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en el presente documento incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o

parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y colirios también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. De manera específica, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en este documento pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como los Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los transportadores comúnmente usados incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilen glicoles.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede lograrse en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el principio activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril ajustada a pH, o, de manera específica, como soluciones en solución salina estéril isotónica, solución salina estéril de pH ajustado, tanto con un conservante como sin él, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada, tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Los compuestos para usar en los métodos de la invención pueden formularse en forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria para sujetos sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una sola dosis diaria o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces por día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

Ejemplificación

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de la invención

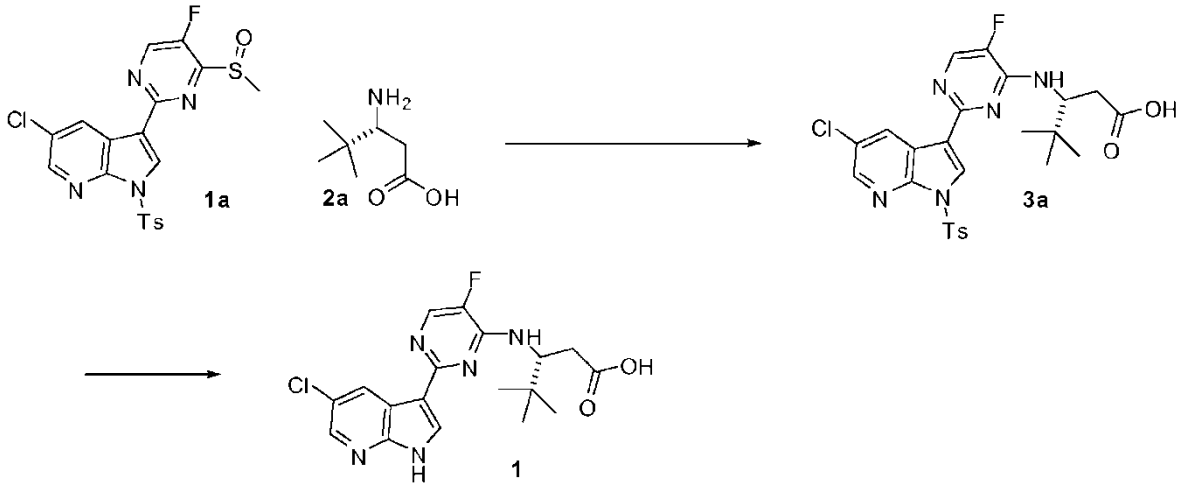
Los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WP 2010/011772, WO 2009/073300 y PCT/US2010/038988 presentada el 17 de junio, 2010. Por ejemplo, los compuestos mostrados en la Tabla 1 y FIG. 1 pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WP 2010/011772, WO 2009/073300 y PCT/US2010/038988 y mediante las síntesis a modo de ejemplo descritas a continuación. En general, los compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en esas síntesis opcionalmente con cualquier modificación apropiada deseada.

Metodología para la síntesis y caracterización de los compuestos

Síntesis de ciertos compuestos a modo de ejemplo de la invención se describen a continuación. Los datos de RMN y espectroscopía de masas de ciertos compuestos específicos se resumen en la Tabla 1. Como se usa en el presente documento el término TR (min) se refiere al tiempo de retención de la CLEM, en minutos, asociado al compuesto.

Preparación del Compuesto 1

Esquema sintético 1



(a) Na_2CO_3, THF, CH_3CN, microondas, 135 ºC; (b) NaOMe, MeOH, 0 ºC;

Formación de ácido (*R*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-4,4-

dimetilpentanoico (**3a**)

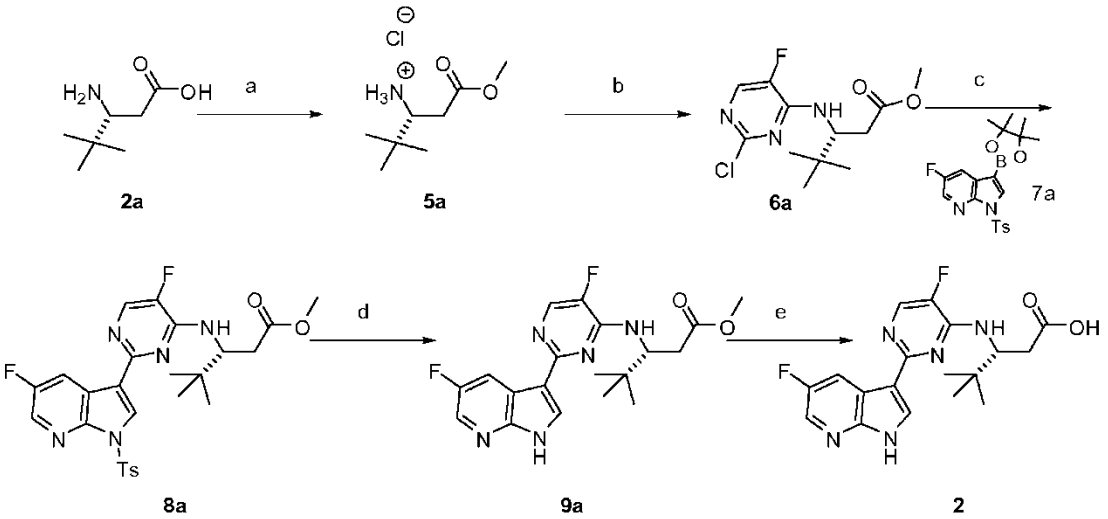
A una solución de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **1a,** (0,100 g, 0,215 mmol: preparada de una manera similar como se describe a continuación para el Compuesto **25a** en el esquema 4) y ácido (*R*)-3-amino-4,4-dimetilpentanoico, **2a,** (0,031 g, 0,215 mmol) en tetrahidrofurano (1,66 ml) se le añadió Na_2CO_3 recién molido (0,068 g, 0,645 mmol) seguido de acetonitrilo (0,331 ml). La mezcla de reacción se calentó a 135 ºC durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 75 ml de HCl 1 N. El pH de la solución final se ajustó a 1. El acuoso se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró para obtener un residuo sólido en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %-CH_2Cl_2) proporcionó 78 mg del producto deseado **3a**: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,9 minutos (M+H) 546,22.

Ácido (***R***)**-3-**(**2-**(**5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il**)**-5-fluoropirimidin-4-ilamino**)**-4,4-dimetilpentanoico** (**1**)

A una solución fría (0 ºC) de ácido (*R*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico, **3a,** (0,08 g, 0,14 mmol) en MeOH (2,6 ml) se añadió metanolato sódico (2,91 ml de 25 % p/v, 13,46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se detuvo por dilución en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. El MeOH se evaporó al vacío y la fase acuosa resultante se diluyó con EtOAc, después se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La recristalización del MeOH proporcionó 52 mg del producto deseado 1 en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (d6-DMSO) 8 12,25 (s, 1H): 12,0 (s a, 1H): 8,8 (s, 1H): 8,3 (s, 1H): 8,25 (s, 1H); 8,1 (s, 1H): 7,45 (d, 1H); 4,75 (t, 1H); 2,5 (m, 2H), 1,0 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,06 minutos (M+H) 392,21.

<u>Preparación de los Compuestos 2, 43, 89 y 90</u>

Esquema sintético 2



(a) AcCl, MeOH, reflujo; (b) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, Et_3N, EtOH, THF, 55 ºC; (c) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)- 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, **7a**, $Pd_2(dba)_3$, XPhos, K_3PO_4, 2-MeTHF, H_2O, 115 ºC; (d) HCl, dioxano, acetonitrilo, 65 ºC; (e) LiOH, THF, H_2O, 50 ºC.

Formación de cloruro de (*R*)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-3-aminio (5a)

Se disolvió ácido (*R*)-3-amino-4,4-dimetilpentanoico, **2a**, en metanol (1,4 l). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (67,0 ml, 947,0 mmol) (manteniendo la temperatura por debajo de 10 ºC). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC y se agitó a esa temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se lavó abundantemente con tolueno para retirar los volátiles. El material en bruto se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3,75 (s, 3H), 3,41 (t, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,64 - 2,46 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

Formación de 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (*R*)-metilo (6a)

Se disolvió cloruro de (*R*)-1-metoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-3-aminio, **5a**, (37 g, 189 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (667 ml) y EtOH (74 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 2,4-dicloro-5-fluoro-

pirimidina (35 g, 208 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (85 ml, 606 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante 17 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después de lo cual se añadieron agua (625 ml) y diclorometano (625 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano (625 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos): Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 min, C18/ACN, TR = 3,10 minutos (M+H) 291,02.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (*R*)-metilo (8a)

Una solución de 2-MeTHF (253 ml)/agua (56 ml) de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (24,3 g, 58,3 mmol), (*R*)-metil 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo, **6a**, (14,1 g, 48,6 mmol) y K_3PO_4 (30,9 g, 146 mmol) se purgó con nitrógeno durante 0,75 h. Se añadieron XPhos (2,8 g, 5,8 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,1 g, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se filtró a través de una capa de Celite y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EA/Hex) para proporcionar el producto deseado, **8a**, (23,2 g): Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 min, C18/ACN, TR = 2,18 minutos (M+H) 245,28.

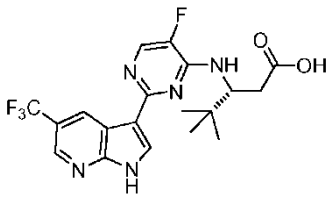
Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (*R*)-metilo (9a)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (*R*)-metilo, **8a**, (21 g, 39 mmol) en acetonitrilo (157 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (174 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se lavó abundantemente con acetonitrilo después de lo cual se añadieron diclorometano (100 ml), $NaHCO_3$ acuoso sat. (355 ml) y acetato de etilo (400 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado, **9a**, (12,1 g): Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 min, C18/ACN, TR = 2,26 minutos (M+H) 391,05.

Formación de ácido (*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (2)

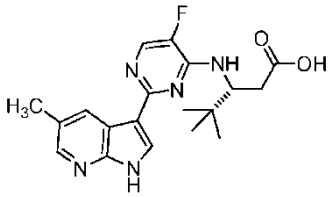
Se disolvió 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (*R*)-metilo, **9a**, (18,4 g, 47,1 mmol) en tetrahidrofurano (275 ml) y se añadió LiOH 1 M acuoso (141 ml). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 180 ml de agua. El tetrahidrofurano se retiró a presión reducida y después, el residuo se lavó abundantemente dos veces con hexanos. Se añadió dietiléter (60 ml) y las capas se separaron. El pH de la capa acuosa se ajustó a 6 con HCl 1 N. Se añadió acetato de etilo (540 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (720 ml), después, de nuevo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (Na_2SO_4). Los disolventes se retiraron mientras que se lavaban abundantemente con heptanos para proporcionar el producto deseado, 2, (17,5 g): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 8,68 - 8,52 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,51 (m, 2H), 0,97 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 min, C18/ACN, TR = 1,96 minutos (M+H) 377,02.

El siguiente análogo se preparó de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto **2**:



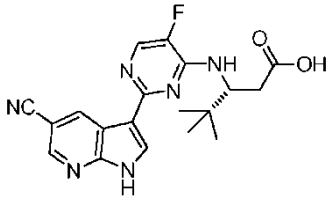
Ácido (*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (43)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,16 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,80 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,34 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,49 minutos (M+H) 426,47.



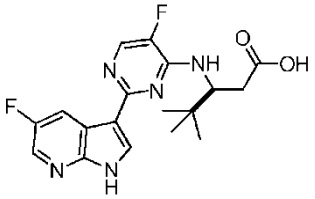
Ácido (*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (90)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,88 - 2,55 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,00 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,8 minutos (M+H) 372,5.



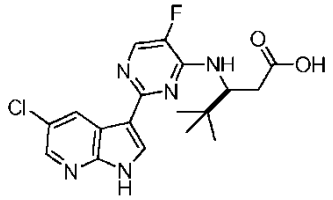
Ácido (*R*)-3-((2-(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (89)

Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,1 minutos (M+H) 383,38.



Ácido (*S*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (4)

Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,93 minutos (M+H) 376,21.

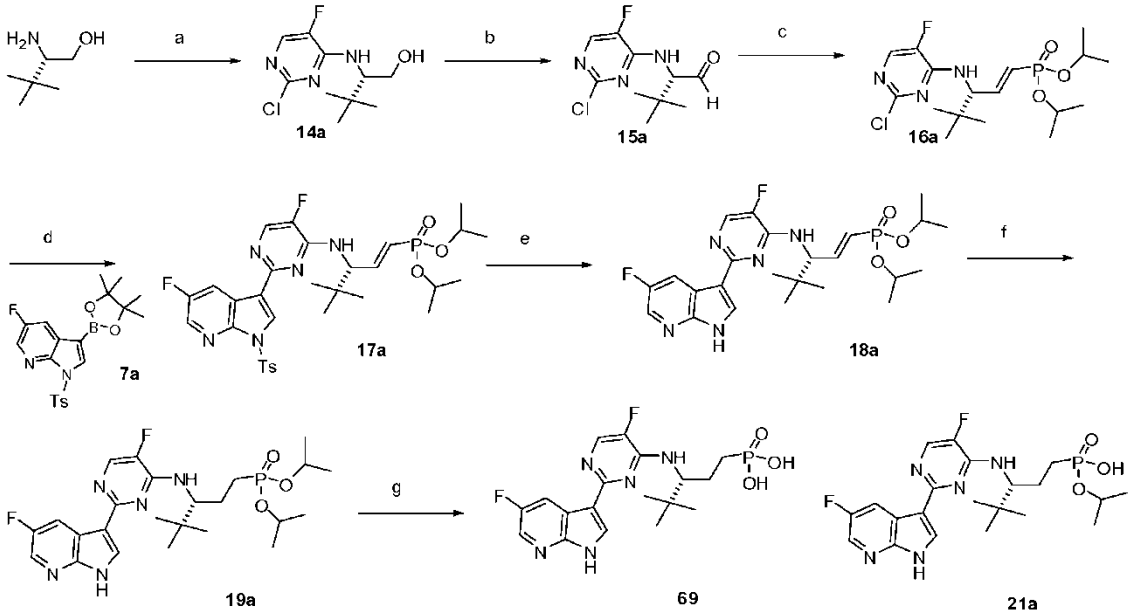


Ácido (*S*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (3)

Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,06 minutos (M+H) 392,21.

Preparación del Compuesto de referencia 69

Esquema sintético 3



(a) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, Et_3N, DMF; (b) cloruro de oxalilo, DMF, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2; (c) $[(^iPrO)_2PO]_2CH_2$, NaH, THF; (d) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, $Pd_2(dba)_3$, XPhos, K_3PO_4, 2-MeTHF, H_2O, 100 ºC; (e) NaOMe, MeOH; (f) H_2, Pd/C, MeOH, 0,20 MPa (40 psi); (g) trimetilsililyoduro, CH_2Cl_2.

Formación de (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutan-1-ol (14a)

A una mezcla de (2S)-2-amino-3,3-dimetil-butan-1-ol (5,0 g, 42,7 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (5,7 g, 42,7 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió trietilamina (7,1 ml, 51,2 mmol). Después de 90 minutos, la reacción se diluyó en una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 6,7 g del producto deseado, 1, en forma de un sólido pegajoso: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,48 minutos (M+H) 248,32.

Formación de (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutanal (15a)

A una solución fría (-78 ºC) de cloruro de oxalilo (1,06 ml, 12,11 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota dimetilsulfóxido (1,43 ml, 20,18 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 minutos a -78 ºC, se añadió una suspensión de (2S)-2-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-3,3-dimetil-butan-1-ol, **14a**, (1,0 g, 4,04 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 ºC y se añadió trietilamina (3,38 ml, 24,22 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta 0 ºC durante 2horas. La mezcla se diluyó en una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-15 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 680 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

Formación de (3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (*R,E*)-diisopropilo (16a)

A una suspensión fría (0 ºC) de hidruro sódico (0,163 g, 7,083 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió 2-(diisopropoxifosforilmetil(isopropoxi)fosforil)-oxipropano (1,220 g, 3,542 mmol). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutanal, **15a**, (0,580 g, 2,361 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó en una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 10-50 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 810 mg del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,28 minutos (M+H) 408,36.

Formación de (3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-

1-en-1-il)fosfonato de (*R,E*)-diisopropilo (17a)

A una solución de (3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (*R,E*)-diisopropilo, **16a**, (0,81 g, 1,99 mmol) y 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (1,24 g, 3,00 mmol) en 2-Me-THF (16 ml) se le añadieron K_3PO_4 (1,27 g, 3,00 mmol) y agua (4 ml). La mezcla bifásica se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Después, se añadieron X-Phos (0,11 g, 0,24 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,06 g, 0,06 mmol) a la mezcla. Después de desgasificarse con nitrógeno durante un adicional de 5 minutos, el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 1,123 g del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 8,55 - 8,42 (m, 3H), 8,31 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (ddd, *J* = 22,2, 17,1, 6,9 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 20,3, 17,1 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,19 - 1,14 (m, 6H), 1,11 (dd, *J*= 6,0, 4,4 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H).); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 4,06 minutos (M+H) 662,35.

Formación de (3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (*R*,*E*)-diisopropilo (18a)

A una solución de (3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (*R,E*)-diisopropilo, **17a**, (1,0 g, 1,51 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió metóxido sódico (8,2 ml de una solución al 25 % en peso en MeOH). Después de 3 minutos, la mezcla se diluyó en una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-15 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 724 mg del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,76 minutos (M+H) 508,13.

Formación de (*R*)-diisopropil-(3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentil)fosfonato (19a)

A una solución de (3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpent-1-en-1-il)fosfonato de (*R*,*E*)-diisopropilo, **18a**, (0,36 g, 0,71 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió Pd sobre carbono (10 %, húmedo, Degussa, 0,07 g, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un matraz de hidrogenación Parr en 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color gris oscuro: RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 8,46 (dd, *J* = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,51 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,95 - 1,60 (m, 3H), 1,59 - 1,35 (m, 1H), 1,24 - 1,09 (m, 12H), 0,99 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,46 minutos (M+H) 510,56.

Formación de ácido (*R*)-(3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentil)fosfónico (69)

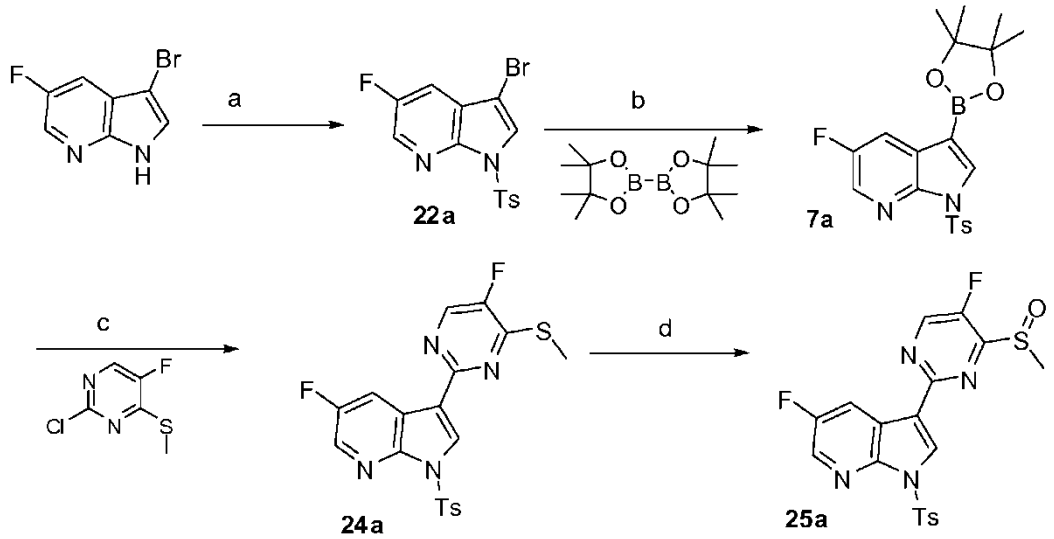
A una solución de (*R*)-diisopropil-(3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentil)fosfonato, **19a**, (0,16 g, 0,32 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió yodotrimetilsilano (0,45 ml, 3,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la CLEM mostró que la reacción estaba incompleta. Se añadió un adicional 0,90 ml de yodotrimetilsilano (0,64 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 5 horas, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó a través de HPLC preparativa (CH_3CN/TFA acuoso al 1 %) para proporcionar 8 mg de ácido fosfónico, **69** y 34 mg de fosfonato, **21a**.

Datos espectrales para el ácido fosfónico, **69**: RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,59 - 8,39 (m, 2H), 8,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,59 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,79 (dddd, *J* = 28,6, 23,0, 13,2, 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 9,5 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,81 minutos (M+H) 426,09.

Datos espectrales para el fosfonato **21a**: RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,57 - 8,41 (m, 2H), 8,32 (d, *J*= 5,6 Hz, 2H), 4,73 - 4,41 (m, 2H), 2,25 (d, *J*= 25,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,43 (m, 3H), 1,32 - 1,20 (m, 6H), 1,11 (d, *J* = 11,2 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,06 minutos (M+H) 468,13.

Preparación de los Compuestos 16 y 17

Esquema sintético 4



(a) NaH, TsCl, DMF; (b) KOAc, $PdCl_2$(dppf), dioxano, agua, reflujo; (c) $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME, agua; (d) cloruro de morfolin-4-carbonilo, $^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2;

Formación de 3-bromo-5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina (22a)

Se disolvió 3-bromo-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5,0 g, 23,3 mmol) en DMF (37,5 ml) y se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió hidruro sódico (1,5 g, 37,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se trató con cloruro de tosilo (6,6 g, 34,9 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 ºC y después a temperatura ambiente durante otros 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y el sólido resultante se recogió, se lavó con agua y hexanos tres veces y se secó al vacío para proporcionar 8,26 g de 3-bromo-5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridina, **22a**: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,92 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

Formación de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (7a)

Se tomaron 3-bromo-5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **22a**, (4,0 g, 10,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (8,3 g, 32,5 mmol) y acetato potásico (3,2 g, 32,5 mmol) en dioxano (40 ml) que contenía unas gotas de agua. Después de purgarse con nitrógeno durante 30 minutos, se añadió $PdCl_2$(dppf) (0,8 g, 1,1 mmol). Se continuó purgando con nitrógeno durante un adicional de 40 minutos, después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de Florisil (60 g), se lavó con diclorometano (220 ml) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se recogió en hexano (40 ml) y TBME (14 ml) y se calentó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró para proporcionar 2,6 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (dd, *J* = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

Formación de 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina (24a)

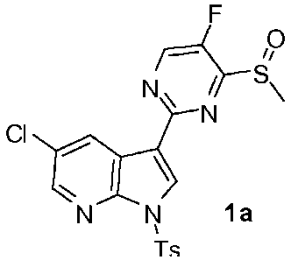
Se disolvieron 2-cloro-5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidina (1,6 g, 9,0 mmol), 5-fluoro-1 tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (2,5 g, 6,0 mmol) y Na_2CO_3 (1,9 g, 18,0 mmol) en DME (37,5 ml) y agua (7,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos, se trató con $Pd(PPh_3)_4$, se purgó con nitrógeno durante otros 20 minutos y se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (35 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y acetonitrilo y se secó durante una noche a 50 ºC, proporcionando 2,3 g (88,5 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 - 8,57 (m, 2H), 8,55 - 8,42 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Formación de 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina (25a)

se disolvió 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **24a**, (2,30 g, 5,32 mmol) en diclorometano (107 ml) y se trató en porciones con ácido 3-cloroperbenzoico (1,19 g, 5,30 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 20 ºC. Después de agitar durante 2 horas, se añadió otra porción de ácido 3-cloroperbenzoico (0,18 g, 0,80 mmol) y la agitación se continuó durante otra hora. Se añadió una tercera

porción de ácido 3-cloroperbenzoico (0,07 g, 0,05 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa al 15 % de K_2CO_3 (30 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 al 15 % y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,3 g (96 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

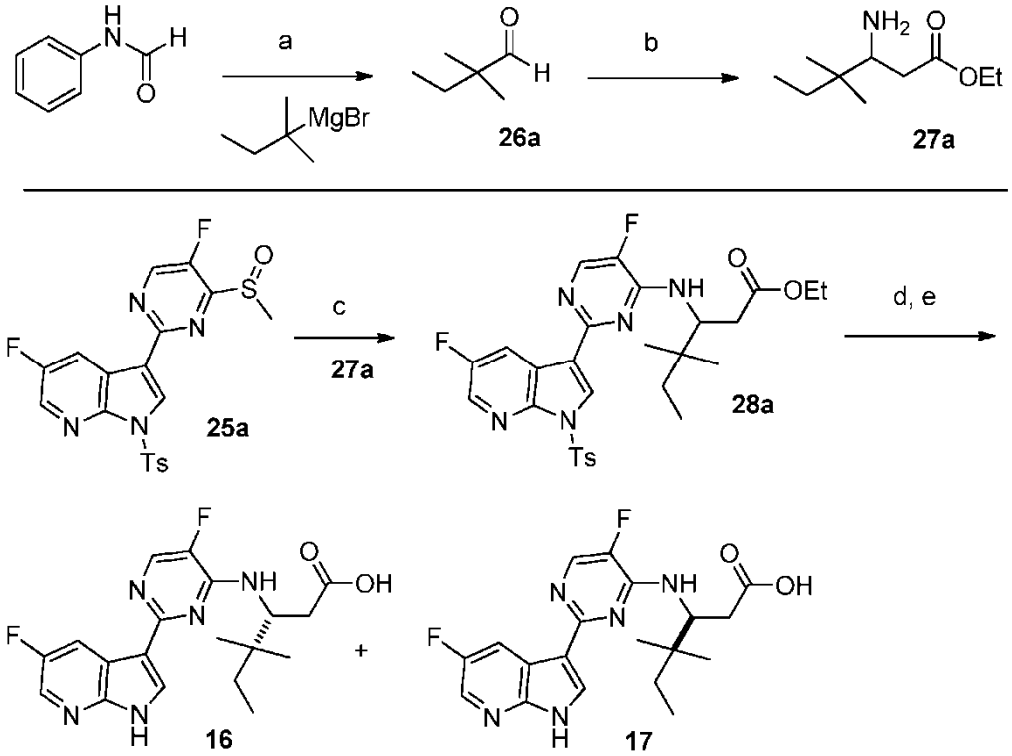
El siguiente análogo se preparó de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente para el sulfóxido, **25a**:



5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1a)

RMN ^{1}H (300 MHz, d6-DMSO) δ 9,12 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,54 - 2,48 (m, 3H), 2,36 (s, 3H).

Esquema sintético 5



a) Et_2O; b) ácido malónico, acetato de amonio, etanol, 80 ºC; c) 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, **25a**, Pr_2NEt, THF, 80 ºC; (d) LiOH, THF-H_2O (3:1), microondas a 130 ºC; e) separación quiral SFC

Formación de 2,2-dimetilbutanal (**26a**)

A una solución de cloruro de 1,1-dimetilpropil magnesio (20,0 ml de 1 M, 20,0 mmol) en éter (25 ml) se le añadió *N*-metil-*N*-fenilo formamida (5,26 ml, 20,0 mmol) en una porción (exotérmica). La solución de color amarillo se calentó suavemente a reflujo durante dos horas y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Al final de este

periodo el complejo de Grignard se inactivó vertiéndose en 500 g de hielo picado y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. La capa de éter se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de éter. Los extractos de éter combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por destilación de corto recorrido para proporcionar 1,0 g de 2,2-dimetilbutanal puro en forma de un aceite incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (dd, *J* = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 15,3, 2,3 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 15,3, 10,9 Hz, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 3H), 1,28 (dd, *J* = 9,0, 5,3 Hz, 3H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H).

Formación de 3-amino-4,4-dimetilhexanoato de etilo (**27a**)

Una mezcla de 2,2-dimetilbutanal, **26a**, (3,00 g, 26,75 mmol), ácido malónico (2,08 g, 1,29 ml, 20,00 mmol), acetato amónico (3,08 g, 40,00 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante tres horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con etanol. La solución se usó sin purificación adicional.

Se añadió ácido sulfúrico (1,962 g, 1,066 ml, 20,00 mmol) a una solución de etanol anterior y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante dos horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadieron agua (20 ml) y éter (10 ml) al residuo en bruto. La capa acuosa se separó y se lavó con éter (10 ml). Las capas orgánicas se desecharon. La solución acuosa se neutralizó con solución de hidróxido sódico (6 N) y una solución saturada de bicarbonato sódico a básico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se filtraron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 0,5 g del producto deseado en forma de un aceite pegajoso de color amarillo claro, el cual se volvió sólido después de un periodo de reposo. El producto en bruto se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (dd, *J* = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 15,3, 2,3 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 15,3, 10,9 Hz, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 3H), 1,28 (dd, *J* = 9,0, 5,3 Hz, 3H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H).

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilhexanoato de etilo (28a)

A una suspensión de 3-amino-4,4-dimetilhexanoato de etilo, **27a**, (0,19 g, 1,00 mmol) y 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **25a**, (0,54 g, 1,20 mmol) en THF (14,4 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,50 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 80 ºC durante una noche. Después de retirarse los disolventes a presión reducida, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hexano) para proporcionar 155 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,7, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,19 (dd, *J* = 10,1,2,2 Hz, 1H), 4,94 (td, *J* = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 3,99 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,42 (dt, *J* = 14,1,6,9 Hz, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 - 0,94 (m, 8H); RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130,39 -133,75 (dd, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1F), -158,56 (s, 1F); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 4,18 minutos (M+H) 572,07.

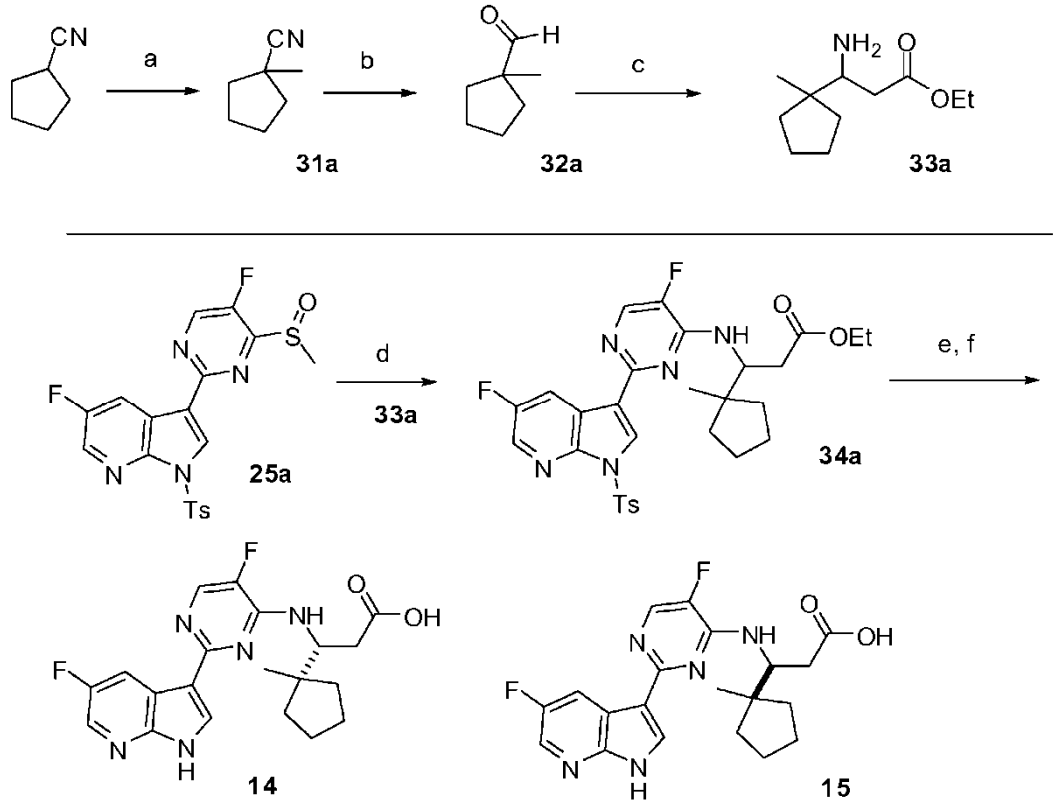
Formación de ácido 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilhexanoico (16, 17)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilhexanoato de etilo, **28a**, (0,16 g, 0,27 mmol) en THF (6 ml) se le añadió LiOH (1,50 ml de una solución 1 M, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 ºC durante treinta minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada acuosa de NH_4Cl. El precipitado resultante de color blanco se recogió y se lavó con agua, acetonitrilo y éter. Después, las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el ácido carboxílico deseado puro en forma de un sólido. El sólido se diluyó con ácido clorhídrico (2 ml de solución 1 N) y se liofilizó para dar 110 mg del producto deseado en forma de la sal clorhidrato (polvo de color amarillo claro): RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,73 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,75 (ddd, *J* = 6,7, 4,2, 2,5 Hz, 3H), 2,66 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 14,0, 9,9 Hz, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 3H), 1,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,05 - 0,93 (m, 9H); RMN ^{19}F (282 MHz, MeOD) δ -139,17 (s, 1F), -160,86 (s, 1F); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,04 minutos (M+H) 390,23.

La mezcla racémica se sometió a separación quiral SFC para dar los enantiómeros individuales, 16 y 17.

Preparación de los Compuestos de referencia 14 y 15

Esquema sintético 6



a) LiHMDS, MeI, THF -78 ºC; b) DIBAL, CH_2Cl_2, -78 ºC; c) ácido malónico, acetato de amonio, etanol, 80 ºC; d) $^iPr_2NEt$, THF, 80 ºC; e) LiOH, THF-H_2O (3:1), 130 ºC, microondas; f) separación quiral SFC

Formación de 1-metilciclopentanocarbonitrilo (**31a**)

A una solución fría (-78 ºC) de LiHMDS (48,0 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 48,0 mmol) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una solución de ciclopentanocarbonitrilo (3,81 g, 40,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante un periodo de 5 minutos. Después de agitar a -78 ºC durante treinta minutos, se añadió en una porción yoduro de metilo (3,74 ml, 60,00 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La solución se enfrió a 0 ºC, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 ml). Se añadió agua adicional (10 ml) para disolver el sólido. La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de amonio saturado acuoso (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 **X** 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar unos 4,7 g de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).

Formación de 1-metilciclopentanocarbaldehído (**32a**)

A una solución fría (-78 ºC) de hidruro de diisobutilaluminio (100,0 ml de una solución 1 M, 100,0 mmol) en diclorometano se le añadió gota a gota una solución de 1-metilciclopentanocarbonitrilo, **31a,** (4,3 g, 40,0 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se mantuvo a -78 ºC durante treinta minutos. El baño de hielo seco se retiró y se añadió metanol (1 ml) para detener la reacción. Se añadió una solución de tartrato de sodio y potasio (30 ml, solución al 10 %) y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 **X** 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 3 g de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).

Formación de 3-amino-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo (**33a**)

Una mezcla de 1-metilciclopentanocarbaldehído, **32a**, (3,00 g, 26,75 mmol), ácido malónico (1,29 ml, 20,00 mmol) y acetato amónico (3,08 g, 40,00 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con etanol. El filtrado se usó sin purificación adicional.

Se añadió ácido sulfúrico (1,07 ml, 20,00 mmol) a la solución de etanol anterior y se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y éter (10 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con éter (10 ml). Las capas orgánicas se desecharon. La solución acuosa se neutralizó con solución de hidróxido sódico (6 N) a básico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se filtraron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1,5 g de un aceite pegajoso de color amarillo claro que se volvió sólido después de un periodo de reposo. El producto en bruto se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,25 - 4,14 (c, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,48 (ddd, *J* = 26,2, 16,0, 6,6 Hz, 2H), 1,77-1,58 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 0,94 (s, 3H).

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo (34a)

Una suspensión de 3-amino-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo, **33a**, (0,20 g, 1,00 mmol), 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)-pirrolo[2,3-*b*]piridina, **25a** (0,54 g, 1,20 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,50 mmol) en THF (14,4 ml) se calentó a reflujo a 80 ºC durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hexanos) para proporcionar 300 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,80 (td, *J* = 9,7, 3,6 Hz, 1H), 4,04 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,91 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 14,7, 9,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 3H), 1,72-1,46 (m, 7H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,17 (dd, *J* = 13,4, 6,2 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 4,25 minutos (M+H) 584,29.

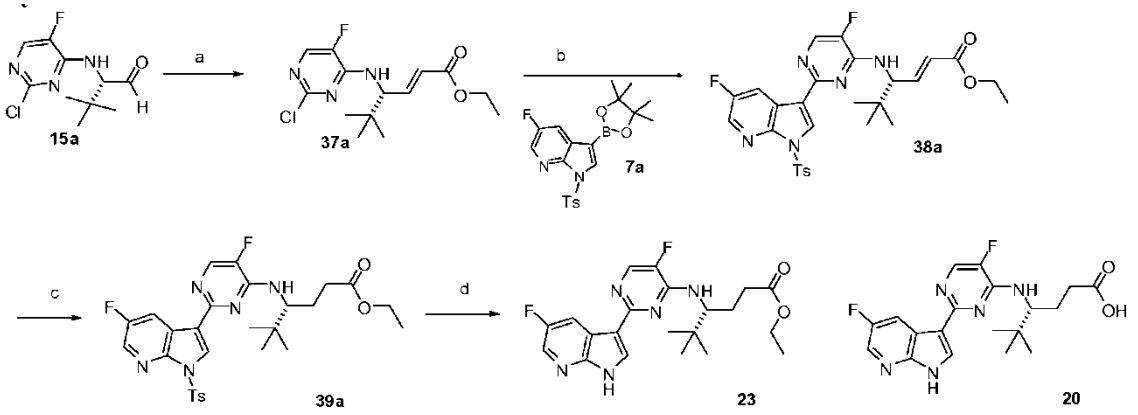
Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo (14, 15)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo, **34a**, (0,16 g, 0,27 mmol) en THF (6 ml) se le añadió LiOH (1,50 ml de una solución 1 M, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130 ºC. Se añadió una solución saturada acuosa de NH_4Cl para acidificar la mezcla. El precipitado resultante de color blanco se recogió y se lavó con agua, acetonitrilo y éter. Después, el sólido se secó al vacío para dar el ácido deseado puro. Al sólido se le añadió ácido clorhídrico (2 ml de solución 1 N) y la mezcla se liofilizó para dar 120 mg del producto deseado en forma de una sal clorhidrato (polvo de color amarillo claro): RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,75 (dd, *J* = 14,9, 3,6 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 14,8, 9,7 Hz, 1H), 1,83 - 1,57 (m, 6H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,37 (dd, *J*= 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,11 (d, *J*= 19,2 Hz, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,10 minutos (M+H) 401,94.

La mezcla racémica de ácidos carboxílicos se sometió a separación quiral SFC para dar los enantiómeros individuales, **14** y **15**.

<u>Preparación de los Compuestos de referencia 20 y 23</u>

Esquema sintético 7



(a) etil-2-trifenilfosforanilideneacetato, CH_2Cl_2; (b) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, K_3PO_4 ac., 2-Me-THF, H_2O, X-Phos, $Pd_2(dba)_3$; (c) H_2, Pd al 10 %/C, MeOH; (d) CH_3CN,

HCl 4 N/Dioxano

Formación de 4-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de *(R,E)*-etilo (37a)

A una solución de (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutanal, **15a**, (0,45 g, 1,84 mmol) en diclorometano (9,0 ml) se le añadió 2-trifenilfosforanilidenoacetato de etilo (0,96 g, 2,75 mmol). Después de dejarse agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, aproximadamente la mitad del disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla en bruto restante se purificó por carga directa sobre columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 535 mg del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,41 minutos (M+H) 316,32.

Formación de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de (*R*,*E*)-etilo (38a)

Se disolvió K_3PO_4 (1,078 g, 5,079 mmol) en agua (3,2 ml) y se añadió a una solución de 4-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de (*R*,*E*)-etilo, **37a**, (0,534 g, 1,693 mmol) en 2-metil-THF (10,7 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,775 g, 1,862 mmol) y se continuó purgando con nitrógeno durante un adicional de 15 min. Se añadieron X-Phos (0,048 g, 0,102 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,031 g, 0,034 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 650 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 - 8,38 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 3H), 7,08 (dt, *J* = 36,7, 18,3 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,97 - 4,77 (m, 1H), 4,19 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,39 (d, *J* = 10,7 Hz, 3H), 1,27 (c, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,10 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,99 minutos (M+H) 570,01.

Formación de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoato de (*R*)-etilo (39a)

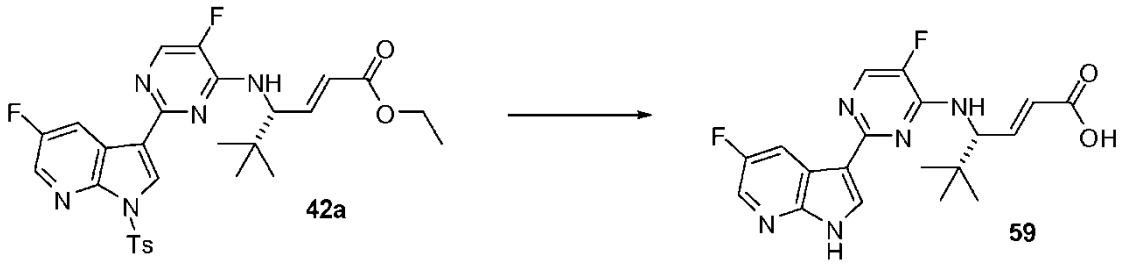
A un matraz purgado con nitrógeno cargado con Pd al 10 %/C (0,033 g, 0,310 mmol) se le añadió suficiente metanol para cubrir el catalizador. A esta mezcla se le añadió una solución de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoato de (*R*,*E*)-etilo, **38a**, (0,330 g, 0,579 mmol) en MeOH. Nota, se añadió una pequeña cantidad de EtOAc para solubilizar totalmente el material de partida. Después, la mezcla de reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La CLEM mostró la presencia de cantidades significativas de material de partida. Los contenidos de la mezcla de reacción se transfirieron a un recipiente de presión que contenía una nueva fuente de paladio (0,033 g, 0,310 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un matraz de hidrogenación Parr en 0,32 MPa (46 psi) de hidrógeno durante una noche. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 331 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,75 minutos (M+H) 572,35.

Formación de ácido (*R*)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoico (20)

A una solución de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)- 5,5-dimetilhexanoato de (*R*)-etilo, **39a**, (0,30 g, 0,53 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió HCl (0,70 ml de solución 4 M en dioxano, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 3 horas y después se calentó a 80 ºC durante 6 horas para conducir la reacción a la finalización. Después de enfriar a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó durante una noche. La CLEM mostró el material de partida restante. Se añadió HCl reciente (0,7 ml de solución 4 M en dioxano, 2,80 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante una noche. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 144 mg de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoato de (*R*)-etilo, **23**, y 29 mg de ácido (*R*)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexanoico, **20**. Datos espectrales para **20**: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,48 (d, *J*= 9,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,07 (m, 3H), 7,18 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 4,39 (t, *J*= 10,2 Hz, 1H), 2,38 - 2,07 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,00 (d, *J*= 20,2 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,14 minutos (M+H) 390,06.

Preparación del Compuesto de referencia 59

Esquema sintético 8



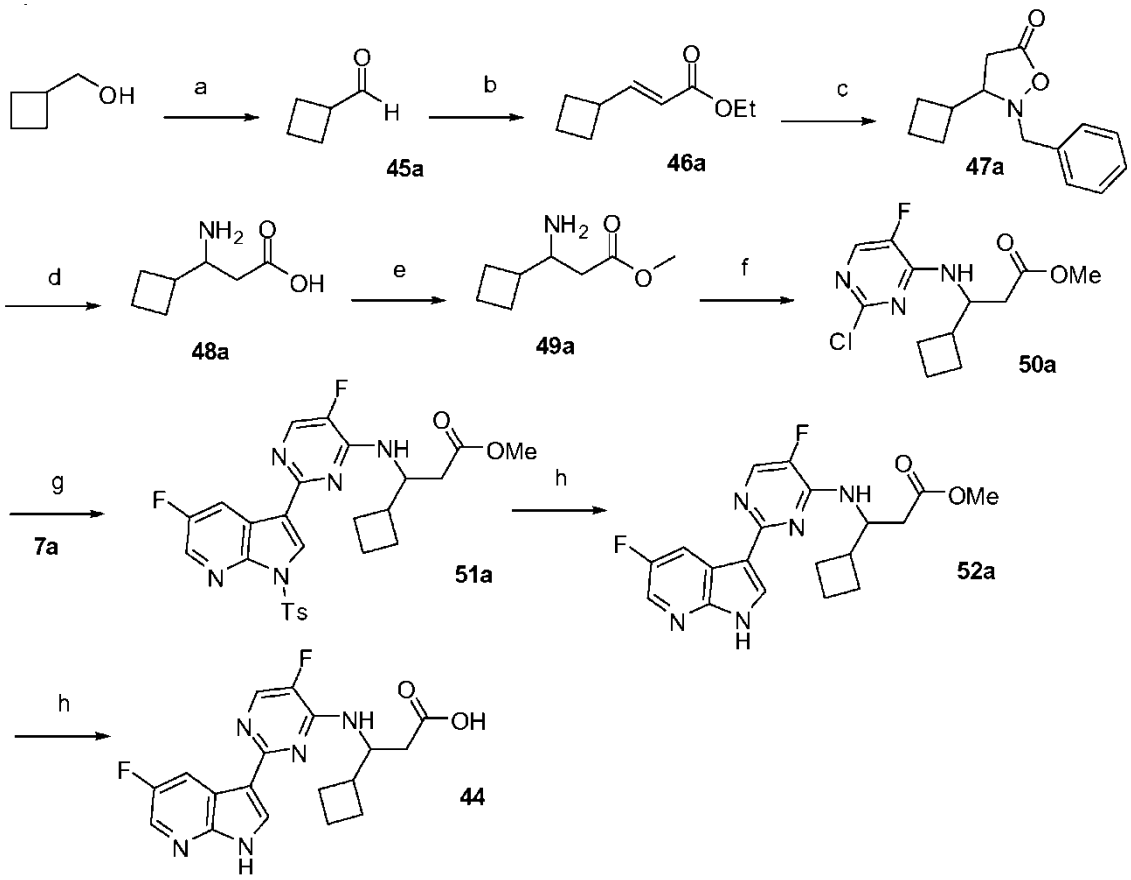
Formación de ácido (*R,E*)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhex-2-enoico (59)

Se preparó el éster etílico de partida, **42a**, de un modo similar como el éster etílico enantiomérico, **38a**, mostrado en el Esquema sintético 7.

A una solución de 4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)- 5,5-dimetilhex-2-enoato de (*S,E*)-etilo, **42a**, (0,064 g, 0,112 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió LiOH (2 ml de solución 2 N). Después de calentarse a 100 ºC durante 2 horas, la mezcla se acidificó a pH 6 con HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó a través de HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O - modificador de TFA) para proporcionar 35 mg del producto deseado en forma de la sal TFA: RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 - 8,18 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 15,7, 7,1 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 15,7, 1,3 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 22,5 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M+H) 388,23.

Preparación del Compuesto de referencia 44

Esquema sintético 9



(a) Clorocromato de piridinio, CH_2Cl_2; (b) etil-2-trifenil-fosforanilideneacetato, CH_2Cl_2; (c) *N*-bencilhidroxilamina, Et_3N,

CH_2Cl_2 (d) H_2, hidróxido de paladio, EtOH (e) diazometil-trimetilsilano, MeOH, benceno (f) 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina, Et_3N, THF, EtOH (g) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, **7a**, K_3PO_4 ac., 2-Me-THF, H_2O, X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 80 ºC; (h) MeOH, NaOMe (i) NaOH ac., THF, MeOH

Formación de ciclobutanocarbaldehído (**45a**)

A una suspensión en agitación de clorocromato de piridinio (14,9 g, 69,1 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió una solución de ciclobutilmetanol (4,0 g, 46,4 mmol) en diclorometano (60 ml). La mezcla de reacción se volvió de color negro en unos pocos minutos y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter dietílico (500 ml) y se filtró a través de un lecho de florisil (malla de 100-200). El material en bruto se usó sin purificación adicional. Nota: el producto es volátil, el disolvente se llevó con el producto a la siguiente etapa.

Formación de 3-ciclobutilacrilato de (**E**)**-etilo** (**46a**)

Se añadió 2-trifenilfosforanilidenoacetato de etilo (9,32 g, 26,74 mmol) a una solución de ciclobutanocarbaldehído, **45a**, (1,50 g, 17,83 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se purgó brevemente con nitrógeno y se tapó, se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en Et_2O (100 ml) y hexanos (25 ml). El precipitado resultante de color rosa se retiró por filtración y se desechó. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-20 %/Hexanos) para proporcionar 646 mg (23 %) del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (dd, *J* = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 15,6, 1,4 Hz, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 2H), 3,20 - 2,98 (m, 1H), 2,28 - 2,09 (m, 2H), 2,04 - 1,78 (m, 4H), 1,36 - 1,18 (m, 3H).

Formación de 2-bencil-3-ciclobutilisoxazolidin-5-ona (47a)

Se añadieron sucesivamente clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (0,77 g, 4,82 mmol) y trietilamina (0,76 ml, 5,45 mmol) a una solución de 3-ciclobutilacrilato de (*E*)-etilo, **46a**, (0,65 g, 4,19 mmol) en diclorometano seco (23,5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 días. La mezcla se diluyó con 75 ml de agua y las capas se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer dos veces más con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexanos) para proporcionar 834 mg (86 %) del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,26 (m, 5H), 4,64 (s, 1H), 3,82 (c, J = 13,5 Hz, 2H), 3,37 - 3,18 (m, 1H), 2,80 - 2,52 (m, 2H), 2,33 (dd, *J* = 14,5, 5,1 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,68 (m, 5H).

Formación de ácido (+/-)-3-amino-3-ciclobutilpropanoico (48a)

Se cargó dihidroxipaladio (0,252 g, 1,794 mmol) en un matraz y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió etanol (30 ml) seguido de una solución de 2-bencil-3-ciclobutil-isoxazolidin-5-ona, **47a**, (0,834 g, 3,605 mmol) en aproximadamente 90 ml de etanol. La mezcla de reacción se sometió a 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante 4 horas. La presión se ventiló y el catalizador se retiró por filtración. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida. La RMN ^{1}H mostró la presencia de material de partida, **47a**. La mezcla se disolvió en aproximadamente 100 ml de MeOH y se añadió a 83 mg de Pd al 10 %/C que se había humedecido con 20 ml de MeOH. La mezcla se sometió a 0,34 MPa (50 psi) de H_2 durante una noche. La presión se ventiló y el catalizador se retiró por filtración. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar 340 mg de producto. El residuo en bruto resultante se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 3,06 - 2,83 (m, 1H), 2,28 (ddd, *J* = 23,7, 11,8, 7,7 Hz, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 2H), 1,99 - 1,56 (m, 6H).

Formación de 3-amino-3-ciclobutilpropanoato de (+/-)-metilo (49a)

A una solución de ácido 3-amino-3-ciclobutil-propanoico racémico, **48a**, (0,34 g, 2,38 mmol) en MeOH (10,2 ml) y benceno (10,2 ml) se le añadió diazometiltrimetil-silano (3,56 ml de solución 2 M, 7,13 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 354 mg (95 %) de producto en bruto que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,71 - 3,66 (m, 3H), 3,18 - 2,98 (m, 1H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 2,27 - 1,63 (m, 10H).

Formación de (+/-)-3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-ciclobutilpropanoato de metilo (50a)

A una solución racémica de 3-amino-3-ciclobutilpropanoato de metilo, **49a**, (0,354 g, 2,252 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,414 g, 2,477 mmol) en THF (10 ml) y etanol (1 ml) se le añadió trietilamina (0,628 ml, 4,504 mmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 70 ºC durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío hasta aproximadamente 5 ml del volumen final. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAC al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 289 mg (45 %) del producto deseado: RMN ^{1}H (300 MHz, CDCP) δ 7,87 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,71 - 4,38 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,84 - 2,37 (m, 3H), 2,23 - 1,67 (m, 6H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,08

minutos (M+H) 287,98.

Formación de (+/-)-3-ciclobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoato (51a)

Una solución de fosfato tripotásico (0,640 g, 3,021 mmol) en agua (1,735 ml) se añadió a una solución de 3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-3-ciclobutil-propanoato de metilo racémico, **50a**, (0,289 g, 1,005 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (5,782 ml). Después, la mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,460 g, 1,106 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante un adicional de 10 minutos. Se añadieron diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (X-Phos: 0,029 g, 0,060 mmol) y $Pd_2\{dba\}_3$ (0,018 g, 0,020 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/Hexanos) para proporcionar 385 mg (71 %) del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,68 minutos (M+H) 542,27.

Formación de 3-ciclobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoato de (+/-)-metilo (52a)

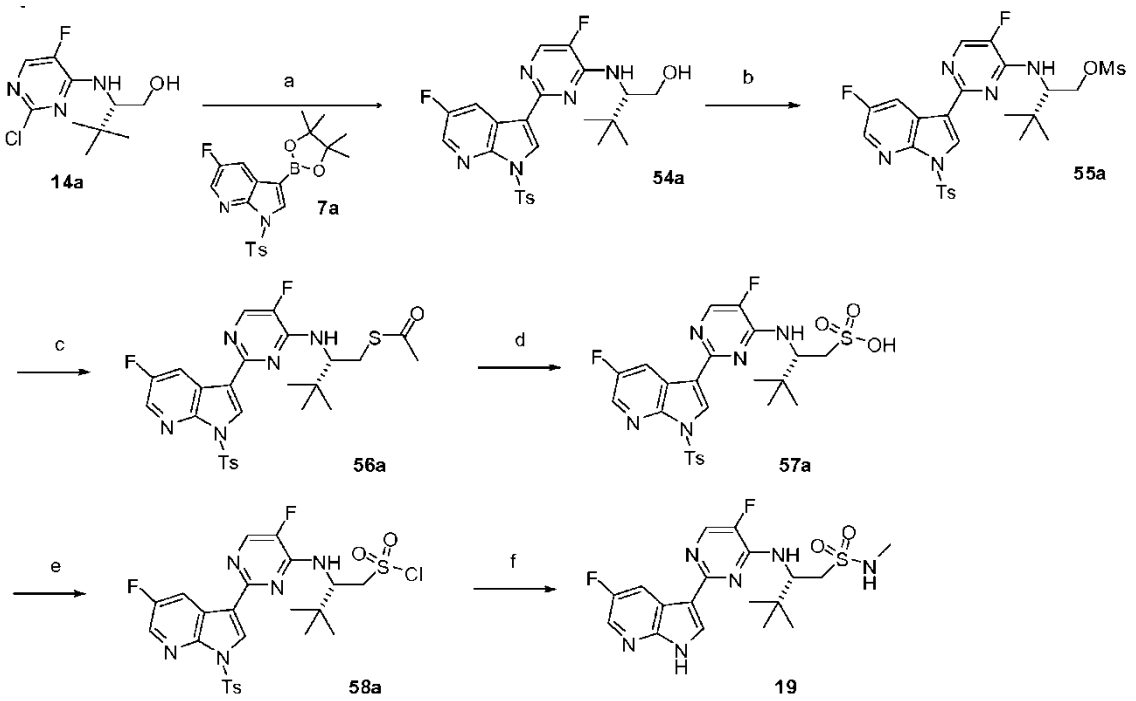
A una solución racémica de 3-ciclobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo, **51a**, (0,151 g, 0,280 mmol) en metanol (1,5 ml) se le añadió NaOMe (1,5 ml de solución al 25 % p/v, 6,941 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla se inactivó con una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexanos) para proporcionar 108 mg del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,29 minutos (M+H) 388,07.

Formación de ácido (+/-)-3-ciclobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoico (44)

A una solución racémica de 3-ciclobutil-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo (0,042 g, 0,109 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió NaOH (0,300 ml de solución 2 M, 0,600 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora, la mezcla se diluyó con una solución saturada acuosa de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 36 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,26 (s, 2H), 8,55 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J*= 45,1, 15,8 Hz, 3H), 7,48 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,58 (dd, *J* = 20,6, 12,2 Hz, 2H), 1,85 (ddd, *J* = 29,4, 26,5, 21,1 Hz, 7H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,10 minutos (M+H) 374,02.

Preparación de los Compuestos de referencia 10, 11, 19, 27, 22, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 49, 57 y 58

Esquema sintético 10



(a) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo-[2,3-*b*]piridina, **7a**, K_3PO_4, X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-MeTHF, agua, 120 ºC; (b) MsCl. CH_2Cl_2; (c) KOAc, DMF, 80 ºC; (d) H_2O_2 al 30 %, HCOOH, TR, 2 h; (e) cloruro de oxalilo, DMF, CH_2Cl_2; (f) (i) metilamina, THF (ii) HCl 4 M, CH_3CN, 65 ºC.

(*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutan-1-ol (54a).

Una mezcla de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (11,09 g, 26,64 mmol), (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutan-1-ol, **14a**,(6,00 g, 24,22 mmol) y K_3PO_4 (15,42 g, 72,66 mmol) en 2-metil THF (90 ml) y agua (12,00 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,92 g, 1,94 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,44 g, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en un vial de presión durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hexanos) para proporcionar 10 g del producto deseado en forma de un sólido espumoso: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 -8,40 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 3H), 7,29-7,16 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,01 (m, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) *m/z* 502,43 (M+H) TR = 1,52 min.

Metanosulfonato de (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo (55a).

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,83 ml, 23,67 mmol) a una solución fría (0 ºC) de (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutan-1-ol, **54a**, (9,50 g, 18,94 mmol) y trietilamina (3,30 ml, 23,67 mmol) en diclorometano (118 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 10,5 g del producto deseado en forma de una espuma de color amarillo pálido: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) *m/z* 580,41 (M+H) TR = 2,00 minutos.

Etanotioato de (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo (56a).

A una solución de metanosulfonato de (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, **55a**, (10,5 g, 18,11 mmol) en DMF seca (200 ml) se le añadió tioacetato potásico (3,1 g, 27,1 mmol). La solución de color pardo se calentó con agitación a 80 ºC durante 1 hora. La solución espesa de color pardo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar 6,8 g del producto deseado, **56a**, en forma de un sólido

de color pardo pálido: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,23 -7,16 (m, 2H), 4,99 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,21 (dd, *J* = 13,8, 2,3 Hz, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,02 (s,9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 560,99 (M+H) TR = 4,14 minutos.

Ácido (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (57a).

A una solución fría (0 ºC) de ácido fórmico (103,4 ml, 2,7 mol) se le añadió H_2O_2 (34,2 ml de solución al 30 %, 0,3 mol). La solución se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de etanotioato de (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, **56a**, (6,7 g, 12,0 mmol) en ácido fórmico (20,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para dar una solución de color amarillo. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,08 (d, *J* = 10,0 Hz,1H), 3,19 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,04 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) *m/z* 566,0 (M+H) TR = 2,66 minutos.

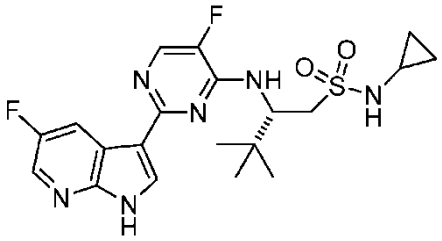
Cloruro de (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo (58a).

Se añadió cloruro de oxalilo (3,5 ml, 38,7 mmol) a una solución de ácido (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico, **57a**, (7,3 g, 12,9 mmol) en diclorometano (130 ml), seguido de la adición lenta, gota a gota de DMF (2 ml). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 8,4 g del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 585,72 (M+H) TR = 2,30 minutos.

(*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4ilamino)-*N*,3,3-trimetilbutano-1-sulfonamida (19)

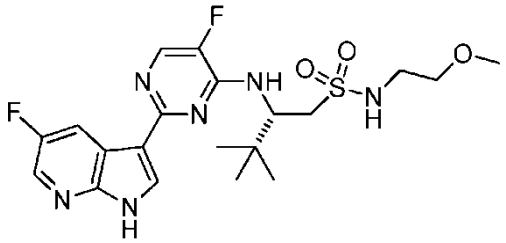
Se añadió metilamina (0,75 ml de solución 2 M, 1,53 mmol) a una solución de cloruro de (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo, **58a**, (0,15 g, 0,26 mmol) en THF (1 ml). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después, el disolvente se retiró a presión reducida. La sulfonamida en bruto se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se añadió HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano). La mezcla se calentó a 65 ºC durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa cromatografía (CH_3CN al 10-80 %/agua, TFA al 0,5 %, 15 min) para dar 26 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,67 (s a, 1H), 4,93 - 4,78 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 0,99 (m,9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 425,3 (M+H), TR = 2,0 minutos.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto **19**:



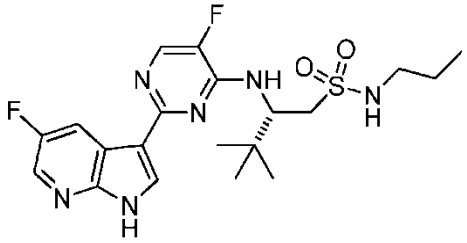
(*S*)-*N*-Ciclopropil-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (21)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 1H), 1,13(s, 9H), 0,68 - 0,48 (m, 4H): CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 451,14 (M+H) TR = 2,2 minutos.



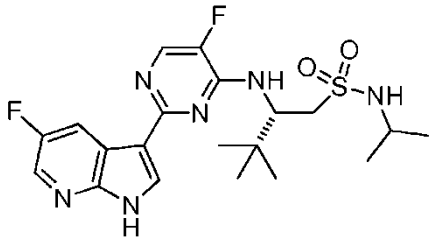
(*S*)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-*N*-(2-metoxietil)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (35)

CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 469,28 (M+H) TR = 2,11 minutos.



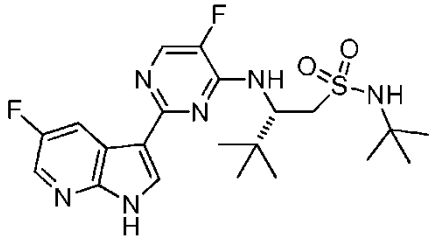
(*S*)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-*N*-propilbutano-1-sulfonamida (34)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,84 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,41 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,19 - 2,84 (m, 3H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H): CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 453,44 (M+H) TR = 2,42 minutos.



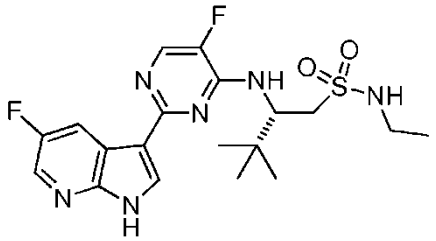
(*S*)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-*N*-isopropil-3,3-dimetil-*N*-propilbutano-1-sulfonamida (39)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 4,96 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,09 - 2,86 (m, 1H), 1,20 (d, *J*= 4,9 Hz, 6H), 0,97 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 453,19 (M+H) TR = 2,22 minutos.



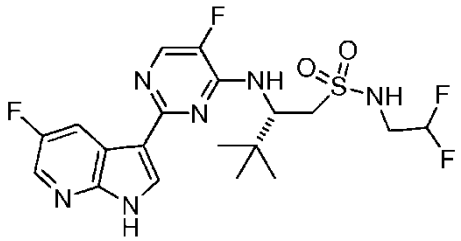
(*S*)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-*N*-*terc*-butil-3,3-dimetil-*N*-propilbutano-1-sulfonamida (40)

CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 467,20 (M+H) TR = 2,36 minutos.



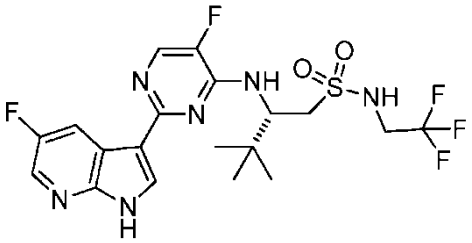
(*S*)-*N*-Etil-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (33)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s a, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 4,95 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,18 - 2,96 (m, 3H), 1,35 - 1,12 (m, 3H), 0,90 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 439,30 (M+H) TR = 2,25 minutos.



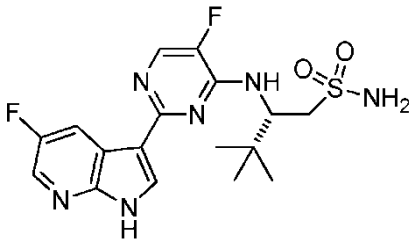
(*S*)-*N*-(2,2-difluoroetil)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (57)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,87 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 5,03 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 475,23 (M+H) TR = 2,26 minutos.



(*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)butano-1-sulfonamida (58)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,07 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 1H), 0,97 - 0,86 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 493,31 (M+H) TR = 2,37 minutos.

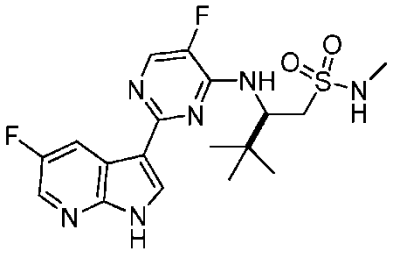


(*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (22)

Se añadió gota a gota NH_4OH concentrado (1,0 ml, 25,7 mmol) a una solución de cloruro de (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo, **58a**, (0,3 g, 0,5 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, dando como resultado una

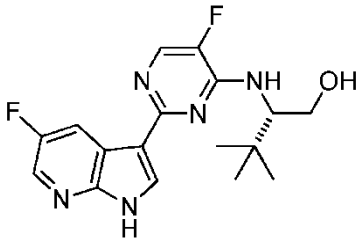
mezcla 1 a 1 de la sulfonamida deseada y ácido sulfónico. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hexanos) para proporcionar 93 mg del intermedio de sulfonamida tosilada en forma de un sólido espumoso.

La sulfonamida tosilada (93 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió una solución de NaOMe (0,15 ml de solución al 25 % en MeOH, 0,66 mmol). La solución resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después e diluyó en una solución saturada acuosa de NH_4Cl (5 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía preparativa HPLC (CH_3CN al 10-80 %/agua, TFA al 0,5 %, 15 min) para proporcionar 40 mg del producto deseado, **22**, en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (d, *J* = 9,3,1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 5,28 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,10 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 411,0,1,96 (M+H) TR = 1,96 minutos.



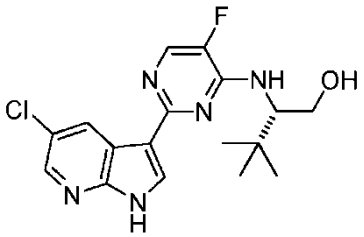
(*R*)-2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-*N*,3,3-trimetilbutano-1-sulfonamida (38)

RMN ^{1}H (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 4,88 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,11 minutos (M+H) 425,03.



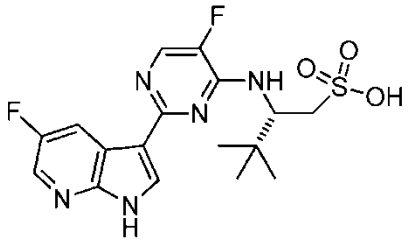
(*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-ol (32)

El alcohol, **32**, se sintetizó de una manera similar al compuesto **70a** utilizando el mismo procedimiento de desprotección, partiendo con el compuesto **54a**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,77 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,36 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 1,06 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 348,13 (M+H) TR = 1,83 minutos.



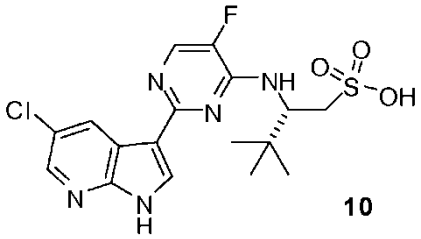
(*S*)-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutan-1-ol (49)

El alcohol, **49**, se sintetizó de una manera similar al compuesto **32**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,77 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,36 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 1,06 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 348,13 (M+H) TR = 1,83 minutos.



Ácido (*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (11)

El ácido sulfónico, **11**, se sintetizó de una manera similar al Compuesto **25** descrito a continuación, usando el compuesto, **57a**, como material de partida: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,10 (d, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) *m/z* 412,19 (M+H) tiempo de retención = 1,91 minutos.



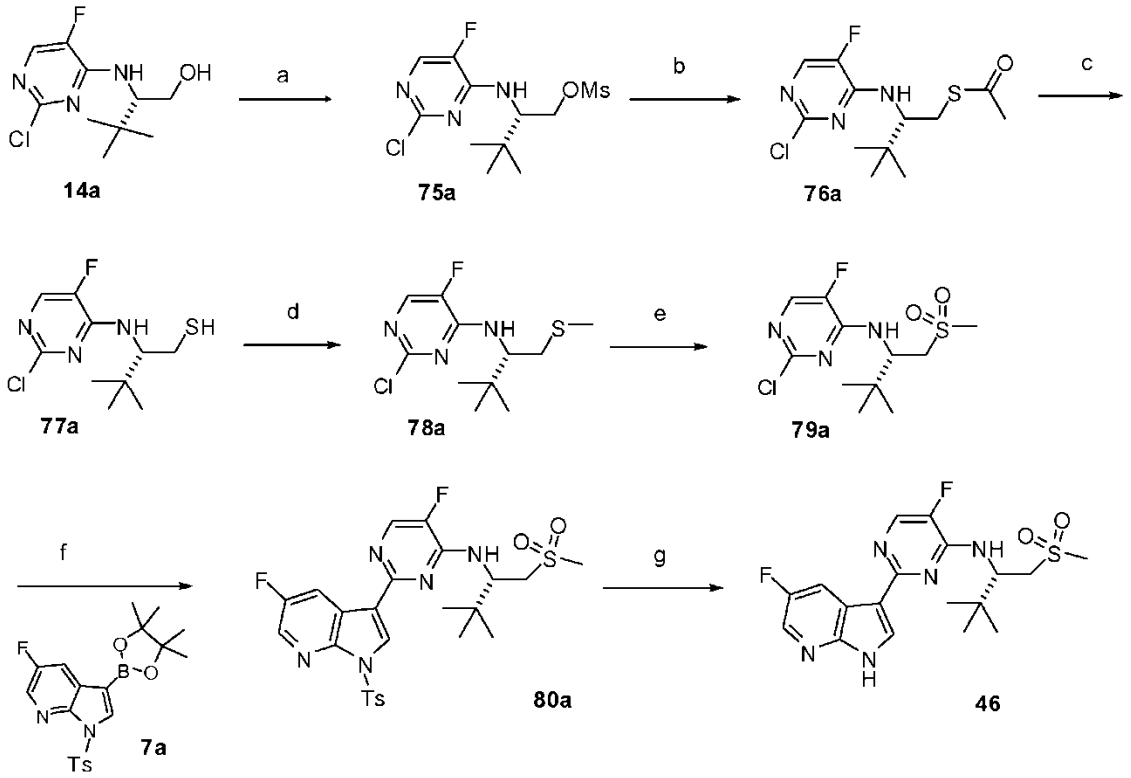
10

Ácido (*S*)-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (10)

El ácido sulfónico, **10**, se sintetizó de una manera similar al Compuesto **11**, usando 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar de éster de boronato, **7a**, como material de partida: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,10 (d, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) *m/z* 412,19 (M+H) tiempo de retención = 1,91 minutos.

Preparación del Compuesto de referencia 46

Esquema sintético 11



(a) MsCl. CH_2Cl_2; (b) KOAc, DMF; (c) NaOMe, MeOH; (d) MeI, K_2CO_3, acetona, 70 ºC; (e) Oxone, agua, MeOH, 3 h, TR; (f) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, K_3PO_4 X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-MeTHF, agua, 120 ºC, 3 h, después 80 ºC, 1 h; (g) NaOMe, MeOH.

Metanosulfonato de (*S*)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo (75a).

A una solución fría (0 ºC) de (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutan-1-ol, **14a**, (1,95 g, 7,87 mmol) y trietilamina (1,37 ml, 9,84 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,76 ml, 9,84 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,55 g del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido: CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) *m/z* 326,99 (M+H) TR = 2,96 minutos.

Etanotioato de (*S*)-S-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo (76a).

Se añadió tioacetato potásico (1,30 g, 11,51 mmol) a una solución en agitación de metanosulfonato de (*S*)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, **75a**, (2,50 g, 7,67 mmol) en DMF seca (50 ml). La solución resultante de color pardo se calentó con agitación a 78 ºC durante 1 hora. La suspensión de color pardo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar 2,1 g del compuesto **76a** en forma de un sólido de color pardo pálido: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,21 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,95 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 306,02 (M+H) TR = 3,32 min.

(*S*)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-tiol (77a)

A una solución purgada con nitrógeno de etanotioato de (S)-S-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilo, **76a**, (1,00 g, 3,27 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaOMe (1,457 ml de solución al 25 % en MeOH, 6,540 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (25 ml) y se acidificó lentamente con HCl 2 N para dar un precipitado de color blanco que se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,85 g del producto deseado en forma de un sólido de color beis pálido: CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 264,92 (M+H) TR = 3,32 min.

(*S*)-2-cloro-*N*-(3,3-dimetil-1-(metiltio)butan-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (78a)

A una suspensión de (*S*)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-tiol, **77a**, (0,85 g, 3,60 mmol) y K_2CO_3 (2,26 g, 16,35 mmol) en acetona se le añadió yodometano (0,82 ml, 13,08 mmol). La suspensión se calentó a 70 ºC durante 1,30 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y la solución se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-10 %/Hexanos) para proporcionar 310 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,21 (t, *J*= 9,1 Hz, 1H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,95 (m, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 278,29 (M+H) TR = 1,35 minutos.

(*S*)-2-cloro-*N*-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (79a)

A una solución fría (0 ºC) de (*S*)-2-cloro-*N*-(3,3-dimetil-1-(metiltio)butan-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, **78a**, (0,15 g, 0,54 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Oxone (0,50 g, 0,81 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró al vacío para dar un residuo de color blanco que se disolvió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 150 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 310,31(M+H) TR = 2,60 minutos.

(*S*)-*N*-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina. (80a)

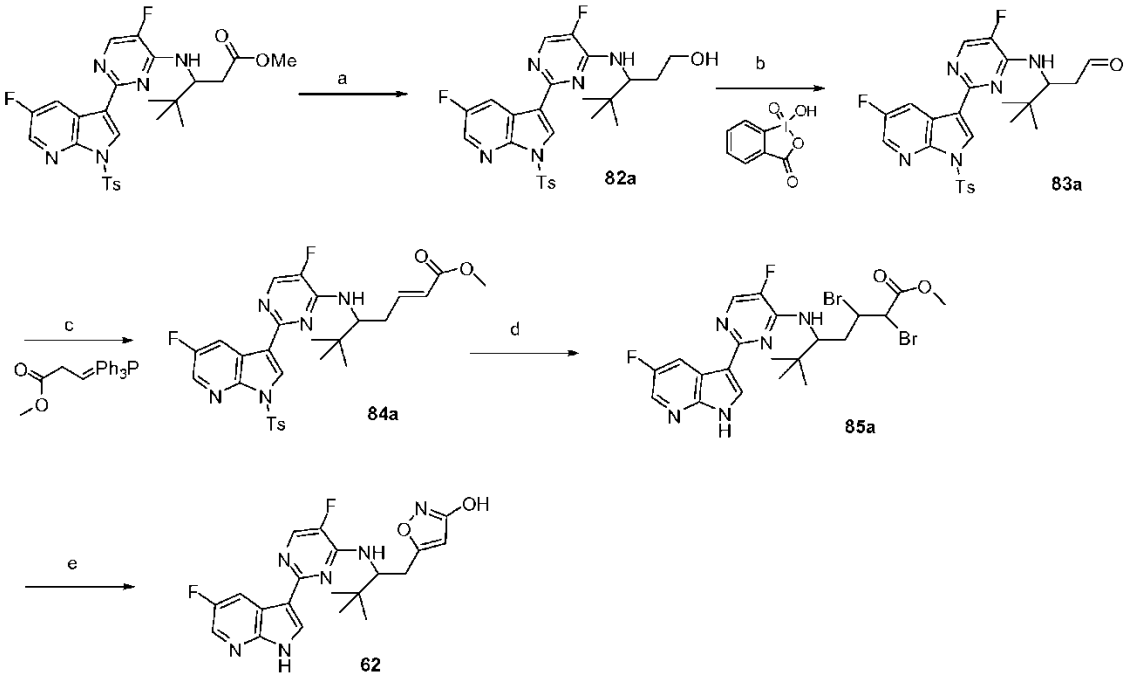
Una solución de (*S*)-2-cloro-*N*-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, **79a**, (0,15 g, 0,48 mmol), 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,24 g, 0,58 mmol) y K_3PO_4 (0,25 g, 1,16 mmol) en 2-metil THF (5 ml) y agua (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,015 g, 0,031 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,007 g, 0,008 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en un vial de presión durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hexanos) para proporcionar 210 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 - 8,43 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,99 (dt, *J* = 20,3, 10,1 Hz, 2H), 3,37 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,07 (dt, *J* = 31,3, 15,7 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 19,0 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 20,7 Hz, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) *m/z* 564,20 (M+H) TR = 3,70 minutos.

(*S*)-*N*-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (46)

A una solución de (*S*)-*N*-(3,3-dimetil-1-(metilsulfonil)butan-2-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-amina, **80a**, (0,21 g, 0,37 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaOMe (0,33 ml de solución al 25 % en MeOH, 1,45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó en una solución saturada acuosa de NH_4Cl. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 109 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 5,09 - 4,89 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,00 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 410,19 (M+H) TR = 2,03 minutos.

Preparación del Compuesto de referencia 62

Esquema sintético 12



(a) LiBH4, THF, HCl 1 N; (b) ácido 2-yodoxibenzoico, THF, reflujo; (c) Tolueno; (d) Br_2, HBr, AcOH, 65 ºC; (e) NaOH, hidroxiurea, MeOH.

Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentan-1-ol (82a)

A una solución fría (0 ºC) de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de metilo racémico (4,00 g, 7,36 mmol) en THF (160 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió gota a gota borohidruro de litio (29,44 ml de solución 2 M , 58,87 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se volvió a enfriar hasta 0 ºC. Se añadió gota a gota una solución 1 N de HCl (294 ml, 294 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuoso de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 3,79 g del producto deseado.

Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanal (83a)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentan-1-ol racémico, **82a**, (1,60 g, 3,10 mmol) en THF (64 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (Ibx) (3,86 g, 6,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron. Se añadió una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ al filtrado y la mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. La mezcla adicionalmente con diclorometano y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 1,59 g del producto deseado.

Formación de 5-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilhept-2-enoato de (+/-)-metilo (84a)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanal, **83a**, (0,295 g, 0,574 mmol) en tolueno (5,9 ml) se le añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (0,300 g, 0,862 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se purificó directamente sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 278 mg del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,54 minutos (M+H) 584,12.

Formación 2,3-dibromo-5-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-6,6-

dimetilheptanoato de (+/-)-metilo (85a)

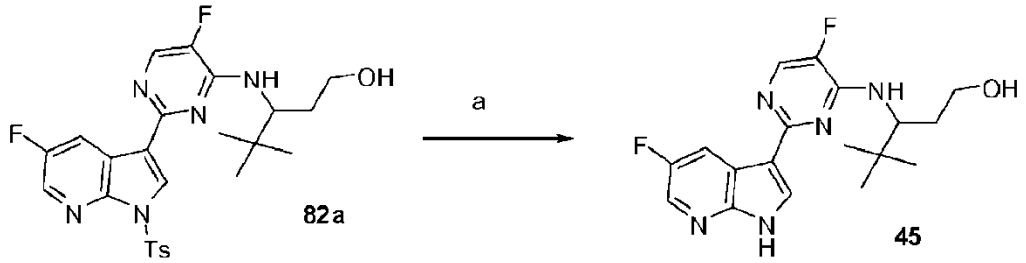
A una solución de 5-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilhept-2-enoato de metilo racémico, **84a**, (0,278 g, 0,476 mmol) ácido acético (2,5 ml) se le añadió bromo (0,099 g, 0,620 mmol) seguido de HBr (0,085 ml de solución 5,6 M en AcOH). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante una noche. La mezcla se diluyó en diclorometano y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para dar el producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,00 minutos (M+H) 590,94.

Formación de (+/-)-5-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)isoxazol-3-ol (62)

A una solución de NaOH (0,015 g) disuelta en agua (0,410 ml) se le añadió hidroxiurea (0,008 g, 0,100 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de 2,3-dibromo-5-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilheptanoato de metilo, **85a**, (0,064 g, 0,110 mmol) en MeOH (0,150 ml). La solución se agitó durante 6 horas antes de la adición de AcOH (0,031 ml). El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado: RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,57 (dd, *J* = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,03 (ddd, *J* = 27,4, 15,4, 12,3 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 3,3 Hz, 11H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,15 minutos (M+H) 416,04.

Preparación del Compuesto de referencia 45

Esquema sintético 13



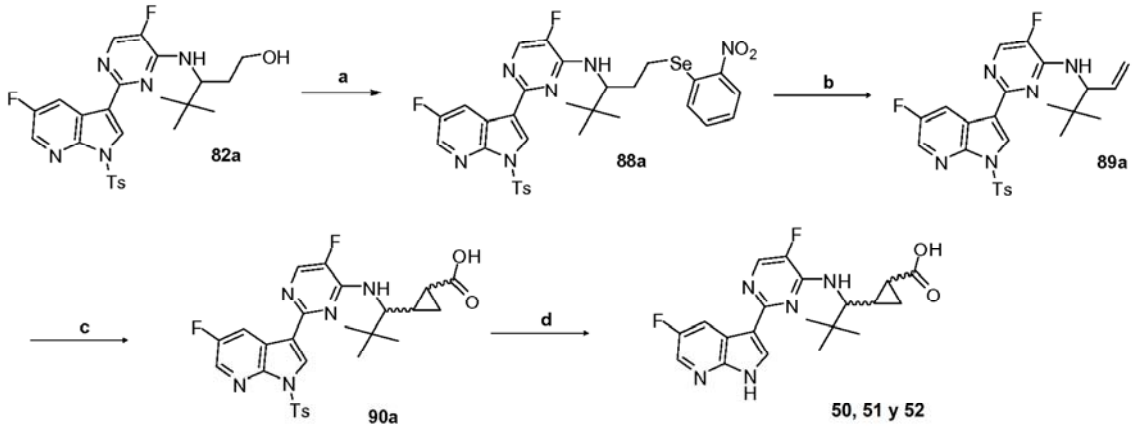
(a) LiOH, dioxano, H_2O, 100 ºC.

Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentan-1-ol (45)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentan-1-ol racémico, **82a**, (0,187 g, 0,363 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió LiOH (0,91 ml de solución 2 M, 1,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se lavó con Hexanos para proporcionar 76 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,42 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,54 (td, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 2,17 - 1,99 (m, 1H), 1,40 (dd, *J* = 14,0, 11,9 Hz, 1H), 0,96 (d, *J* = 18,4 Hz, 9H), 0,90 - 0,73 (m, 1H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M+H) 362.

Preparación de los Compuestos de referencia 50, 51 y 52

Esquema sintético 14



(a) 2-nitrofenilselenocianato, Bu_3P, THF; (b) mCPBA, $CHCl_3$; (c) $Rh_2(OAc)_4$, $N_2CH_2CO_2Et$, CH_2Cl_2; (d) LiOH, dioxano, H_2O.

Formación de (+/-)-*N*-(4,4-dimetil-1-((2-nitrofenil)selanil)pentan-3-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (88a)

A una solución de 3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-4,4-dimetil-pentan-1-ol racémico, **82a**, (1,093 g, 2,120 mmol) y selenocianato de (2-nitrofenilo) (0,722 g, 3,180 mmol) en THF (8 ml) se le añadió tributilfosfano (0,792 ml, 3,180 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por gel de sílice (gradiente de EtOAc del 0 al 100 %/Hexanos) para proporcionar 1,20 g del producto deseado.

Formación de (+/-)-*N*-(4,4-dimetilpent-1-en-3-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (89a)

A una solución fría (0 ºC) de *N*-(4,4-dimetil-1-((2-nitrofenil)selanil)pentan-3-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina racémica, **88a**, (1,01 g, 1,45 mmol) en cloroformo (15 ml) se le añadió mCPBA (0,40 g de 77 %, 1,79 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 %/Hexanos) para proporcionar 623 mg del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M+H) 496,76.

Formación de ácido 2-(1-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilpropil)ciclopropanocarboxílico (50, 51 y 52)

A *N*-(4,4-dimetilpent-1-en-3-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina racémica, **89a**, (0,105 g, 0,211 mmol) y acetato de rodio (II) (0,019 g, 0,042 mmol) en diclorometano (6,2 ml) se les añadió gota a gota una solución de 2-diazoacetato de etilo (0,181 g, 0,166 ml, 1,582 mmol) en 2 ml de diclorometano durante 30 minutos. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (0,019 g, 0,042 mmol) en diclorometano (2 ml) seguido de 2-diazoacetato de etilo (0,181 g, 0,166 ml, 1,582 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante una noche y el disolvente se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc del 0 al 100 %/Hexanos) para proporcionar una mezcla racémica de ésteres diastereoméricos, **90a**. La mezcla de ésteres se disolvió en dioxano (2 ml) y LiOH 2 N (1 ml). Después de calentarse a 100 ºC durante 2 h y enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó pH 6,5 con HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH del 0-20 %/EtOAc) para aislar la mezcla de ácidos diastereoméricos, los cuales se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O - modificador TFA) para proporcionar 3 diastereómeros. Dos de los diastereómeros, **51** y **52**, se aislaron como un solo diastereómero cada uno. El tercer diastereómero, **50**, se aisló como una mezcla de diastereómeros. Los tres diastereómeros mostraron la misma CLEM: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M+H) 402,45.

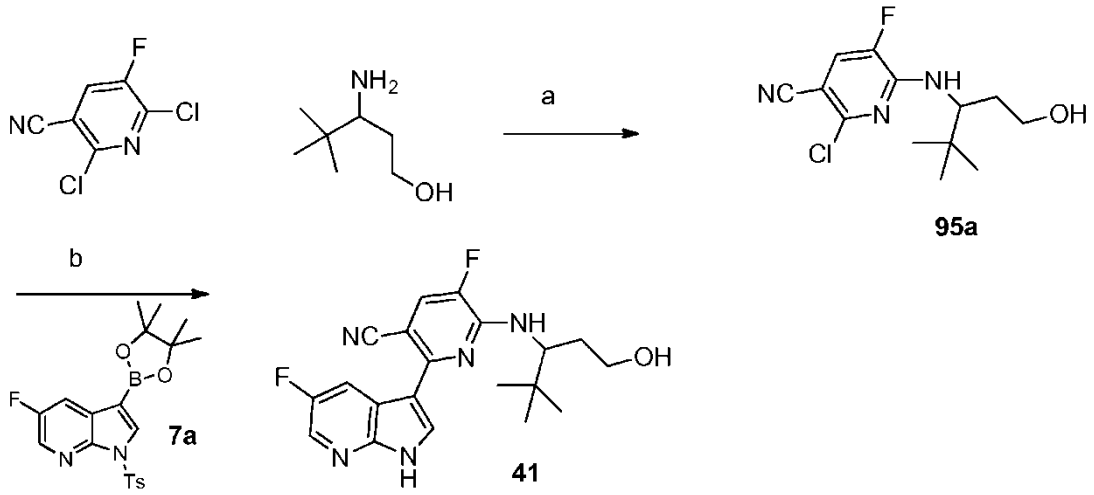
1ª fracción - una mezcla de diastereómeros con 4 picos a 1,8, 1,9, 2,06 y 2,16 minutos -contiene **50**;

2ª fracción- pico único a 2,06 minutos- (**51**)

3ª fracción - pico único a 2,16 minutos- (**52**)

Preparación del Compuesto de referencia 41

Esquema sintético 15



(a) $^{i}Pr_2NEt$, EtOH, 75 ºC; (b) $Pd_2(dba)_3$, XPhos, K_3PO_4, THF, H_2O, 135 ºC, microondas.

Formación de (+/-)-2-cloro-5-fluoro-6-(1-hidroxi-4,4-dimetilpentan-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (95a)

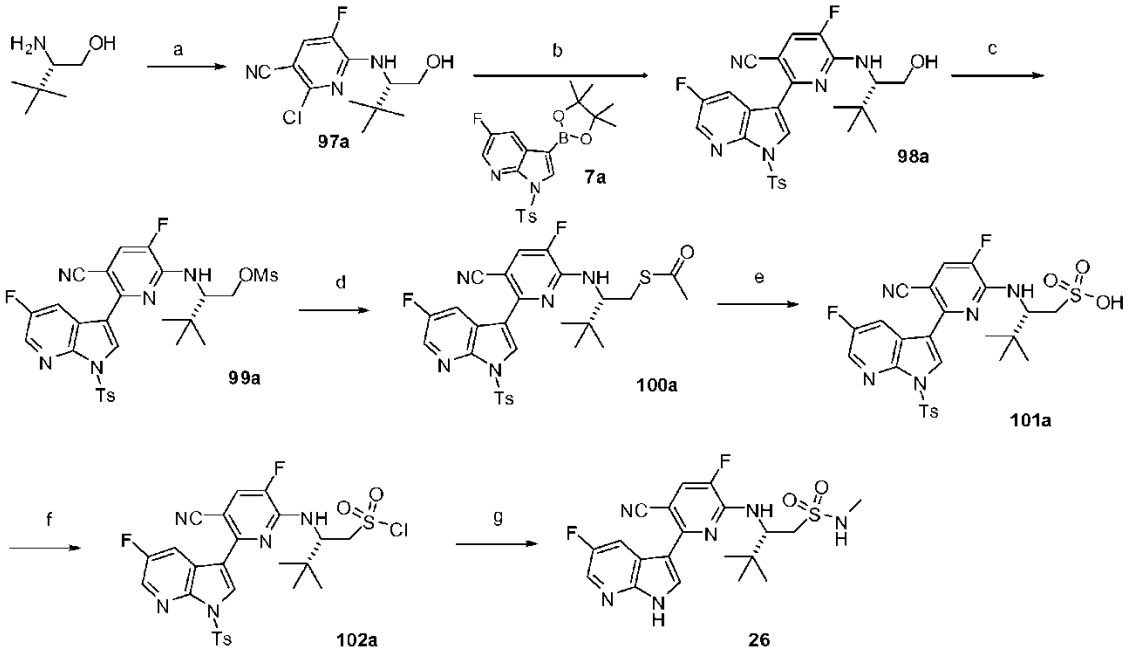
A una solución de 3-amino-4,4-dimetilpentan-1-ol (2,00 g, 8,64 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió 2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbonitrilo racémico (1,65 g, 8,64 mmol) y 5 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. La solución se agitó a 75 ºC durante 12 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno), produciendo 2,2 g de 2-cloro-5-fluoro-6-(1-hidroxi-4,4-dimetilpentan-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo, **95a**: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,02 minutos (M+H) 286,16

Formación de (+/-)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-6-(1-hidroxi-4,4-dimetilpentan-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (41)

A una solución racémica de 2-cloro-5-fluoro-6-(1-hidroxi-4,4-dimetilpentan-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo, **95a**, (0,20 g, 0,70 mmol) y 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,44 g, 1,05 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución de fosfato potásico (0,45 g) en 3 ml de agua. La mezcla resultante se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Después, a la mezcla se le añadieron X-Phos (0,03 g, 0,07 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,02 g, 0,04 mmol). La reacción se calentó a 135 ºC a través de irradiación de microondas durante 15 minutos y después se extrajo en EtOAc (3 x 15 ml) frente a agua. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío hasta un aceite oscuro que se disolvió de nuevo en 20 ml de THF. A la solución se le añadieron 5 ml de LiOH 2 N y la reacción se calentó a 65 ºC durante 12 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 108 mg del producto deseado, **41**, en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,40 (s, H), 8,63 (dd, *J* = 2,8, 10,1 Hz, H), 8,37 - 8,32 (m, H), 7,83 (d, *J* = 11,4 Hz, H), 7,31 (d, *J* = 9,7 Hz, H), 4,56 - 4,50 (m, H), 4,41 (dd, *J* = 4,1,5,2 Hz, H), 3,69 (s, H), 3,57 (s, H), 3,49 (t, *J* = 6,6 Hz, H), 3,48 (s, H), 3,36 - 3,28 (m, H), 2,50 (qn, *J* = 1,8 Hz, H), 1,86 - 1,67 (m, 2 H), 1,21 (dd, *J* = 7,0, 16,1 Hz, H) y 0,94 (s, 9 H) ppm; Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,09 minutos (M+H) 386,39.

Preparación de los Compuestos de referencia 11, 24, 25 26, 27, 28, 29, 30 y 31

Esquema sintético 16



(a) 2-cloro-5,6-difluoropiridin-3-carbonitrilo, $^{i}Pr_2NEt$, THF, MeOH, 95 ºC; (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, K_3PO_4, X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-Me THF, agua, 120 ºC; (c) MsCl. CH_2Cl_2; (d) KOAc, DMF, 80 ºC; (e) H_2O_2 al 30 %, HCOOH; (f) $(COCl)_2$, DMF, CH_2Cl_2. (g) i. Amina, THF; ii. HCl 4 M, CH_3CN, 65 ºC.

(*S*)-2-cloro-5-fluoro-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo (97a).

Una mezcla de 2-cloro-5,6-difluoropiridin-3-carbonitrilo (6,52 g, 34,13 mmol), (2S)-2-amino-3,3-dimetil-butan-1-ol (4,00 g, 34,13 mmol) y trietilamina (9,51 ml, 68,26 mmol) en CH_3CN (50 ml) y THF (50 ml) se calentó a 80 ºC durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar 6,7 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,74 -3,51 (m, 1H), 0,92 (s, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 272,02 (M+H), tiempo de retención 1,02 minutos.

(*S*)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo (98a).

Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (1,84 g, 4,42 mmol), (*S*)-2-cloro-5-fluoro-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo, **97a**, (1,00 g, 3,68 mmol) y K_3PO_4 (2,40 g, 11,22 mmol) en 2-metil-THF (12 ml) y agua (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,14 g, 0,294 mmol) y $Pd_2(dba)_3$(0,07 g, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en un vial de presión durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hexanos) para proporcionar 1,88 g en forma de un sólido espumoso: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) *m/z* 526,49 (M+H), tiempo de retención = 1,83 minutos.

Metanosulfonato de (*S*)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetilbutilo (99a).

A una solución fría (0 ºC) de (*S*)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo, **98a**, (3,77 g, 7,17 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 8,96 mmol) en diclorometano (75 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,69 ml, 8,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,22 g del producto deseado

en forma de un sólido espumoso de color amarillo que se usó sin purificación adicional: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %, C4) *m/z* 604,45 (M+H) tiempo de retención = 2,03 minutos.

Butil etanotiolato de (*S*)-2-(5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2ilamino)-3,3-dimetilo (100a).

Se añadió tioacetato potásico (1,2 g, 10,5 mmol) a una solución de metanosulfonato de (*S*)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetilbutilo, **99a**, (4,22 g, 6,99 mmol) en DMF seca (90 ml). La solución de color pardo se calentó con agitación a 80 ºC durante 1 hora. La solución espesa de color pardo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradientes de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar 6,8 g del producto deseado en forma de un sólido de color pardo pálido: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 14,0, 3,0 Hz, 1H), 3,03 (dt, *J* = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 3H), 10,97 (s, 9H); CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 584,0 (M+H) tiempo de retención = 2,66 minutos.

Ácido (*S*)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (101a).

A una solución fría (0 ºC) de ácido fórmico (22,2 ml, 588,5 mmol) se le añadió H_2O_2 (7,35 ml de solución al 30 %, 71,96 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Una solución de etanotiolato de (*S*)-S-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2ilamino)-3,3-dimetilbutilo, **99a**, (1,5 g, 2,57 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida 1,72 g del ácido sulfónico deseado en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido: CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 586 (M+H) tiempo de retención = 3,95 minutos.

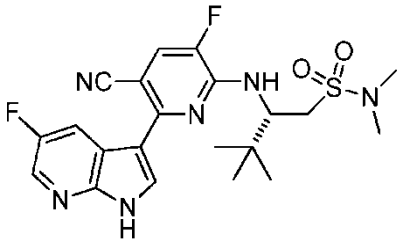
Cloruro de (*S*)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo (102a).

A una solución de ácido (*S*)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico, **101a**, (1,5 g, 2,54 mmol) y DMF (0,5 ml) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (0,68 ml, 7,63 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1,6 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo: CL/EM (ACN al 60-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 608 (M+H) tiempo de retención = 2,40 minutos.

(*S*)-2-(5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2ilamino)-*N*,3,3-trimetilbutano-1-sulfonamida (26)

Se añadió metil amina (0,41 ml de solución 2 M, 0,82 mmol) a una solución de cloruro de (S)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonilo, **102a**, (0,10 g, 0,16 mmol) en THF (1 ml). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La sulfonamida en bruto se disolvió en CH_3CN (3 ml) y se añadió HCl (2 ml de solución 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa cromatografía (CH_3CN al 10-80 %/agua, TFA al 0,5 %, 15 min) para proporcionar 26 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (s, 1H), 8,45 - 8,33 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,04 (dd, *J* = 15,0, 10,5 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 449,22 (M+H) tiempo de retención = 2,97 minutos.

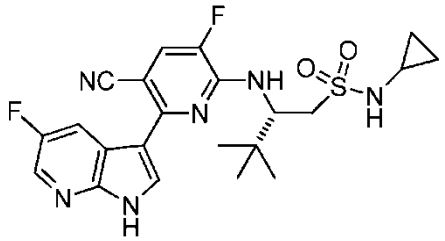
Los siguientes compuestos pueden prepararse de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto **26**:



(*S*)-2-(5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2ilamino)-*N*,*N*,3,3-tetrametilbutano-1-

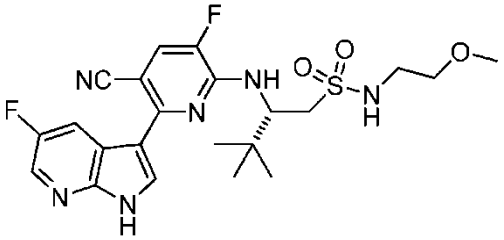
sulfonamida (27)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 0,95 (m, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 463,49 (M+H) tiempo de retención = 3,12 minutos.



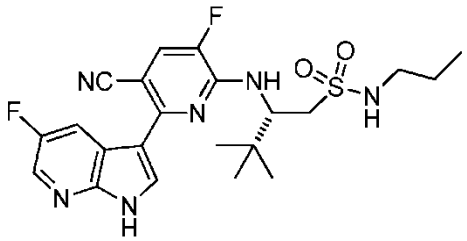
(*S*)-2-(5-Ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2ilamino)-*N*-ciclopropil-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (28)

CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 475,0 (M+H) tiempo de retención = 3,12 minutos.



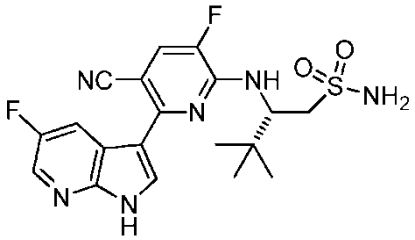
(*S*)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida (29)

RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,32 (m, 5H), 3,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,03 (s,9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 493,50 (M+H) tiempo de retención = 3,05 minutos.



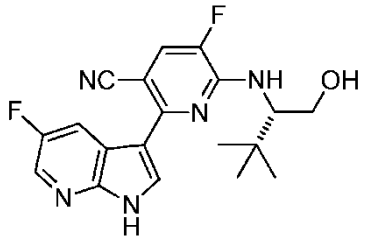
(*S*)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetil-N-propilbutano-1-sulfonamida (31)

CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 477,65 (M+H) tiempo de retención = 3,27 minutos.



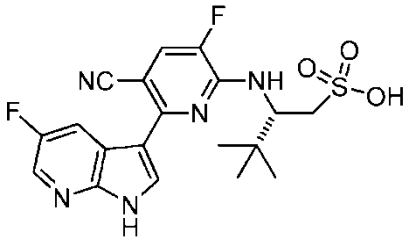
(***S***)**-2-**(**(5-ciano-3-fluoro-6-**(**5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il**)**piridin-2-il**)**amino**)**-3,3-dimetilbutano-1-sulfonamida** (**30**)

CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con FA al 0,9 %) *m/z* 435,46 (M+H) tiempo de retención = 2,80 minutos.



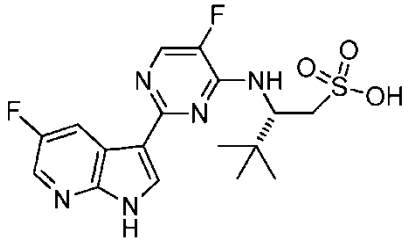
(*S*)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-6-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)nicotinonitrilo (24)

El alcohol, **24**, se sintetizó de una manera similar al compuesto **32** utilizando el mismo procedimiento de desprotección, partiendo con el compuesto **98a**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,27 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 19,5 Hz, 9H).



Ácido (*S*)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (25)

A una solución de ácido (*S*)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)- 3,3-dimetilbutano-1-sulfónico, **101a**, (0,12 g, 0,21 mmol) en CH_3CN (5 ml) se le añadió HCl (2 ml de solución 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 18 horas en un vial de presión y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por HPLC preparativa cromatografía (CH_3CN al 10-80 %/agua, TFA al 0,5 %, 15 min) para dar 42 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 3H), 1,10 (s, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) *m/z* 449,22 (M+H).

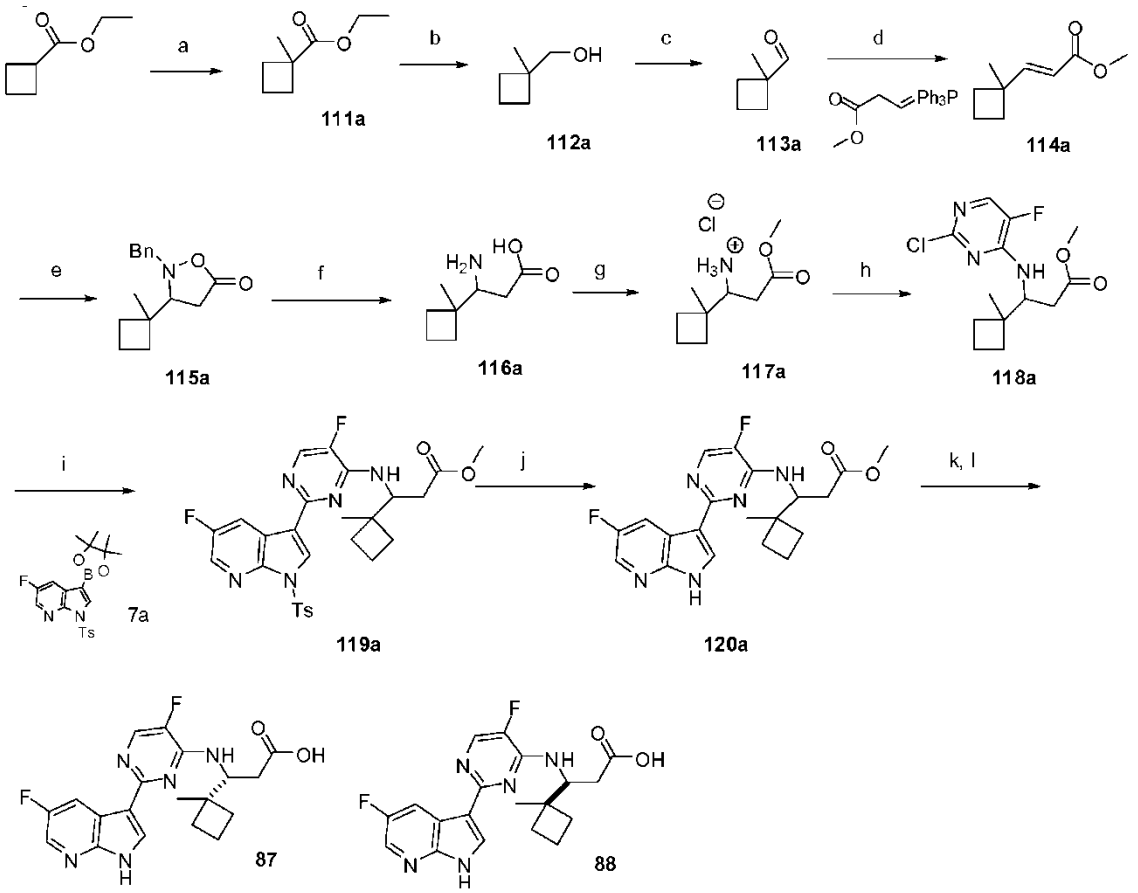


Ácido (*S*)-2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-sulfónico (11)

El ácido sulfónico, **11**, se sintetizó de una manera similar al compuesto **30**, usando el compuesto **57a**: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,10 (d, 9H); CL/EM (ACN al 10-90 %/agua 5 min con TFA al 0,9 %, C18) *m/z* 412,19 (M+H) tiempo de retención = 1,91 minutos.

Preparación de los Compuestos de referencia 62, 87 y 88

Esquema sintético 17



(a) LDA, MeI, THF; (b) $LiAlH_4$, éter; (c) PCC, CH_2Cl_2; (d) 2-(trifenilfosforan-ilideno)acetato, CH_2Cl_2; (e) N-bencilhidroxilamina-HCl, CH_2Cl_2; (f) H_2, Pd/C, MeOH; (g) AcCl, MeOH, reflujo; (h) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, Et_3N, EtOH, THF, 55 ºC; (i) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo-[2,3-*b*]piridina, **7a**, $Pd_2(dba)_3$, XPhos, K_3PO_4, 2-MeTHF, H_2O, 115 ºC; (j) HCl, dioxano, acetonitrilo, 65 ºC; (k) LiOH, THF, H_2O, 50 ºC.

Formación de 1-metilciclobutanocarboxilato de etilo (111a)

Una solución de ciclobutanocarboxilato de etilo (20,0 g, 156,0 mmol) en THF (160 ml) se añadió gota a gota a una solución fría (-78 ºC) de LDA (164 mmol de solución 2 M) en THF (40 ml). La solución se calentó a 0 ºC y después se enfrió de nuevo hasta -40 ºC antes de la adición de yodometano (10,2 ml, 163,8 mmol). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se detuvo con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se añadió éter. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N después se secó sobre $MgSO_4$. El producto se purificó por destilación: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 4,20 - 4,05 (m, 2H), 2,57 - 2,33 (m, 2H), 2,08 -1,94 (m, 1H), 1,94 -1,77 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (tt, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 3H).

Formación de (1-metilciclobutil)metanol (112a)

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (2,1 g, 59,4 mmol) en éter (150 ml) y se enfrió hasta 0 ºC. Una solución de 1-metilciclobutanocarboxilato de etilo, **111a**, (13,0 g, 91,4 mmol) en éter (60 ml) se añadió gota a gota a la suspensión de $LiAlH_4$. La mezcla se agitó 2 horas en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y los volátiles se retiraron con una corriente suave de nitrógeno para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,54 - 3,39 (m, 4H), 1,99 - 1,74 (m, 8H), 1,74 - 1,62 (m, 4H), 1,46 - 1,18 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 1,7 Hz, 6H).

Formación de 1-metilciclobutanocarbaldehído (113a) y 3-(1-metilciclobutil)acrilato de metilo (114a)

Una solución de (1-metilciclobutil)metanol, **112a**, (1,00 g, 9,98 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió a una suspensión de PCC (2,69 g, 12,50 mmol) y Celite (2,70 g) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 horas y se filtró a través de una capa de gel de sílice (eluyendo con diclorometano). Los disolventes se retiraron

con una corriente de nitrógeno hasta un volumen aproximado de 20 ml. Se añadió 2-(trifenil-fosforanilideno)acetato (0,98 g, 10,00 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 7 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se añadió una solución de Hexanos al 10 %/éter. El sólido resultante se retiró por filtración y se desechó. La solución resultante se vertió directamente sobre gel de sílice y eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 15,8, 1,3 Hz, 1H), 4,21 - 4,00 (m, 2H), 2,12 - 1,73 (m, 7H), 1,29 - 1,17 (m, 6H).

Formación (+/-)-2-bencil-3-(1-metilciclobutil)isoxazolidin-5-ona (115a)

Se añadieron *N*-bencilhidroxilamina (ácido clorhídrico) (0,28 g, 1,80 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,00 mmol) a una solución de 3-(1-metilciclobutil)acrilato de metilo, **114a**, (0,26 g, 1,50 mmol) en diclorometano (9,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua. Las capas se separaron con un separador de fase y la capa acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,47 minutos (M+H) 246,10.

Formación de ácido (+/-)-3-amino-3-(1-metilciclobutil)propanoico (116a)

Una solución de 2-bencil-3-(1-metilciclobutil)isoxazolidin-5-ona racémica, **115a**, (0,18 g, 1,28 mmol) en MeOH (2,9 ml) se agitó durante una noche en 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno en presencia de 50 mg de catalizador de hidróxido de paladio. La mezcla se filtró a través de Celite y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 3,42 (dd, *J* = 11,0, 1,9 Hz, 1H), 2,26 (ddd, *J* = 27,8, 16,7, 6,5 Hz, 2H), 1,86 (dddd, *J* = 36,9, 26,3, 11,2, 7,6 Hz, 6H), 1,18 (s, 3H).

Formación de 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de (+/-)-metilo (118a)

Se disolvió ácido 3-amino-3-(1-metilciclobutil)propanoico racémico , **116a**, (2,3 g, 14,4 mmol) en metanol (104 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (5,6 g, 71,9 mmol) (Temp. mantenida <10 ºC). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se lavó abundantemente con tolueno para retirar volátiles. Se usó cloruro de 3-metoxi-1-(1-metilciclobutil)-3-oxopropan-1-aminio racémico en bruto, **117a**, se usó sin purificación adicional.

Se disolvió cloruro de 3-metoxi-1-(1-metilciclobutil)-3-oxopropan-1-aminio, **117a**, (3,3 g, 15,9 mmol) en una mezcla de 59 ml de THF y 6,6 ml de EtOH y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2,9 g, 18,0 mmol) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (5,1 g, 51,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después de lo cual se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 3,23 minutos (M+H) 302,35.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)- 3-(1-metilciclobutil)propanoato de (+/-)-metilo (119a)

Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (3,31 g, 7,95 mmol), 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo racémico, **118a**, (2,00 g, 6,63 mmol) y K_3PO_4 (4,22 g, 20,00 mmol) en 2-MeTHF (253 ml) y agua (56 ml) se purgó con nitrógeno durante 0,75 h. Se añadieron XPhos (0,38 g, 0,80 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,15 g, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se filtró a través de una capa de Celite y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,32 minutos (M+H) 556,44.

Formación de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de (+/-)-metilo (120a)

A una solución racémica de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo, **119a**, (3,3 g, 5,9 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió HCl (26 ml de solución 4 N en dioxano). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla se lavó abundantemente con acetonitrilo después de lo cual se añadieron bicarbonato sódico acuoso y acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN,

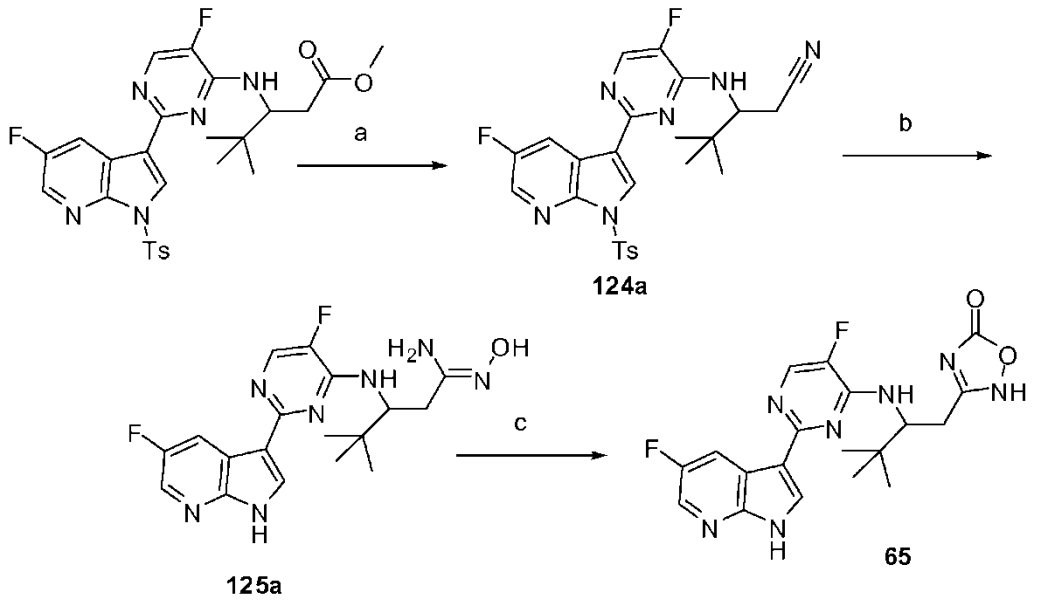
TR = 2,34 minutos (M+H) 403,11.

Formación de ácido 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoico (87 y 88)

A una solución de 3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo (11) (1,75 g, 4,36 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LiOH 1 N acuoso (13,1 ml). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El THF se retiró a presión reducida y después, el residuo se lavó abundantemente dos veces con hexanos. Se añadió éter y las capas se separaron (la capa de éter se desechó). El pH se ajustó a 5,5 con HCl 1 N y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se lavó abundantemente con heptanos y se secó sobre P_2O_5 para dar el producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,17 (d, *J* = 60,2 Hz, 2H), 8,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,39 - 8,05 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,81 (d, *J* = 48,3 Hz, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,21 (s, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,08 minutos (M+H) 388,46. La mezcla racémica se sometió a separación quiral SFC para obtener los enantiómeros individuales, **87** y **88**.

<u>Preparación del Compuesto de referencia 65</u>

Esquema sintético 18



(a) $AlMe_3$, NH_4Cl, tolueno; (b) hidroxilamina, DMSO, 140 ºC; (c) CDI, $^iPr_2NEt$, THF.

Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanonitrilo (124a)

Se suspendió cloruro de amonio (0,12 g, 2,30 mmol) en tolueno (4,5 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota $AlMe_3$ (1,15 ml de una solución 2 M en tolueno, 2,30 mmol). La mezcla se agitó 30 minutos y otros 30 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-4,4-dimetil-pentanoato de metilo racémico (0,25 g, 0,46 mmol) en 4,5 ml de tolueno y la mezcla resultante se agitó 60 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un separador de fase. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EA/Hex): Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,04 minutos (M+H) 511,42.

Formación de (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-*N*'-hidroxi-4,4-dimetilpentanimidamida (125a)

A una solución de 3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-4,4-dimetil-pentanonitrilo racémico, **124a**, (0,059 g, 0,116 mmol) en DMSO (0,500 ml) se añadió hidroxilamina (0,031 g, 0,470 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 140 ºC durante 30 minutos. El residuo se purificó en una columna C18 (acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado: Gradiente CLEM al 10-

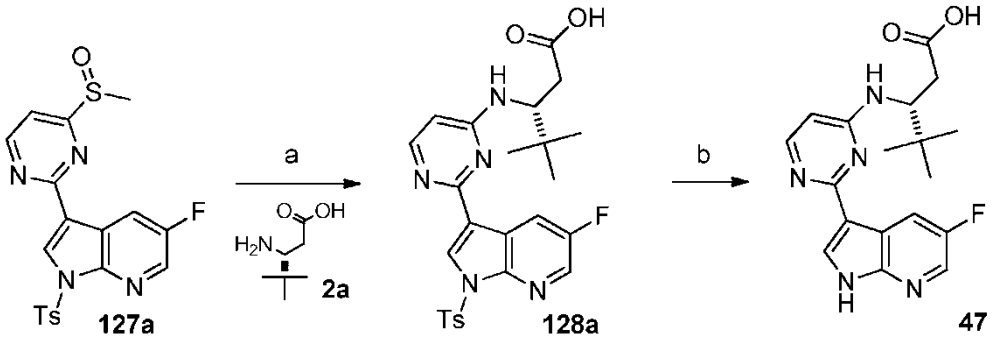
90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,58 minutos (M+H) 390,06.

Formación de (+/-)-3-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)-1,2,4-oxadiazol-5(2*H*)-ona (65)

A una solución de 3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-N'-hidroxi-4,4-dimetil-pentanamidina racémica, **125a**, (0,034 g, 0,087 mmol) y carbonil diimidazol (0,014 g, 0,087 mmol) en THF (1 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,260 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso y diclorometano y las capas se separaron con un separador de fase. El residuo se purificó en una columna C18 (acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar el producto final: RMN ^{1}H (400 MHz, Acetona) δ 11,23 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 14,8 Hz, 3H), 2,94 (dd, *J* = 14,4, 11,9 Hz, 2H), 1,16 (s, 8H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,58 minutos (M+H) 390,06.

Preparación del Compuesto 47

Esquema sintético 19



(a) Na_2CO_3, CH_3CN-THF, 125-150 ºC; (b) HCl 4 M, 1,4-dioxano-CH_3CN, 60 ºC

Ácido (*R*)-3-((2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (128a).

Se preparó el sulfóxido, **127a**, del mismo modo como el sulfóxido, **25a**, (véase el Esquema sintético 4) usando 2,4-dicloropirimidina en lugar de 2-cloro-5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidina.

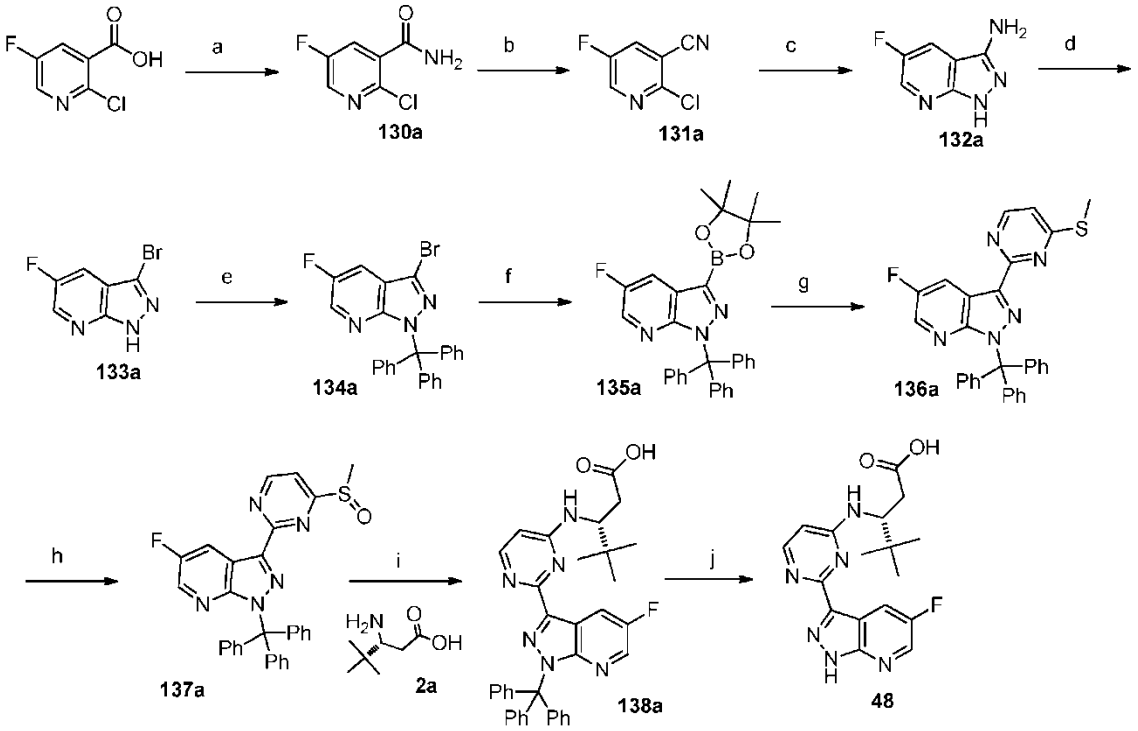
Una mezcla de 5-fluoro-3-(4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, **127a**, (0,052 g, 0,121 mmol) y ácido (3R)-3-amino-4,4-dimetil-pentanoico, **2a**, (0,035 g, 0,242 mmol) junto con Na_2CO_3 (0,051 g, 0,483 mmol) en una mezcla de THF (0,780 ml) y acetonitrilo (0,260 ml) se calentó a 125 ºC durante 30 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se elevó hasta 150 ºC durante un adicional de 2,5 horas. La mezcla se neutralizó con HCl 2 N acuoso y se extrajo con varias porciones de EtOAc. Los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, hexanos al 0-100 %-EtOAc (con MeOH al 10 %)) proporcionó 19 mg del material deseado (rendimiento del 31 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,70 minutos (M+H) 512,00.

Ácido (*R*)-3-((2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (47).

A una solución de ácido (*R*)-3-((2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico, **128a** (0,019 g, 0,037 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se le añadió HCl (0,15 ml de 4 M en dioxano, 0,60 mmol). La solución se calentó a 60 ºC durante 18 horas. Después, se añadió HCl adicional (0,36 ml de 4 M en dioxano) y se continuó calentando durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. La trituración con Et_2O seguido de purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 17,5 mg del producto deseado en forma de una sal TFA: . La RMN indicó una proporción 4 a 1 de atropisómeros: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD, atropisómero principal) δ 8,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 15,9, 1,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 15,9, 11,2 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 0,8 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 2,17 minutos (M+H) 358,02.

Preparación del Compuesto 48

Esquema sintético 20



(a) $(CO)_2Cl_2$, DMF/CH_2Cl_2, NH_4OH; (b) Et_3N, TFAA, CH_2Cl_2 (c) $N_2H_4 \cdot H_2O$, nBuOH, reflujo; (d) $tBuNO_2$, Br_3CH, 60-90 ºC; (e) Ph_3CCl, K_2CO_3, DMF; (f) KOAc, 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, $Pd(dppf)_2Cl_2$, DMF, 100 ºC; (g) 2-cloro-4-metilsulfanil-pirimidina, $Pd_2(dba)_3$, XPhos, K_3PO_4, 2-MeTHF, H_2O, 115 ºC; (h) mCPBA, CH_2Cl_2, 0 ºC; (i) Na_2CO_3, CH_3CN-THF, 125-150 ºC; (c) Et_3SiH, TFA, CH_2Cl_2.

Formación de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxamida (130a)

A la suspensión de ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxílico (37,0 g, 210,8 mmol) en diclorometano (555 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (56,2 g, 442,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente DMF (1,54 g, 21,08 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se retiró diclorometano a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (300 ml) y se enfrió hasta 0 ºC mediante un baño de hielo. Se añadió hidróxido de amonio (28-30 %, 113,0 ml, 1,8 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante otros 15 min. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 29,8 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,53 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, TR = 1,11 minutos, (M+H) 175,02.

Formación de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (131a)

A una suspensión de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carboxamida, **130a**, (29,8 g, 170,4 mmol) en diclorometano (327 ml) se le añadió trietilamina (52,3 ml, 374,9 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0 ºC. Se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (26,1 ml, 187,4 mmol) durante un periodo de 15 min. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 90 min. La mezcla se diluyó en diclorometano (300 ml) y la fase orgánica resultante se lavó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (300 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 40 % al 60 %/hexanos) dando 24,7 g de producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 6,8, 3,0 Hz, 1H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,50 minutos, (M+H) 157,06.

Formación de 5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (132a)

A la mezcla de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-carbonitrilo, **131a**, (29,6 g, 157,1 mmol) en n-butanol (492 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (76,4 ml, 1,6 mol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 h y se enfrió. Se retiró n-butanol a presión reducida y se añadió agua (300 ml) dando como resultado un precipitado de color amarillo. La suspensión se filtró y se lavó con agua dos veces, seguido de un lavado con MTBE. El sólido de color amarillo se secó en un

horno de vacío para dar 18 g del producto deseado: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,08 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,25 minutos (M+H) 152,95.

Formación de 3-bromo-5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (133a)

A una mezcla de 5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina, **132a**, (0,88 g, 5,79 mmol) en bromoformo (8,8 ml) se le añadió nitrito de *terc*-butilo (1,38 ml, 11,57 mmol). Esta mezcla se calentó a 61 ºC durante 1 h y después se calentó a 90 ºC durante una hora adicional. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se retiró bromoformo a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-50 %/hexanos) para proporcionar 970 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 14,22 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,42 minutos (M+H) 216,11.

Formación de 3-bromo-5-fluoro-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-]b]piridina (134a)

Una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, **133a**, (0,97 g, 4,49 mmol) y K_2CO_3 (1,86 g, 13,47 mmol) en DMF (9,7 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió clorodifenilmetilbenceno (1,38 g, 4,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (40 ml) y agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexanos) para proporcionar 1,68 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,45 - 8,38 (m, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,16 (m, 15H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,03 minutos (M+H) 459,46.

Formación de 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (135a)

Una solución de 3-bromo-5-fluoro-1-tritil-pirazolo[3,4-*b*]piridina, **134a** (3,43 g, 7,48 mmol), KOAc (2,20 g, 22,45 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,85 g, 11,23 mmol) en DMF (50 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 40 min. A la mezcla se le añadió $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,610 g, 0,748 mmol) La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. Al filtrado resultante se le añadieron éter y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4,0 g del producto en bruto que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional (nota, el producto se descompone si se intenta la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice).

Formación de 5-fluoro-3-(4-(metiltio)pirimidin-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (136a)

Una solución de 2-cloro-4-metilsulfanil-pirimidina (0,25 g, 1,56 mmol), K_3PO_4 (0,99 g, 4,67 mmol) y 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, **135a**, (0,87 g, 1,71 mmol) en agua (1 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (9 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Después, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,04 g, 0,05 mmol) y la mezcla se desgasificó durante un adicional de 2-3 minutos. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 95 ºC durante una noche. Después de la separación de las capas, la fase orgánica se lavó con agua. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter y MeTHF. El filtrado a través de un cartucho PSA con una mezcla de MeOH/diclorometano dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco: Gradiente CLEM al 60-98 %, ácido fórmico al 0,1 %, 7 min, C4/ACN, Tiempo de retención = 2,68 min (M+Na) 526,1.

Formación de 5-fluoro-3-(4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (137a)

A una mezcla fría (0 ºC) de 5-fluoro-3-(4-(metiltio)pirimidin-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, **135a**, (0,70 g, 1,38 mmol) en diclorometano (10,4 ml) se le añadió mCPBA (0,43 g, 1,93 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaOH 2 N y salmuera. La fase orgánica se secó con salmuera sobre Na_2SO_4, se filtró y se destiló dos veces con CH_3CN para proporcionar 660 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional: Gradiente CLEM al 60-98 %, ácido fórmico al 0,1 %, 7 min, C4/ACN, Tiempo de retención = 2,68 minutos (M+H) 520.

Ácido (*R*)-3-((2-(5-fluoro-1-trtyl-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (138a).

Una suspensión en agitación de 5-fluoro-3-(4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tritil-1*H*-indazol, **137a**, (0,09 g, 0,18 mmol), ácido (3R)-3-amino-4,4-dimetil-pentanoico (0,05 g, 0,36 mmol) y Na_2CO_3 (0,76 g, 0,72 mmol) en acetonitrilo (0,62 ml) y 2-MeTHF (0,31 ml) se calentó a 125 ºC en un reactor de microondas durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se neutralizó con HCl (0,72 ml de solución 2 M, 1,42 mmol) y el producto se extrajo con varias porciones de EtOAc y CH_2Cl_2. La evaporación de las fases orgánicas combinadas proporcionó 109 mg del producto en bruto deseado que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,08

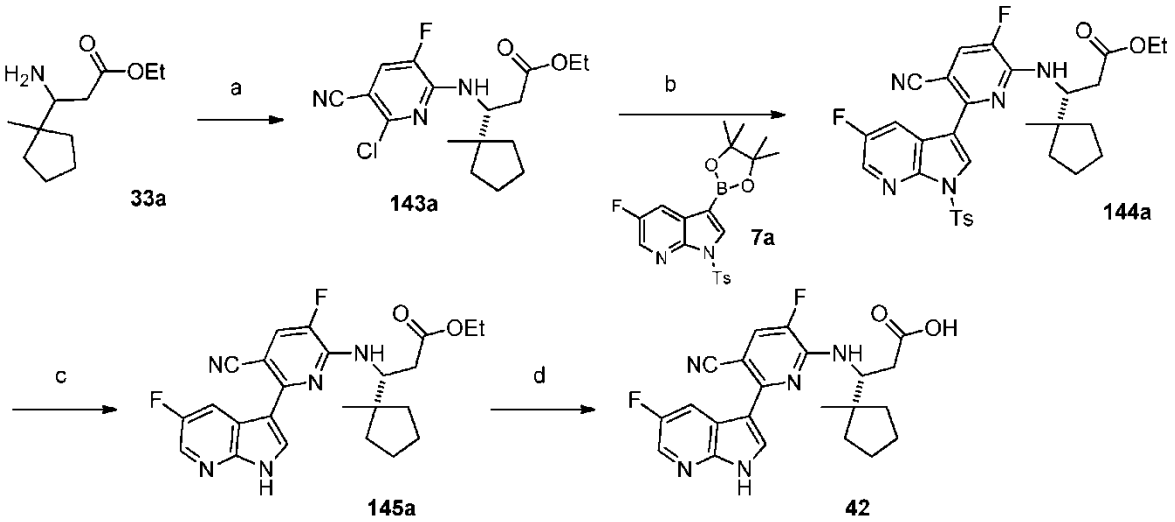
minutos (M+H) 601,05.

Ácido (*R*)-3-((2-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (48)

A una solución de ácido (*R*)-3-((2-(5-fluoro-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico en bruto, **138a**, (0,11 g, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 se le añadió trietilsilano (0,15 ml, 0,94 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (0,15 ml, 1,95 mmol). Después de agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 5 ºC durante una noche (refrigerador). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante un adicional de 5 horas. La solución se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. La trituración con Et_2O seguida por purificación HPLC preparativa proporcionó 15 mg del producto deseado en forma de la sal TFA. La RMN ^{1}H indicó una mezcla 3 a 1 de atropisómeros: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD, isómero principal) δ 8,63 - 8,45 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,95 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,84 (dd, *J* = 15,4, 2,4 Hz, 2H), 2,44 (dd, *J* = 15,9, 10,7 Hz, 2H), 0,98 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,12 minutos (M+H) 359,02.

Preparación del Compuesto de referencia 42

Esquema sintético 21



(a) 2-cloro-5,6-difluoropiridin-3-carbonitrilo, Et_3N, THF, EtOH; (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, X-phos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metil THF, H_2O, 130 ºC; c) NaOMe, THF; d) LiOH, THF, H_2O.

Formación de 3-(6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de (*R*)-etilo (143a)

A una solución de 3-amino-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, **33a**, (0,40 g, 2,01 mmol) y 2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbonitrilo (0,46 g, 2,41 mmol) en THF (20 ml) se le añadió trietilamina (0,67 ml, 4,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 ºC en un tubo de presión durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado resultante se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25 %/Hexanos) para proporcionar 380 mg del producto deseado como una mezcla racémica: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,68 (td, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,07 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,68 (dd, *J* = 14,8, 3,7 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 14,8, 9,3 Hz, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 4H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 1,35 - 1,26 (m, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,81 minutos (M+H) 354,98. La mezcla racémica se sometió a separación quiral SFC para dar los enantiómeros individuales, **143a** y **143b**. En enantiómero (*R*), **143a**, se llevó a la siguiente etapa sintética.

Formación de 3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)- 3-(1-metilciclopentil)propanoato de (*R*)-etilo (144a)

Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,155 g, 0,373 mmol), 3-[(6-cloro-5-ciano-3-fluoro-2-piridil)amino]-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, **143a**, (0,120 g, 0,339 mmol) y K_3PO_4 (0,288 g, 1,357 mmol) en 2-metil THF (10,0 ml) y H_2O (0,24 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. A la mezcla se le añadieron X-phos (0,020 g, 0,041 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,008 g, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC en un tubo de presión durante 45 minutos.

La fase orgánica se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 %/Hexanos) para proporcionar 150 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,44 (dt, *J* = 15,3, 7,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,38 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,89 (td, *J* = 10,1,3,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 2,74 (dd, *J* = 15,1, 3,5 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J* = 15,1, 10,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,61 (ddt, *J* = 32,0, 20,7, 7,7 Hz, 7H), 1,49 - 1,30 (m, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 3H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,22 min (M+H) 608,29.

Formación de 3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de (*R*)-metilo (145a)

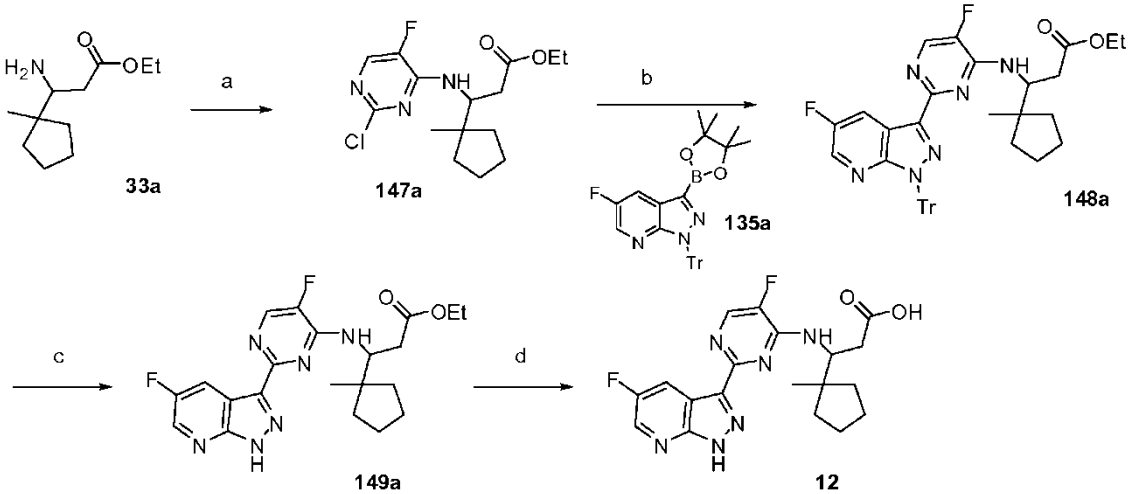
A una solución de 3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, **144a**, (0,150 g, 0,247 mmol) en THF (20 ml) se le añadió metóxido sódico (0,053 ml de solución al 25 % en peso en MeOH, 0,247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 %/Hexanos) para proporcionar 90 mg del producto deseado como una mezcla de ésteres de etilo y metilo. La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,18 (s, 1H), 8,65 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (td, *J* = 9,8, 3,5 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,80 (dt, *J* = 15,8, 7,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 14,9, 9,8 Hz, 1H), 1,80 - 1,57 (m, 7H), 1,43 (ddd, *J* = 24,5, 14,1, 6,0 Hz, 3H), 1,08 (s, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,60 minutos (M+H) 440,26.

Formación de ácido (*R*)-3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoico (42)

A una solución de 3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de metilo racémico, **145a**, (0,090 g, 0,204 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (0,035 g, 0,819 mmol) en H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante una noche. La fase orgánica se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC apropiado se extrajeron con EtOAc y el disolvente se retiró a presión reducida: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (cd, *J* = 15,9, 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (dd, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 1,36 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,21 minutos (M+H) 426,25.

<u>Preparación de los Compuestos 5 y 6 de la invención y el Compuesto de referencia 12</u>

Esquema sintético 22



(a) Et_3N, THF, EtOH; (b) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, **135a**, X-phos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metil THF, H_2O, 135 ºC; (c) Et_3SiH, TFA, CH_2Cl_2; (d) LiOH, THF, H_2O.

Formación de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de (+/-)-etilo (147a)

A una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,184 g, 1,100 mmol) y 3-amino-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, **33a**, (0,199 g, 1,000 mmol) en THF (10 ml) y etanol (1 ml) se le añadió trietilamina (0,307 ml,

2,200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25 %/Hexanos) para proporcionar 180 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,74 - 4,54 (m, 1H), 4,08 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (dd, *J* = 14,8, 3,7 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 14,8, 9,3 Hz, 1H), 1,69 (dd, *J* = 12,8, 8,8 Hz, 4H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 3H), 1,00 (s, 3H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,54 minutos (M+H) 330,17.

Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de (+/-)-etilo (148a)

Una solución de K_3PO_4 (0,464 g, 2,183 mmol), 3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, **147a**, (0,180 g, 0,546 mmol) y 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-pirazolo[3,4-*b*]piridina, **135a**, (303,4 mg, 0,6004 mmol) en 2-metil THF (3,240 ml) y H_2O (0,360 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadieron X-phos (0,031 g, 0,066 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,013 g, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 135 ºC en un tubo de presión durante 1 hora. La fase orgánica se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 %/Hexanos) para proporcionar 240 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 11,0, 5,0 Hz, 15H), 5,38 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,73 (dd, *J* = 14,7, 3,8 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J* = 14,8, 9,4 Hz, 1H), 1,68 (dd, *J* = 12,0, 6,6 Hz, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 4H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,30 (dt, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 4H). Gradiente CLEM al 60-98 %, ácido fórmico, 7 minutos, C18/lata, Tiempo de retención = 3,24 minutos (M+H) 672,85.

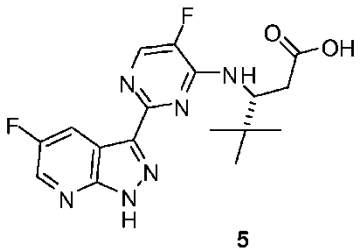
Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo (149a)

A una solución de 3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tritil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]- 3-(1-metilciclopentil)propanoato de etilo racémico, **148a**, (0,240 g, 0,357 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilsilano (0,285 ml, 1,784 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (0,275 ml, 3,567 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,80 (s, 2H), 8,59 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 8,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,09 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,97 - 2,59 (m, 2H), 1,70 (dd, *J* = 27,7, 13,9 Hz, 6H), 1,57 - 1,33 (m, 2H), 1,16 (dd, *J* = 18,1, 11,1 Hz, 6H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,97 minutos (M+H) 431,24.

Formación de ácido (+/-)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoico (12)

A una solución de 3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(1-metilciclopentil}propanoato de etilo racémico, **149a**, (0,110 g, 0,256 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de hidrato de hidróxido de litio hidrato (0,043 g, 1,022 mmol) en H_2O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante una noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la fase acuosa restante se usó directamente en la purificación a través de HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC resultantes se extrajeron con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (cd, *J* = 15,9, 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (dd, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 1,36 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,37 min, (M+H) 403,22.

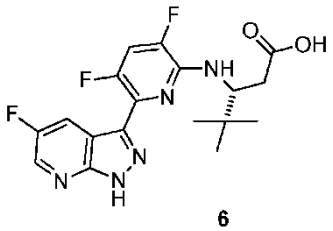
Los siguientes compuestos pueden prepararse de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto **12**:



5

Ácido (*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (5)

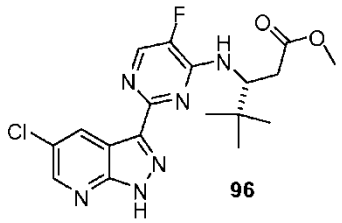
El Compuesto **5** se sintetizó de una manera similar al compuesto **12**, partiendo del compuesto **6a:** RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,19 (d, *J* = 20,0 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,70 min, (M+H) 393,32.



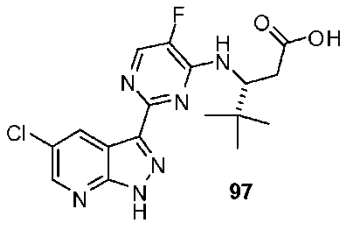
6

Ácido (*R*)-3-((3,5-difluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (6)

El Compuesto **6** se sintetizó de una manera similar al compuesto **12**, utilizando 3-((6-bromo-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-4,4-dimetilpentanoato de (*R*)-etilo como el intermedio para el acoplamiento de Suzuki. Se preparó 3-((6-bromo-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-4,4-dimetil-pentanoato de (*R*)-etilo del mismo modo como el intermedio, **143a**, utilizando 2-bromo-3,5,6-trifluoropiridina como el material de partida en lugar de 2-cloro-5,6-difluoropiridin-3-carbonitrilo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,80 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 13,3, 8,7 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,92 min, (M+H) 394,19.



96



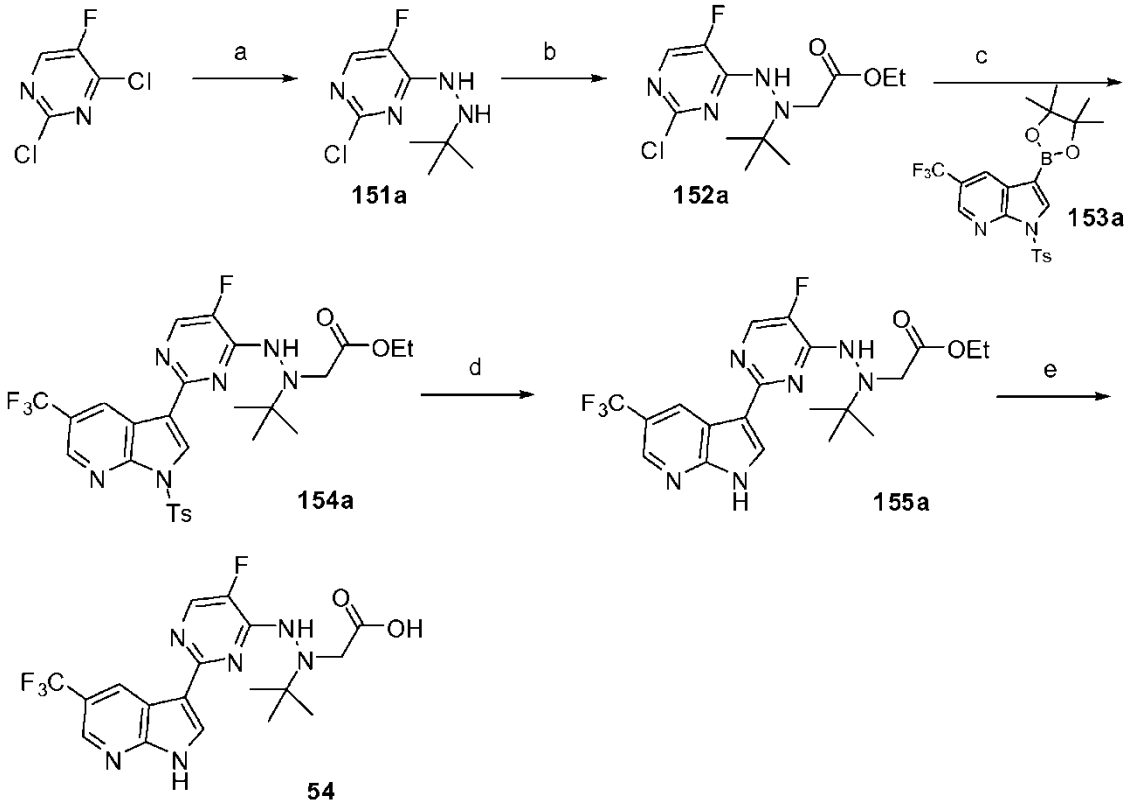
97

Ácido (*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (97) y éster metílico (96)

Los compuestos **96** y **97** se sintetizaron de una manera similar al compuesto **12**, partiendo del compuesto **6a**: RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) para el Compuesto **97**: δ 8,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 16,5, 2,9 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 16,4, 10,7 Hz, 1H), 1,10 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,79 min, (M+H) 407,37.

<u>Preparación de los Compuestos de referencia 54, 56 y 53</u>

Esquema sintético 23



(a) *terc*-butilhidrazina-HCl, Et_3N, THF, EtOH; (b) 2-bromoacetato de etilo, K_2CO_3, CH_3CN; (c) 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, **153a**, X-phos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, THF, H_2O; (d) TBAF/THF; (e) LiOH, H_2O, THF.

Formación de 4-(2-*terc*-butilhidrazinil)-2-cloro-5-fluoropirimidina (151a)

A una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,84 g, 11,00 mmol) y clorhidrato de *terc*-butilhidrazina (1,25 g, 10,00 mmol) en THF (50 ml) y EtOH (5 ml) se le añadió trietilamina (4,18 ml, 30,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar sal HCl de trietilamina y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 1,7 g del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,19 minutos (M+H) 218,81.

Formación de 2-(1-*terc*-butil-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)hidrazinil)etanoato de etilo (152a)

A una suspensión de 4-(2-*terc*-butilhidrazinil)-2-cloro-5-fluoropirimidina, **151a**, (1,50 g, 6,86 mmol) en acetonitrilo (68 ml) se le añadieron 2-bromoacetato de etilo (0,84 ml, 7,55 mmol) y K_2CO_3 (2,28 g, 16,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó en EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 %/Hexanos) para proporcionar 1 g del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,16 (dt, *J* = 7,1, 5,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 3H), 1,20 (s, 9H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,69 minutos (M+H) 305,09.

Formación de 2-(1-*terc*-butil-2-(5-fluoro-2-(1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)etanoato de etilo (154a)

Se preparó el éster de boronato, **153a**, del mismo modo que el éster de boronato, **7a**, (véase el Esquema sintético 4) usando 3-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar de 3-bromo-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

Una solución de 1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)pirrolo[2,3-b]piridina, **153a**, (0,551 g, 1,181 mmol), 2-(1-*terc*-butil-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)hidrazinil)etanoato de etilo, **152a**, (0,300 g, 0,984 mmol) y K_3PO_4 (0,627 g, 2,953 mmol) en 2-metilTHF (26 ml) y H2O (5 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron X-phos (0,056 g, 0,118 mmol) y

$Pd_2(dba)_3$ (0,022 g, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 75 minutos. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se filtró a través de una capa de celite, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 %/Hexanos) para proporcionar 540 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,49 (s, 1H), 8,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 21,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,18 minutos (M+H) 609,37.

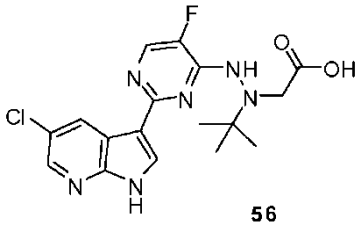
Formación de 2-(1-(*terc*-butil)-2-(5-fluoro-2-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)acetato de etilo (155a)

A una solución de 2-(1-*terc*-butil-2-(5-fluoro-2-(1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)etanoato de etilo, **154a**, (0,54 g, 0,89 mmol) en THF (20 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,78 ml de 1 M, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 70 %/Hexanos) para proporcionar 300 mg del producto deseado. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,59 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 3,8, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,20 - 4,04 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Hz, 9H), 1,19 (dt, *J* = 7,1,3,6 Hz, 3H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,93 min, (M+H) 455,43.

Formación de ácido 2-(1-(*terc*-butil)-2-(5-fluoro-2-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)acético (54)

A una solución de 2-[*terc*-butil-[[5-fluoro-2-[5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]amino]acetato de etilo, **155a**, (0,200 g, 0,440 mmol) en THF (40 ml) se le añadió una solución de hidrato de hidróxido de litio hidrato (0,074 g, 1,760 mmol) en H_2O (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el THF. La fase acuosa restante se diluyó hasta 8 ml y la solución se usó directamente en una HPLC preparativa. El producto precipitó cuando la fracción se concentró en un rotavapor. El sólido se filtró y se secó en un desecador con P_2O_5 para proporcionar 120 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,97 - 3,70 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 1,18 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,92 min, (M+H) 427,40

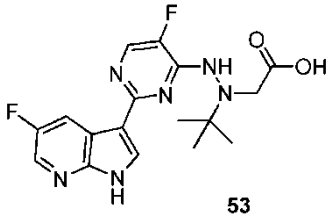
Los siguientes compuestos pueden prepararse de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto **54**:



56

Formación de ácido 2-(1-(*terc*-butil)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)hidrazinil)acético-sal TFA (ácido trifluoro acético) (56)

RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,19 (d, *J* = 20,0 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,70 min, (M+H) 393,32.



53

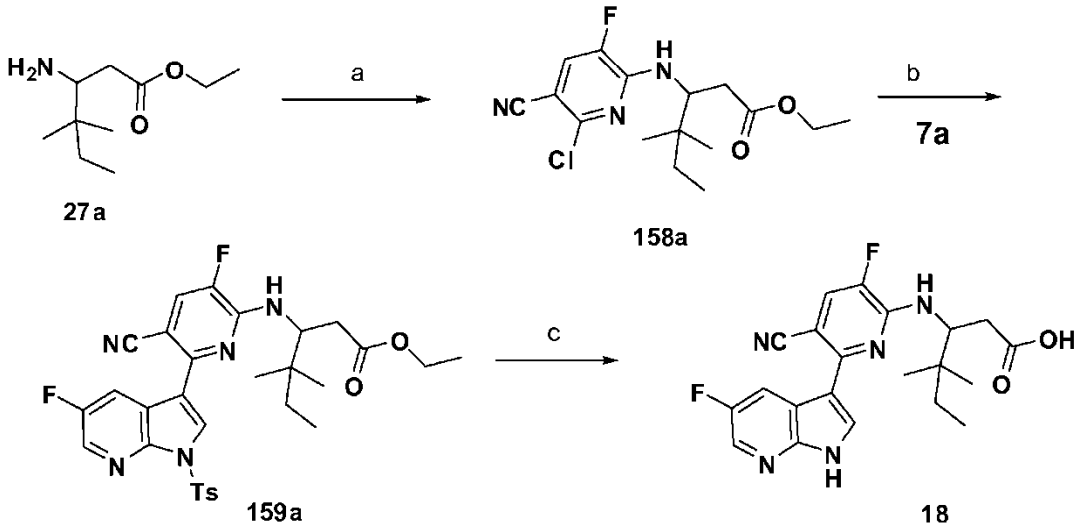
Formación de ácido 2-(1-(*terc*-butil)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)hidrazinil)acético-sal TFA (53)

RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,40 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 3,93

(s, 1H), 3,52 (s, 1H), 1,20 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,50 min, (M+H) 377,42.

Preparación de los Compuestos 7 y 18 de la invención y del Compuesto de referencia 8

Esquema sintético 24



(a) 2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbonitrilo, Et_3N, acetonitrilo; (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, $Pd_2(dba)_3$, X-Phos, K_3PO_4, 2-MeTHF, H_2O, 125 ºC; (c) LiOH, THF, H_2O

Formación de 3-[(6-cloro-5-ciano-3-fluoro-2-piridil)amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo (158a)

Una solución de 3-amino-4,4-dimetil-hexanoato de etilo, **27a**, (0,24 g, 1,28 mmol), 2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbonitrilo (0,29 g, 1,53 mmol) y Et_3N (0,43 ml, 3,07 mmol) en acetonitrilo (4,8 ml) se agitó a 70 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAC al 10-40 %/Hexanos) para proporcionar 205 mg de 3-[(6-cloro-5-ciano-3-fluoro-2-piridil)amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo; Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,75 minutos (M+H) 342,04.

Formación de 3-[[5-ciano-3-fluoro-6-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-piridil]amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo (159a)

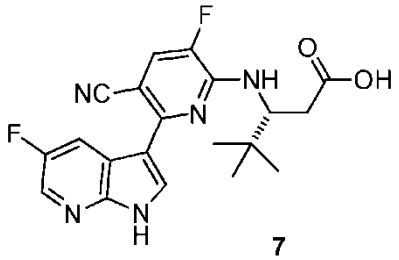
Una solución de 3-[(6-cloro-5-ciano-3-fluoro-2-piridil)amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo, **158a**, (0,21 g, 0,600 mmol), 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,30 g, 0,72 mmol) y K_3PO_4 (0,51 g, 2,40 mmol) en 2-metil THF (20,5 ml) y H_2O (2,7 ml) se desgasificó durante 45 minutos y se trató con X-phos (0,03 g, 0,07 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,01 g, 0,02 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 125 ºC durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase acuosa se retiró y la fase orgánica se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hexanos) para proporcionar 270 mg del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 4,92 (td, *J* = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 2H), 2,75 (dd, *J* = 14,9, 3,5 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 12,6, 8,2 Hz, 1H), 2,40 (s, *J* = 4,7 Hz, 3H), 1,36 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 6H), 0,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,86 minutos (M+H) 596,02.

Formación de ácido 3-[[5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-piridil]amino]-4,4-dimetil-hexanoico (18)

Se disolvió 3-[[5-ciano-3-fluoro-6-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-piridil]amino]-4,4-dimetil-hexanoato de etilo, **159a**, (0,27 g, 0,45 mmol) en THF (7 ml) y se trató con LiOH (4,50 ml de 1 M, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se llevó a pH neutro mediante la adición de HCl 1 N, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se concentró al vacío para proporcionar 77 mg del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12,37 (s, 1H), 12,12 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,83 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,00 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,71 - 2,54 (m,

2H), 1,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,80 (t, *J* = 18,7 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,14 minutos (M+H) 414,31.

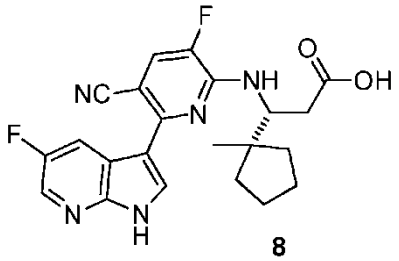
Los siguientes compuestos pueden prepararse de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente para el Compuesto **18**:



7

Formación de ácido (*R*)-3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico (7)

RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (dd, *J* = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 15,2, 2,5 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 15,0, 11,0 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,0 minutos (M+H) 400,39.



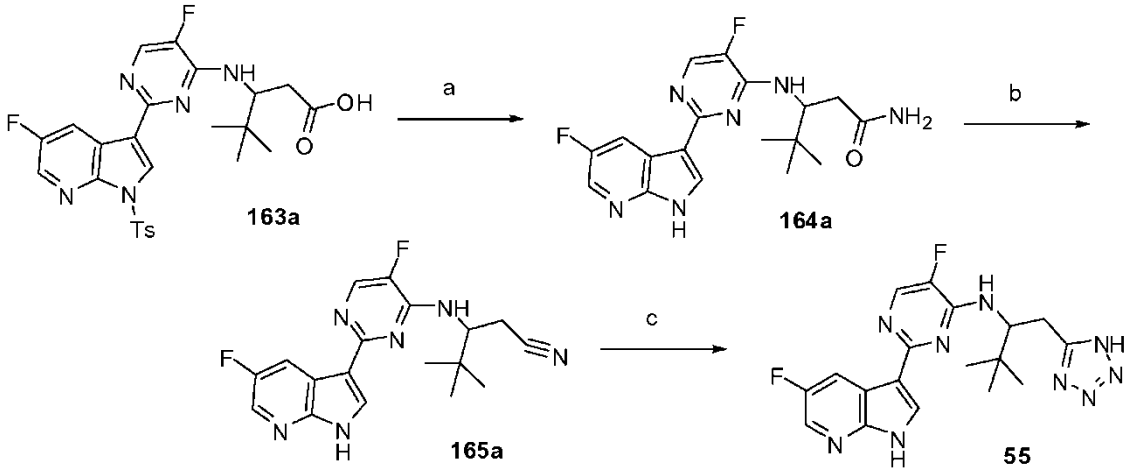
8

Formación de ácido (*R*)-3-(5-ciano-3-fluoro-6-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)-3-(1-metilciclopentil)propanoico (8)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,70 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,34 (dd, *J* = 12,8, 9,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,37 (m, 8H), 1,32 - 1,24 (m, 1H), 1,20 - 1,06 (m, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,27 minutos (M+H) 426,31.

Preparación del Compuesto de referencia 55

Esquema sintético 25



(a) (i) NH_3, HBTU, THF, (ii) LiOH 2 N, MeOH; (b) TFAA, piridina; (c) Bu_3SnN_3, dioxano, 130 ºC;

Formación de (+/-)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanamida (164a)

A una solución de ácido 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico racémico, **163a**, (0,50 g, 0,94 mmol) en 15 ml de THF se le añadió HBTU (0,36 g, 0,95 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos y después se burbujeó gas de amonio a través de durante 5 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 12 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en 20 ml de MeOH y se trató con 3 ml de LiOH 2 N. La reacción se calentó a 60 ºC durante 3 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 250 mg del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,78 minutos (M+H) 375,45.

Formación de (+/-)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanonitrilo (165a)

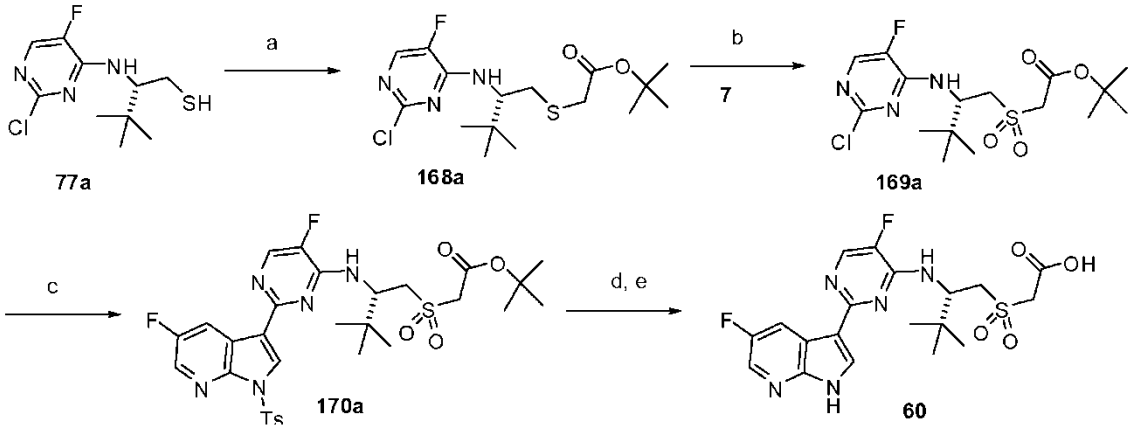
Una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanamida racémica, **164a**, (0,250 g, 0,668 mmol) en piridina se enfrió a 0 ºC y se trató con ácido trifluoroacético anhídrido (0,278 ml, 2,003 mmol). Después de 2 horas a 0 ºC, la reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 150 mg del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,41 minutos (M+H) 357,47.

Formación de (+/-)-*N*-(3,3-dimetil-1-(2*H*-tetrazol-5-il)butan-2-il)-5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (55)

A una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanonitrilo racémico, **165a**, (0,150 g, 0,420 mmol) en 10 ml de dioxano se le añadió azido-tributilestannano (0,221 g, 0,668 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 130 ºC durante 12 horas. Tras el enfriamiento, la reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 48 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (300,0 MHz, d6-DMSO) δ 12,23 (s, H), 8,49 (d, *J* = 9,6 Hz, H), 8,26 - 8,05 (m, H), 4,03 (d, *J* = 7,1 Hz, H), 3,48 - 3,35 (m, H), 3,17 (s, H), 2,50 (s, H), 1,99 (s, H), 1,13 (dt, *J* = 25,1,8,0 Hz, H), 1,01 (s, H), 0,96 (s, H) y 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, H) ppm; Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,94 minutos (M+H) 400,46.

<u>Preparación de los Compuestos de referencia 60 y 61</u>

Esquema sintético 26



(a) *terc*-butilbromoacetato, K_2CO_3, acetona; (b) Oxone, agua, MeOH; (c) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 7, K_3PO_4 X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-Me THF, agua, 120 ºC; (d) NaOMe al 25 %, MeOH; (e) TFA, CH_2Cl_2, 50 ºC.

Formación de 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-butiltio)etanoato de (*S*)-*terc*-butilo (168a)

A una suspensión en agitación de (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutano-1-tiol, **77a**, (1,50 g, 5,69 mmol) y K_2CO_3 (2,36 g, 17,06 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió bromoacetato de *terc*-butilo (1,26 ml, 8,53 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó

con acetona y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hexanos) para proporcionar 1,6 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,81 minutos (M+H) 378,06.

Formación de 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutil-sulfonil)etanoato de (*S*)-*terc*-butilo (169a)

Se añadió oxone (5,37 g, 8,73 mmol) a una solución de 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-butiltio)etanoato de (*S*)-*terc*-butilo, **168a**, (1,10 g, 2,91 mmol) en metanol (50 ml) y agua (20 ml) y la solución se agitó 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para dar un residuo de color blanco que se disolvió en agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 750 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,29 minutos (M+H) 410,19.

Formación de 2-(2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfonil)etanoato de (*S*)-*terc*-butilo (170a)

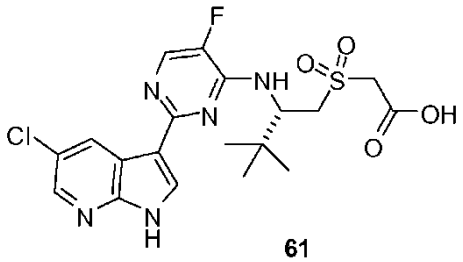
Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,76 g, 1,83 mmol), 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutil-sulfonil)etanoato de (*S*)-*terc*-butilo, **169a**, (0,75 g, 1,83 mmol) y K_3PO_4 (0,93 g, 4,39 mmol) en 2-metil THF (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,06 g, 0,12 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,03 g, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 ºC en un vial de presión durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar 1,0 g del producto deseado en forma de un sólido espumoso: Gradiente CLEM de ACN al 60-98 %/agua, ácido fórmico al 0,9 %, 7 minutos, C4, Tiempo de retención = 2,39 minutos (M+H) 564,34.

Formación de ácido (*S*)-2-(2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfonil)etanoico (60)

A una solución de 2-(2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfonil)etanoato de (*S*)-*terc*-butilo, **170a**, (1,00 g, 1,50 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaOMe (1,30 ml de solución al 25 % en MeOH, 1,45 mmol). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después la mezcla se diluyó con una solución saturada acuosa de NH_4Cl. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 0,50 g del intermedio del éster detosilado en forma de un sólido de color blanco.

El éster (0,50 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (4 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La solución se calentó a 50 ºC durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y la solución se neutralizó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 10 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-15 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 204 mg del producto deseado, **60**, en forma de un sólido de color blanco: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,01 minutos (M+H) 454,21.

Los siguientes compuestos pueden prepararse del mismo modo usando el procedimiento descrito anteriormente:



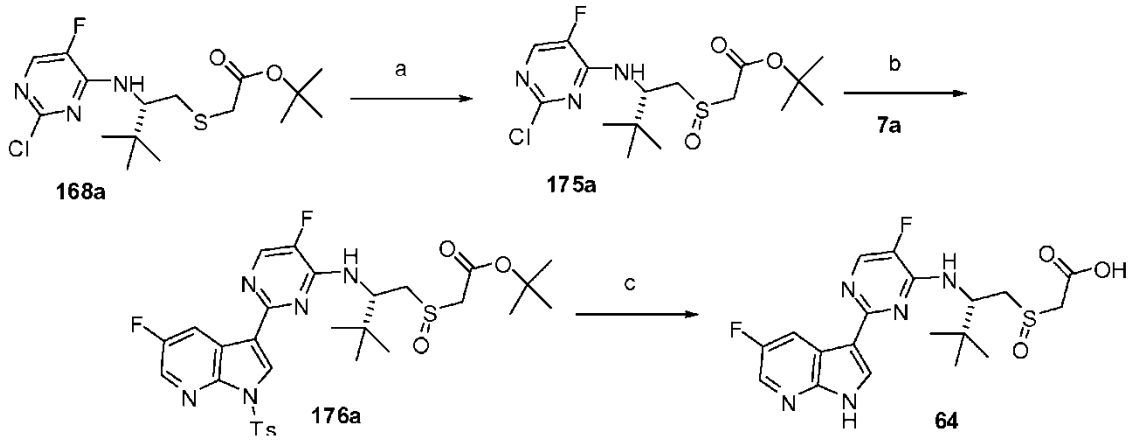
61

Ácido (*S*)-2-(2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfonil)etanoico (61)

RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (s, 1H), 8,29 - 8,14 (m, 2H), 8,08 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 30,0, 14,5 Hz, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 1H), 1,10 (s, 9H); Gradiente CLEM de ACN al 60-98 %/agua, ácido fórmico al 0,9 %, 7 minutos, C4, Tiempo de retención = 2,23 minutos (M+H) 470,14.

Preparación del Compuesto de referencia 64

Esquema sintético 28



(a) Oxone, MeOH; (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, K_3PO_4 X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-Me THF, agua, 120 ºC; (c) NaOMe, MeOH, THF.

Formación de *terc*-butil-((*S*)-2(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoato (175a)

Se añadió oxone (1,04 g, 1,69 mmol) a una solución en agitación de 2-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetil-butiltio)etanoato de (*S*)-*terc*-butilo, **168a**, (0,53 g, 1,41 mmol) en metanol (20 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución se concentró para dar un residuo de color blanco que se disolvió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 25 ml) y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar 540 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,05 minutos (M+H) 394,28.

2-((*S*)-2-(5-Fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoato de *terc*-butilo (176a)

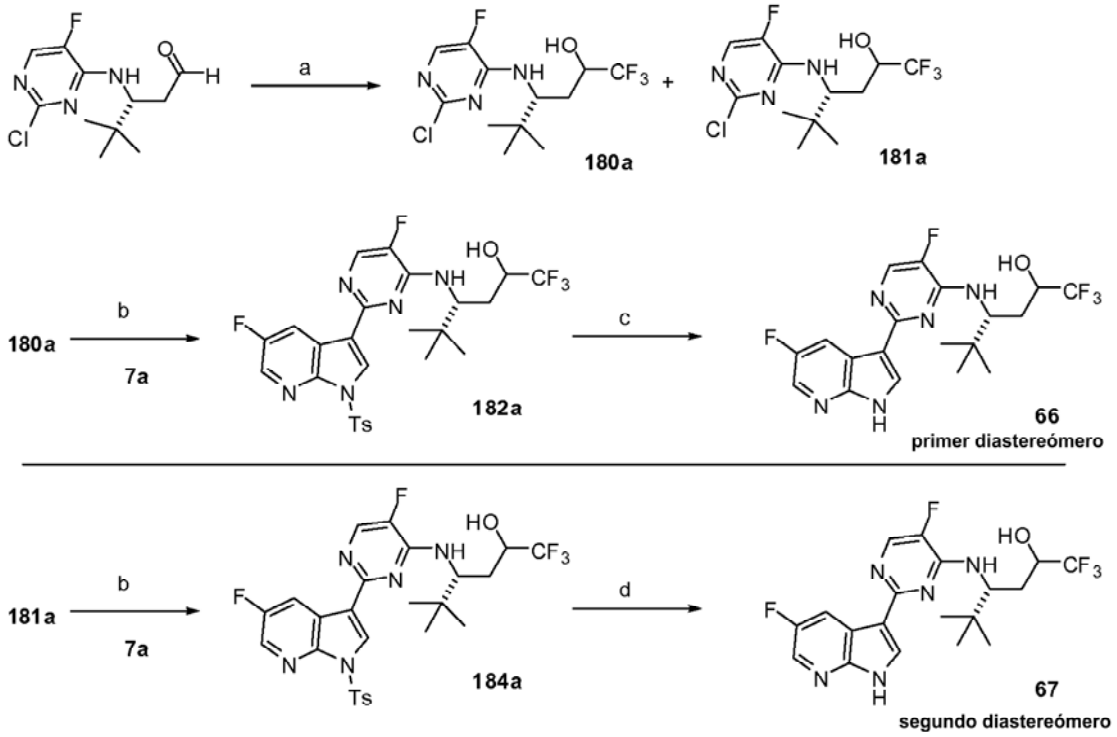
Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,66 g, 1,58 mmol), *terc*-butil((*S*)-2(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoato, **175a**, (0,50 g, 1,27 mmol) y K_3PO_4 (0,65 g, 3,05 mmol) en 2-metil THF (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,04 g, 0,08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$(0,02 g, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 ºC en un vial de presión durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar 450 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,91 minutos (M+H) 648,40.

Ácido 2-((*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoico (64)

A una solución de 2-((*S*)-2-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3,3-dimetilbutilsulfinil)etanoato de *terc*-butilo, **176a**, (0,42 g, 0,64 mmol) en THF(10 ml) se le añadió NaOMe (0,21 ml de solución al 25 % en MeOH, 0,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada acuosa de NH_4Cl y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-15 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 36 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,60 - 8,52 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 5,16 (m, 2H), 4,00 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 13,9, 1H), 1,12 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,93 minutos (M+H) 438,25.

Preparación de los Compuestos de referencia 66, 67, 72 y 73

Esquema sintético 29



(a) i. TMS-CF_3, CsF, THF, ii. TFA, CH_2Cl_2; (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, X-phos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 120 ºC; (c) NaOMe, THF; (d) TBAF, THF.

Formación de (4R)-4-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhexan-2-ol (180a) y (181a)

A una solución de (3R)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-4,4-dimetil-pentanal (0,212 g, 0,817 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (1,96 ml, 0,980 mmol) en THF (20 ml) se le añadió fluoruro de cesio (0,001 g, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en salmuera y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 190 mg del alcohol sililado. Este intermedio se diluyó con diclorometano (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 60 %/Hexanos) para proporcionar 60 mg del diastereómero **180a** y 100 mg del diastereómero **181a**. Cada diastereómero se tomó por separado a través de la secuencia sintética restante.

Diastereómero, **180a**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (dd, *J* = 43,4, 2,6 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 15,8, 5,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 2,05 (ddd, *J* = 13,7, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 1,64 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,05 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,18 minutos (M+H) 330,42.

Diastereómero, **181a:** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 2,19 (ddd, *J* = 28,7, 15,3, 13,4 Hz, 1H), 1,74 - 1,59 (m, 1H), 1,04 (s, 9H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,26 minutos (M+H) 330,42.

Formación de (4*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexan-2-ol (182a)

Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,091 g, 0,218 mmol), **7a**, (4*R*)-4-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-1,1,1-trifluoro-5,5-dimetil-hexan-2-ol, **180a**, (0,060 g, 0,182 mmol) y K_3PO_4 (0,116 g, 0,546 mmol) en 2-metil THF (5 ml) y H_2O (1,5 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron X-phos (0,010 g, 0,022 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,004 g, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC en un tubo de presión durante 2 horas. La fase

acuosa se retiró. La fase orgánica se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 %/Hexanos) para proporcionar 60 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 8,24 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,44 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (dt, *J* = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 1,66 (dd, *J* = 23,0, 9,3 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 9H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,02 min (M+H) 584,41.

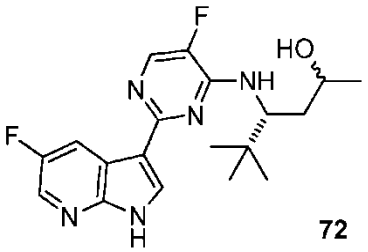
El segundo alcohol diastereomérico, **181a**, también se hizo reaccionar del mismo modo para producir el producto de Suzuki diastereomérico. **184a**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (dt, *J* = 11,5, 5,7 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 10,8 Hz, 9H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,02 minutos (M+H) 584,44.

Formación de (4*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexan-2-ol (66 y 67)

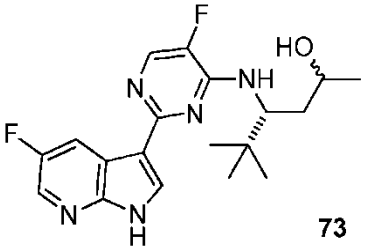
A una solución de (4*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexan-2-ol, **182a**, (0,053 g, 0,091 mmol) se le añadió NaOMe (0,019 g de solución al 25 % en MeOH, 0,091 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 26 mg del producto deseado, **66:** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,40 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,62 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,42 minutos (M+H) 430,44.

El segundo producto diastereomérico, **67**, se hizo mediante la retirada del grupo protector de tosilo en el intermedio, **184a**, usando el siguiente procedimiento:
A una solución de (4*R*)-1,1,1-trifluoro-4-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]-5,5-dimetil-hexan-2-ol, **184a**, (0,060 g, 0,103 mmol) en THF (5 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,411 ml de una solución 1 M, 0,412 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/Hexanos) para proporcionar 30 mg del producto deseado. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,15 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,19 - 5,10 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 2,37 (dt, *J* = 14,9, 3,4 Hz, 1H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,09 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,37 minutos (M+H) 430,47.

Los dos siguientes diastereómeros pueden prepararse de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente:



72



73

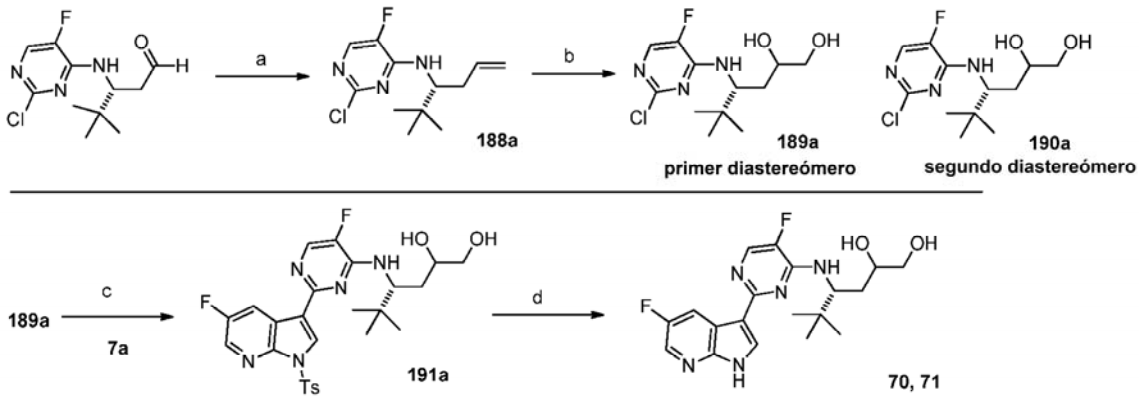
(4*R*)-4-((5-Fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexan-2-ol (72 y 73)

Diastereómero 72: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,99 (s, 1H), 8,60 (dd, *J = 9,4,* 2,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,06 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,97 (ddd, *J* = 14,2, 5,8, 2,9 Hz, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,28 (dd, *J* = 6,5, 5,5 Hz, 4H), 1,04 (d, *J* = 10,1 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,93 minutos (M+H) 376,46.

Diastereómero 73: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,81 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,31-4,14 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 1H), 1,24-1,11 (m, 4H), 0,98 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,01 minutos (M+H) 376,46.

Preparación de los Compuestos de referencia 70 y 71

Esquema sintético 30



(a) Ph_3P-Br, LiHMDS, THF; (b) OsO_4, 4-óxido de 4-metilmorfolina, THF, H_2O; (c) X-phos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metil THF, H_2O; (d) MeONa, THF; (e) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, **7a**, X-phos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metil THF, H_2O, 120 ºC; (f) MeONa, THF

Formación de (*R*)-2-cloro-*N*-(2,2-dimetilhex-5-en-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (188a):

A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (0,983 g, 2,753 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LiHMDS (2,753 ml de una solución 1 M, 2,753 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de (3*R*)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-4,4-dimetil-pentanal (0,550 g, 2,118 mmol) en THF (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción dando como resultado una formación significativa de precipitado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y solución saturada acuosa de NH_4Cl. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos) para proporcionar 180 mg del producto deseado: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 5,05 - 4,91 (m, 2H), 4,82 (t, *J* = 22,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 0,94 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,60 minutos (M+H) 258,38.

Formación de (4*R*)-4-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexano-1,2-diol (189a) y (190a):

A una solución de (*R*)-2-cloro-*N*-(2,2-dimetilhex-5-en-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, **188a**, (0,140 g, 0,543 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (10 ml) se le añadieron tetraóxido de osmio (0,138 g, 0,014 mmol) y 4-metilmorfolin-4-óxido (0,085 ml, 0,815 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar 90 mg del primer diastereómero, **189a** y 65 mg del segundo diastereómero, **190a**.

Diastereómero 189a: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,49 (dd, *J* = 19,2, 8,4 Hz, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,74 (ddd, *J* = 13,2, 10,8, 2,2 Hz, 1H), 1,27 (dd, *J* = 19,3, 7,0 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 10,5 Hz, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,24 minutos (M+H) 292,36.

Diastereómero 190a: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,95 (dt, *J* = 14,7, 4,2 Hz, 1H), 1,56 (ddd, *J* = 14,8, 9,2, 7,4 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,24 minutos (M+H) 292,39.

Formación de (4*R*)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexano-1,2-diol (191a)

Una solución de (4*R*)-4-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-5,5-dimetil-hexano-1,2-diol, 189a, (0,090 g, 0,309 mmol), 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,167 g, 0,401 mmol) y K_3PO_4 (0,196 g, 0,926 mmol) en 2-metil THF (15 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificó en una corriente de

nitrógeno durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron X-phos (0,018 g, 0,037 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,007 g, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC en un tubo de presión durante 2 horas. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 60 %/Hexanos) para proporcionar 140 mg del producto deseado, **191a**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (dt, *J* = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,2, 5,7 Hz, 3H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,99 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 2H), 3,72 - 3,47 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 1H), 1,06 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,53 minutos (M+H) 546,49.

El segundo 1,2-diol diastereomérico, **190a**, también se hizo reaccionar del mismo modo para producir el producto de Suzuki diastereomérico. **193a**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 - 8,49 (m, 2H), 8,32 (dd, *J* = 2,8, 1,1 Hz, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 4,27 (td, *J* = 9,7, 3,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,54 minutos (M+H) 546,49.

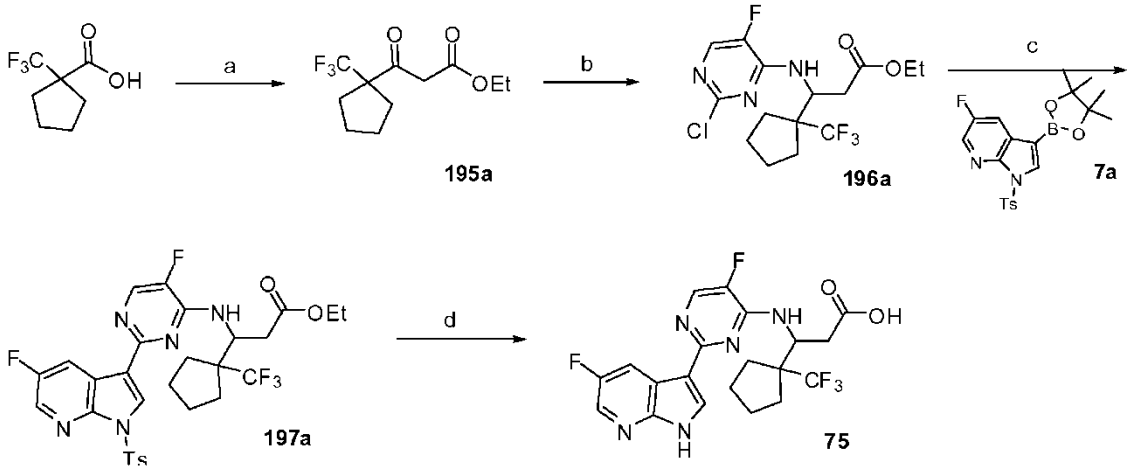
Formación de (4*R*)-4-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5,5-dimetilhexano-1,2-diol (70, 71)

A una solución de (4*R*)-4-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]- 5,5-dimetil-hexano-1,2-diol, **191a**, (0,140 g, 0,257 mmol) en THF (10 ml) se le añadió metóxido sódico (0,055 g de solución al 25 % p/p, 0,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$) seguido por HPLC preparativa para proporcionar 10 mg del producto deseado puro: RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO) δ 8,61 (dd, *J* = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,69 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 0,96 (s, 9H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,76 minutos (M+H) 392,46.

El segundo 1,2-diol diastereomérico, **193a**, también se hizo reaccionar del mismo modo para producir el producto final diastereomérico: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (dd, *J* = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,01 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 2H), 3,48 (dd, *J* = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,75 (dt, *J* = 28,7, 9,4 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H). Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,79 minutos (M+H) 392,46.

Preparación de los Compuestos 76, 79 y 85 de la invención y los Compuestos de referencia 75, 93 y 95

Esquema sintético 31



(a) i. carbonil diimidazol, CH_2Cl_2; ii. etil malonato potásico, $MgCl_2$, DMAP, Et_3N, THF, CH_3CN; (b) i. acetato amónico, EtOH, reflujo; ii. cianoborohidruro sódico, AcOH, EtOAc; iii. 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, $^iPr_2NEt$, EtOH; (c) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, X-phos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metil THF, H_2O, 135 ºC, microondas; (d) LiOH, MeOH, 65 ºC.

Formación de 3-oxo-3-(1-(trifluorometil)ciclopentil)propanoato de etilo (195a).

A una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclopentanocarboxílico (1,30 g, 7,14 mmol) en diclorometano (14 ml) se le

añadió carbonil diimidazol (5,46 g, 33,68 mmol). Después de agitar 5 horas a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío hasta un residuo.

En otro matraz, se mezcló 3-etoxi-3-oxo-propanoato (ion potasio) (2,03 g, 11,90 mmol) con dicloromagnesio (1,13 g, 11,90 mmol) y DMAP (72,65 mg, 0,59 mmol) en THF (23,13 ml) y acetonitrilo (11,57 ml). Después de 3 horas, se añadió la solución en bruto anterior en THF (10 ml), seguido de trietilamina (1,66 ml, 11,90 mmol). La reacción se dejó en agitación a 25 ºC durante 8 horas. El producto en bruto se aisló mediante la extracción en acetato de etilo (2 x 100 ml) frente a HCl 1 N (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 1,0 g del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,58 (s, H), 5,32 (s, H), 4,27 - 4,18 (m, 2 H), 2,33 - 2,14 (m, 2 H), 2,05 - 1,85 (m, 4 H), 1,77 - 1,69 (m, 2 H) y 1,30 (td, *J* = 7,1,3,2 Hz, 3 H) ppm.

Formación de (3-(**2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino**)-**3-**(**1-**(**trifluorometil**)-**ciclopentil**)**propanoato de +/-)-etilo** (**196a**)

Una solución de 3-oxo-3-(1-(trifluorometil)ciclopentil)propanoato de etilo, **195a**, (0,500 g, 1,982 mmol) y acetato amónico (0,458 g, 5,946 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción en bruto se concentró al vacío hasta un residuo y se volvió a disolver en EtOAc (20 ml). La nueva mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadieron ácido acético (0,338 ml, 5,946 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,498 g, 7,928 mmol, 4 equiv.) a la mezcla. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se volvió a disolver en EtOH (20 ml). A la solución se le añadieron 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,496 g, 2,973 mmol) y base de *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) produciendo 84 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,54 minutos (M+H) 384,40.

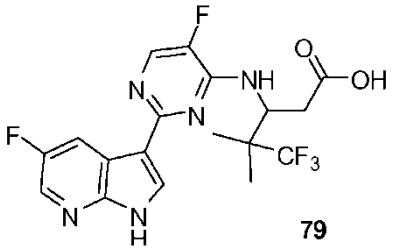
Formación de 3-(**5-fluoro-2-**(**5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il**)**pirimidin-4-ilamino**)**- 3-**(**1-**(**trifluorometil**)**ciclopentil**)**propanoato de (+/-)-etilo** (**197a**)

A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-(trifluorometil)ciclopentil)propanoato de etilo racémico, **196a**, (0,084 g, 0,219 mmol) en THF (10 ml) y agua (1 ml) se le añadieron 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,137 g, 0,328 mmol) y fosfato potásico (0,140 g, 0,657 mmol). La mezcla resultante se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Después a la reacción se le añadieron X-Phos (0,010 g, 0,021 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,010 g, 0,011 mmol). La reacción se irradió durante 15 minutos a 135 ºC en un microondas. La mezcla resultante se concentró al vacío hasta un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/CH_2Cl_2) para proporcionar 80 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 4,22 minutos (M+H) 638,42.

Formación de ácido (**+/-**)-**3-**(**5-fluoro-2-**(**5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il**)**pirimidin-4-ilamino**)-**3-**(**1-**(**trifluorometil**)**ciclopentil**)**propanoico** (**75**)

A una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-(trifluorometil)ciclopentil)propanoato de etilo racémico, **197a**, (0,080 g, 0,120 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidróxido de litio (2 ml de solución 2 N). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente no acuoso se retiró a presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH 4. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar 16 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ^{1}H (300 MHz, d6-DMSO) δ 8,51 (s, H), 8,25 - 7,97 (m, 2 H), 7,58 - 7,42 (m, 2 H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, H), 4,35 (m, H), 2,85 (m, 2 H) y 1,27 - 0,70 (m, 8 H) ppm; Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,55 minutos (M+H) 456,45.

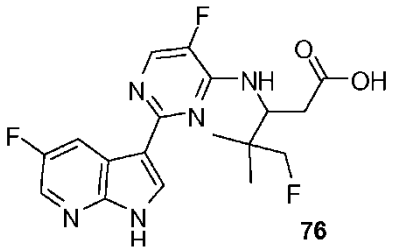
Los siguientes análogos pueden prepararse de un modo similar como el procedimiento descrito anteriormente par el Compuesto **75:**



79

Ácido (+/-)-5,5,5-trifluoro-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4-dimetilpentanoico (**79**)

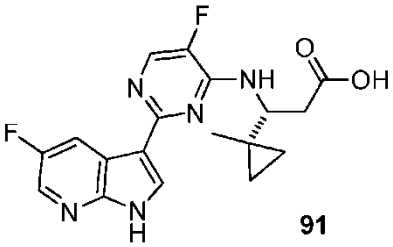
RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,66 (d, *J* = 8,9 Hz, H), 8,29 (s, H), 8,22 - 8,18 (m, 2 H), 4,16 - 4,06 (m, H), 2,97 (s, H), 2,92 (s, H) y 1,27 - 1,21 (m, 6 H) ppm; Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,22 minutos (M+H) 430,41.



76

Ácido (+/-)-5-fluoro-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (76)

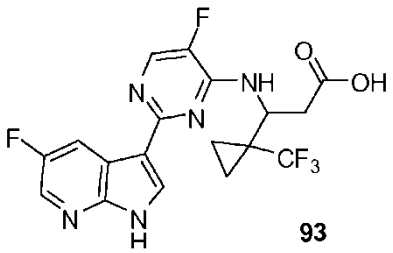
RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,70 (dd, *J* = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 6,1, 4,0 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 47,9 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 3,31 (dt, *J* = 3,3, 1,6 Hz, 3H), 2,83 (dd, *J* = 15,3, 3,3 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 15,3, 10,8 Hz, 1H), 1,07 (s, 6H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M+H) 394.



91

Ácido (*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-metilciclopropil)propanoico (91)

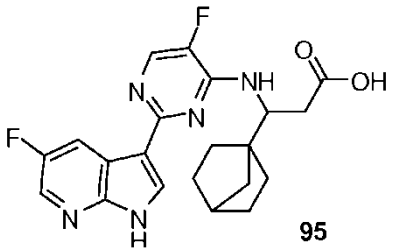
Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M+H) 374.



93

Ácido (+/-)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanoico (93)

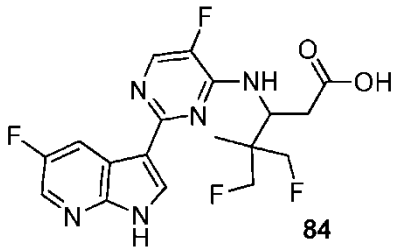
Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,37 minutos (M+H) 428,49.



95

Ácido (+/-)-3-(biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)propanoico (95)

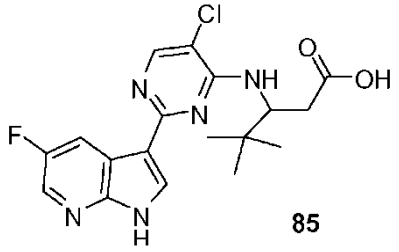
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 10,0, 3,4 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,39 (m, 6H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,12 minutos (M+H) 414,28.



84

Ácido (+/-)-5-fluoro-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4-(fluorometil)-4-metilpentanoico (84)

RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,67 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,72 - 4,23 (m, 4H), 2,86 (dd, *J* = 15,5, 3,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 15,5, 10,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, (M+H) 412.



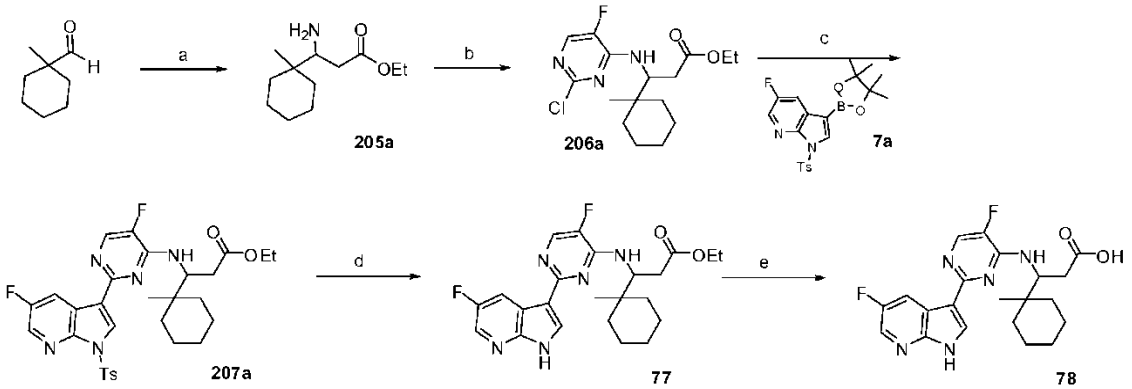
85

Ácido (+/-)-3-((5-cloro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (85)

Se preparó ácido carboxílico, **203**, del mismo modo como el ácido carboxílico, **4**, (véase el Esquema sintético 1) usando 5-cloro-3-(5-cloro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar del sulfóxido, **1**: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,17 (dd, *J* = 9,8, 3,5 Hz, 1H), 2,87 (m, 2H), 1,06 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,1 minutos (M+H) 383,38.

<u>Preparación de los Compuestos de referencia 77, 78, 83, 86 y 94</u>

Esquema sintético 32



(a) NH_4OAc, ácido malónico, EtOH, reflujo; (b) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, $^iPr_2NEt$, THF, MeOH, 95 ºC; (c) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, K_3PO_4 X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-MeTHF, agua, 120 ºC; (d) HCl 4 N, CH_3CN, 65 ºC; (e) LiOH, agua, THF.

Formación de (+/-)-etil-3-amino-3-(1-metilciclohexil)propanoato (205a)

Una solución de 1-metilciclohexanocarbaldehído (2,75 g, 21,79 mmol), ácido malónico (2,27 g, 21,79 mmol) y acetato amónico (3,36 g, 43,58 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. El sólido se filtró y se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite pegajoso que se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml). El sólido precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4,3 gramos de un aceite de color amarillo. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,16 ml, 21,79 mmol) a una solución del material en bruto en etanol absoluto (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un aceite pegajoso. Se añadió agua (10 ml) y la solución se neutralizó con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 25 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,4 gramos del producto deseado: Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,54 minutos (M+H) 214,14.

Formación de 3-(2-cloro-5-fluorropirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de (+/-)-etilo (206a)

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,83 g, 85,33 mmol), etil-3-amino-3-(1-metilciclohexil)propanoato racémico, **205a**, (2,34 g, 11,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,79 g, 27,50 mmol) en THF (40 ml) y metanol (10 ml) se calentó a 95 ºC durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar 620 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,00 (c, 7,2 Hz, 2H), 2,62 (dd, *J* = 14,7, 3,8 Hz, 1H), 1,67(m,1H), 1,17 (m, 10H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (s, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,69 minutos (M+H) 344,39.

Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de (+/-)-etilo (207a)

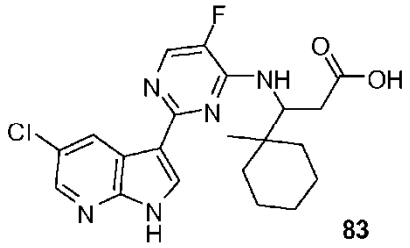
Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,51 g, 1,22 mmol), 3-(2-cloro-5-fluorropirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de etilo racémico, **206a**, (0,35 g, 1,02 mmol) y K_3PO_4 (0,52 g, 2,44 mmol) en 2-metil THF (8 ml) y agua (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,03 g, 0,07 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,02 g, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 115 ºC en un vial de presión durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-35 %/Hexanos) para proporcionar 486 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,89 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,71 (dd, *J* = 14,5, 3,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,60-1,32 (m 10H), 0,95 (t, *J* = 7,4 3H). 0,87 (s, 3H); Gradiente CLEM al 60-98 %, ácido fórmico al 0,1 %, 7 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,81 minutos (M+H) 599,19.

Formación de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de (+/-)-etilo (77)

A una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoato de etilo, **207a**, (0,49 mg, 0,81 mmol) en CH_3CN (3 ml) se le añadió HCl (2,0 ml de solución 4 M en dioxano, 8,1 mmol). La solución se calentó a 70 ºC durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se neutralizó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El precipitado se extrajo con EtOAc (3x10 ml). El disolvente se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hexanos) para proporcionar 230 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,55 (s, 1H), 8,58 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,95 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,67 - 1,15 (m, 10H), 0,94 (m, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,77 minutos (M+H) 444,36.

Ácido 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoico (78)

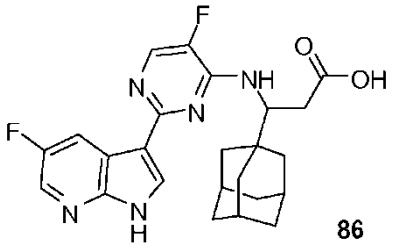
Se añadió LiOH (0,118 mg, 4,927 mmol) a una solución de 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)-propanoato de etilo, **77**, (0,23 g, 0,49 mmol) en agua (5 ml) y THF (5 ml). La solución se agitó a 95 ºC durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se neutralizó con HCl 2 N. El precipitado resultante se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 210 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (dd, *J* = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 1H), 2,53 (dd, *J* = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 1,76 - 1,56 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,29 (m, 4H), 1,02 (s, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,20 minutos (M+H) 416,27.



83

Ácido (+/-)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoico (83)

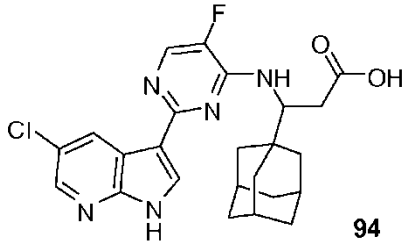
El Compuesto **83** se sintetizó de una manera similar al ácido 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoico, **78**, usando 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar de éster de boronato, **7a**: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,39 - 8,24 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,58 (m, 7H), 1,37 (m, 3H), 1,05 (s, 3H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,37 minutos (M+H) 442,36.



86

Ácido (+/-)-3-(1-Adamantil)-3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]propiónico (86)

El Compuesto **86** se sintetizó de una manera similar al ácido 3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-3-(1-metilciclohexil)propanoico, **78**, usando adamantina-1-carbaldehído como el material de partida: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (dd, *J* = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* = 15,2, 3,1 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 15,2, 10,8 Hz, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,82-1,49 (m, 12H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,40 minutos (M+H) 454,34.



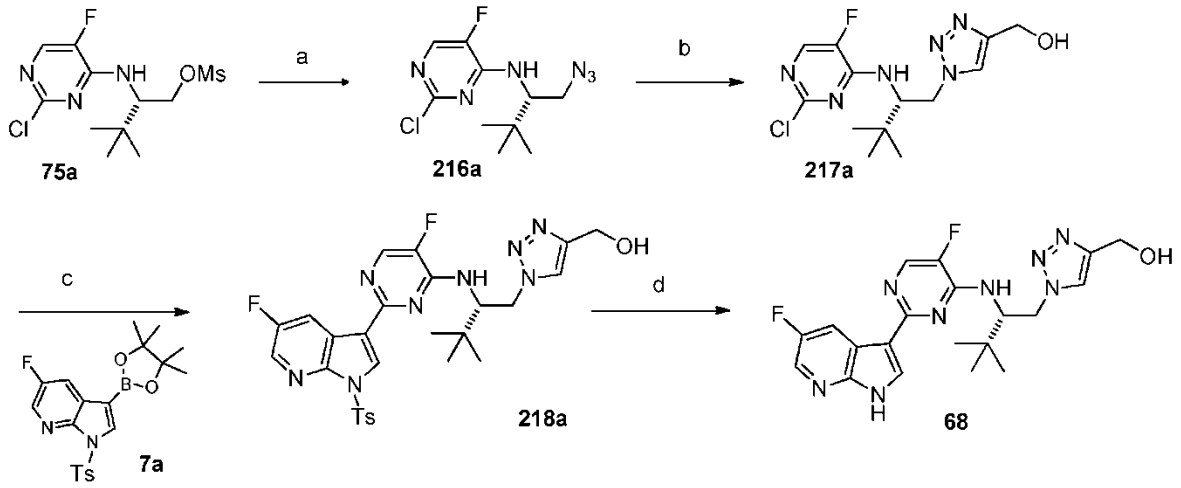
94

Ácido (+/-)-3-(1-adamantil)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]propanoico (94)

El Compuesto **94** se sintetizó de una manera similar al ácido 3-(1-adamantil)-3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]propiónico, **86**, usando 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar de éster de boronato, **7a**: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,40 - 8,24 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 16,0, 2,8 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 15,9, 11,0 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (dd, *J* = 27,9, 11,9 Hz, 12H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,60 minutos (M+H) 470,27.

Preparación del Compuesto de referencia 68

Esquema sintético 33



(a) NaN_3, DMF, 70 ºC; (b) alcohol propargílico, THF, tolueno, 120 ºC; (c) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, K_3PO_4, X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-MeTHF, agua, 120 ºC; (d) HCl 4 N, CH_3CN, 65 ºC.

Formación de (*S*)-*N*-(1-azido-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina (216a)

Una mezcla de metanosulfonato de (*S*)-2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutilo, **75a**, (2,37 g, 7,26 mmol) y azida sódica (1,89 g, 29,07 mmol) en DMF (50 ml) se calentó a 70 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 25 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-20 %/Hexanos) para proporcionar 1,2 g del producto deseado en forma de un sólido cristalino de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, *J* = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,32-4,09 (m, 1H), 3,60 (dd, *J* = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 0,96 (m, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 3,28 minutos (M+H) 273,14.

Formación de (*S*)-(1-(2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (217a)

Una mezcla de prop-2-in-1-ol (0,22 g, 3,85 mmol) y (*S*)-*N*-(1-azido-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina, **216a**, (0,21 g, 0,77 mmol) en THF (4 ml) y tolueno (4 ml) se calentó en un vial de presión a 120 ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto que contenía dos regioisómeros se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-5 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 100 mg del regioisómero deseado, **217a**, asó como 70 mg del regioisómero menor (5-hidroximetil triazol).

Regioisómero 4-hidroximetil triazol **217a**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,31 - 5,16 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 1,07 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,26 minutos (M+H) 329,31.

Formación de (*S*)-(1-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-h]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (218a)

Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, **7a**, (0,158 g, 0,380 mmol), (*S*)-(1-(2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol, **217a**, (0,100 g, 0,304 mmol) y K_3PO_4 (0,520 g, 2,440 mmol) en 2-metil THF (8 ml) y agua (2 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron X-Phos (0,008 g, 0,018 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,006 g, 0,006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 ºC en un vial de presión durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hexanos) para proporcionar 120 mg del producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s,1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,78 -4,69 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 13,9, 11,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); Gradiente CLEM al 60-98 %, ácido fórmico al 0,1 %, 7 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,29 minutos (M+H) 583,33

Formación de (*S*)-(1-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (68)

A una solución de (*S*)-(1-(2-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilbutil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol, **218a**, (0,11 g, 0,19 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaOMe (0,17 ml de solución al 25 % en MeOH, 0,75 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se diluyó en solución saturada acuosa de NH_4Cl (5 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Me-OH al 0-10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 41 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) 88,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,2 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 1,90 minutos (M+H) 429,26.

Ejemplo 2: Ensayo antivírico de la gripe

Se llevaron a cabo ensayos antivíricos usando dos métodos basados en células:
Se desarrolló una modificación en placa de microtitulación de 384 pocillos del método de ensayo de efecto citopático (CPE) convencional, similar al de Noah, et al. (Antiviral Res. 73:50-60, 2006). Brevemente, se incubaron células MDCK con los compuestos de ensayo y virus de la gripe A (A/PR/8/34) a una baja multiplicidad de infección (MOI aproximada = 0,005) durante 72 horas a 37 °C y se midió la viabilidad celular usando detección de ATP (CellTiter Glo, Promega Inc.). Los pocillos de control que contienen células y virus muestran muerte celular, mientras que los pocillos que contienen células, virus y compuestos antivíricos activos muestran supervivencia celular (protección celular). Se evaluaron diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo, por cuadruplicado, por ejemplo, a lo largo de un intervalo de aproximadamente 20 µM a 1 nM. Se prepararon curvas de respuesta a la dosis usando métodos de ajuste de curva de 4 parámetros convencionales y la concentración de compuesto de ensayo que da como resultado una protección celular del 50 % o el equivalente de supervivencia celular a un 50 % de las células no infectadas, se informó como la CI_{50}.

Se desarrolló un segundo ensayo antivírico basado en células que depende de la multiplicación de moléculas de ARN específicas del virus en las células infectadas, midiéndose los niveles de ARN directamente usando el método de hibridación con ADN de cadena ramificada (ADNb) (Wagaman et al, J. Virol Meth, 105:105-114, 2002). En este ensayo, se infecta inicialmente a las células en los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos, se deja que el virus se replique en las células infectadas y se disperse a rondas de células adicionales, después, se lisan las células y se mide el contenido de ARN vírico. Este ensayo se detiene antes que el ensayo de CPE, normalmente tras 18-36 horas, mientras que todas las células diana siguen viables. El ARN vírico se cuantifica mediante hibridación de los lisados de los pocillos a sondas oligonucleotídicas específicas fijadas a los pocillos de una placa de ensayo, y después amplificación de la señal mediante hibridación con sondas adicionales ligadas a una enzima indicadora, de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.). El ARN vírico de hebra negativa se mide usando sondas diseñadas para el gen de hemaglutininación de tipo A consenso. Los pocillos de control, que contienen células y virus, se usaron para definir el nivel de replicación vírica del 100 % y se analizaron las curvas de respuesta a la dosis para los compuestos de ensayo antivíricos usando métodos de ajuste de curvas de 4 parámetros. La concentración del compuesto de ensayo que da como resultado niveles de ARN vírico iguales a los del 50 % de los pocillos de control se comunicó como la CE_{50}.

Métodos de cultivo de virus y celular: Se mantuvieron células de riñón canino Madin-Darby (CCL-34, colección americana de cultivos tipo) en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con **L**-glutamina 2 mM, 1.000 U/ml de penicilina, 1.000 ug/ml de estreptomicina, HEPES 10 mM y medio de suero fetal bovino al 10 %. Para el ensayo de CPE, el día antes del ensayo, se suspendieron las células mediante tripsinización y se distribuyeron 10.000 células por pocillo en los pocillos de una placa de 384 pocillos en 50 µl. El día del ensayo, se lavaron las células adherentes con tres cambios de DMEM que contenía 1ug/ml de tripsina tratada con TPCK, sin suero bovino fetal. Los ensayos se iniciaron con la adición de 30 $TCID_{50}$ de virus y compuesto de ensayo, en medio que contenía 1 µg/ml de tripsina tratada con TPCK, en un volumen final de 50 µl. Las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO_2 al 5 %. Como alternativa, las células se cultivaron en DMEM + suero fetal bovino como en el caso anterior, pero en el día del ensayo, se tripsinizaron, se lavaron 2 veces y se suspendieron en medio para células MDCK EX-Cell sin suero (SAFC Biosciences, Lenexa, KS) y se sembraron en pocillos a razón de 20.000 células por pocillo. Después, se usaron estos pocillos para el ensayo después de 5 horas de incubación, si necesidad de lavado.

El virus de la gripe, cepa A/PR/8/34 (adaptada a cultivo tisular) se obtuvo de la ATCC (VR-1469). Se prepararon soluciones madre de virus de pases bajos en células MDCK usando métodos convencionales (Manual de la OMS acerca del Diagnóstico y la Vigilancia de la Gripe en Animales, 2002) y se llevaron a cabo las mediciones de la $TCID_{50}$ evaluando diluciones seriadas en células MDCK en el formato de ensayo de CPE de 384 pocillos, como se describió anteriormente y calculando los resultados usando el método de Karber.

Los valores medios de CI_{50} (media total) para ciertos compuestos específicos se resumen en la tabla 1:

A: CI_{50} (media total) < 0,3 μM;
B 0,3 μM ≤ CI_{50} (media total) ≤ 3,3 μM
C CI_{50} (media total) > 3,3 μM.

Los valores medios de CE_{50} (media total) para ciertos compuestos también se resumen en la tabla 1:

A: CE_{50} (media total) < 0,3 μM;
B 0,3 μM ≤ CE_{50} (media total) ≤ 3,3 μM
C CE_{50} (media total) > 3,3 μM.

Los valores medios de CE_{99} (media total) para ciertos compuestos también se resumen en la tabla 1:

A: CE_{99} (media total) < 0,3 μM;
B 0,3 μM ≤ CE_{99} (media total) ≤ 3,3 μM
C CE_{99} (media total) > 3,3 μM.

Algunos datos ilustrativos son como se expone a continuación: Compuesto 1: CI_{50}=0,006 μM, CE_{50}=0,009 μM, CE_{99}=0,00 94 μM; Compuesto 2: CI_{50}=0,004 μM, CE_{50}=0,009 μM, CE_{99}=0,00 63 μM; Compuesto 6: CI_{50}=0,004 μM, CE_{50}=0,015 μM, CE_{99}=0,082 μM; Compuesto 69: CI_{50}=2,31 μM, CE_{50}=0,8 μM, CE_{99}=8,4 μM; Compuesto 76: CI_{50}=0,42 3 μM, CE_{50}=0,25 μM, CE_{99}=1,4 μM.

A efectos comparativos, también se ensayaron algunos compuestos divulgados en el documento WO2005/095400 contra el virus de la gripe usando los ensayos de ADNb y de protección de células MDCK descritos anteriormente y se resumen los valores medios de CI_{50}, CE_{50} y CE_{99} en la tabla 2.

Tabla 1: CI_{50}, CE_{50}, Datos RMN y CLEM de los compuestos de la invención y compuestos de referencia.

Compuesto n.º	**MDCK CI50 (uM)**	**bDNA CE50 (uM)**	**bDNA CE99 (uM)**	**RMN**	**M+1**	**CLEM TR**
1	A	A	A	12,25 (s, 1H): 12,0 (s a, 1H): 8,8 (s, 1H): 8,3 (s, 1H): 8,25 (s, 1H); 8,1 (s, 1H): 7,45 (d, 1H); 4,75 (t, 1H); 2,5 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).	392,21	2,07
2 (referencia)	A	A	A	12,25 (s, 1H): 12,0 (s a, 1H): 8,6 (d, 1H): 8,3 (s, 1H): 8,2 (s, 1H); 8,15 (s, 1H): 7,45 (d, 1H); 4,8 (t, 1H); 2,5 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).	376,21	1,92
3	B	B	C		392,21	2,06
4	C	C	C		376,21	1,93
5	A	A	A	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 5,08 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 16,3, 2,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 16,3, 10,6 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H).	377,24	2,17
6	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) d 8,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,06 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 13,3, 8,7 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).	394,19	2,92
7	A	A	A	RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 8,86 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 1H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 15,4, 3,0 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 15,4, 11,0 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).	400,27	2,99
8 (diastereómero para el Compuesto **15**) (referencia)	A	A	A		401,94	2,1
9	A	A	A		390,23	2,04
10 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,39 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,08(s 9H).	428	2,02

(continuación)

Compuesto n.º	MDCK CI50 (uM)	bDNA CE50 (uM)	bDNA CE99 (uM)	RMN	M+1	CLEM TR
11 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,16 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 3H), 1,10 (d, J = 19,9 Hz, 10H).	412,13	1,91
12 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (cd, J = 15,9, 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (dd, J = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 1,36 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H).	403,22	2,37
13 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,78 (cd, J = 15,9, 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (dd, J = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 1,36 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H).	426,25	3,21
14 (referencia)	A	A	A		402,32	2,13
15 (diastereómero del Compuesto 8) (referencia)	B	B	C		402,38	2,12
16	A	A	A		390,35	2,03
17	B	B	C		389,97	2,03
18	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,37 (s, 1H), 12,12 (s, 1H), 8,75 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,83 (d, J = 11,4Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,5Hz, 1H), 5,00 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,80 (t, J = 18,7 Hz, 9H).	414,31	3,14
19 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,75 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,67 (s a, 1H), 4,93 - 4,78 (m, 2H), 3,08 (m, 1H) 2,76 (s, 3H), 0,99 (m, 9H).	425,3	1,98
20 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,07 (m, 3H), 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,38 - 2,07 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,00 (d, J = 20,2 Hz, 9H).	390,06	2,14
21 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 8,03 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 1H), 0,68 - 0,48 (m, 4H).	451,14	2,2
22 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (d, J = 9,3,1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (m, , 2H), 5,28 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,55 (dt, J = 14,5, 13,0 Hz, 2H), 1,20 - 1,03 (m, 9H).	411	1,96
23 (referencia)	B	B	C	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,32 - 8,06 (m, 3H), 7,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,00-3,67 (m, 2H), 2,41 - 2,13 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,65 (m, 1H), 1,06 - 0,84 (m, 12H).	419,08	2,41
24 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 10,27 (s a, 1H), 8,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 1H), 0,99 (d, J = 19,5 Hz, 9H).	373,03	3,08

(continuación)

Compuesto n.º	MDCK CI50 (uM)	bDNA CE50 (uM)	bDNA CE99 (uM)	RMN	M+1	CLEM TR
25 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,26 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,66 - 7,35 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,45 - 3,17 (m, 2H), 1,03 (m, 9H).	436	2,54
26 (referencia)		A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,68 (s, 1H), 8,45 - 8,33 (m, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,04 (dd, J = 15,0, 10,5 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).	449,22	2,97
27 (referencia)		A	B	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 8,59 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 0,95 (m, 9H).	463,49	3,12
28 (referencia)		A	A		475	3,12
29 (referencia)		A	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,32 (m, 5H), 3,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,03 (s, 9H)	493,5	3,05
30 (referencia)		A	A		435,46	2,8
31 (referencia)		A	A		477,65	3,27
32 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 10,77 (s a, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,36 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).	348,13	1,83
33 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,89 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 4,95 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,18 - 2,96 (m, 3H), 1 1,35 - 1,12 (m, 3H), 1,08 - 0,90 (m, 9H).	439,3	2,25
34 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,84 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,19 - 2,84 (m, 3H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	453,44	2,42
35 (referencia)	A	A	B		469,18	2,11
36 (referencia)	B	C	C		390,29	1,98
37 (referencia)	C	C	C	RMN 1H (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,23 (m, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,27 (m, J = 9,1,5,8 Hz, 1H), 3,77 (ddd, J = 11,0, 5,1,3,5 Hz, 1H), 3,59 (ddd, J = 11,1,8,9, 5,8 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).		
38 (referencia)	C	C	C	RMN 1H (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 4,88 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, J = 10,5 Hz, 1H), 2,55 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).	425,03	2,11

(continuación)

Compuesto n.º	MDCK CI50 (uM)	bDNA CE50 (uM)	bDNA CE99 (uM)	RMN	M+1	CLEM TR
39 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,89 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 4,96 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,09 - 2,86 (m, 1H), 1,20 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 0,97 (s, 9H).	453,19	2,22
40 (referencia)	A	A	B		467,2	2,36
41 (referencia)	A	A	B		386,39	3,09
42 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (300 MHz, CDCl3) δ 10,70 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 12,8, 9,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,37 (m, 8H), 1,32 - 1,24 (m, 1H), 1,20 - 1,06 (m, 3H).	426,31	3,27
43	A	A	A	RMN 1H (300 MHz, CDCl3) δ 11,16 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,34 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H).	426,47	2,49
44 (referencia)	A	B	B	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,26 (s, 2H), 8,55 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 45,1, 15,8 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,58 (dd, J = 20,6, 12,2 Hz, 2H), 1,85 (ddd, J = 29,4, 26,5, 21,1 Hz, 7H).	374,02	2,1
45 (referencia)	B	A	C	RMN 1H (300 MHz, CDCl3) δ 10,42 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 2,17 - 1,99 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 14,0, 11,9 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 18,4 Hz, 9H), 0,90 - 0,73 (m, 1H).	362,39	1,89
46 (referencia)	A	B	C	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 5,09 - 4,89 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).	410,19	2,03
47	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 15,9, 1,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 15,9, 11,2 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 0,8 Hz, 9H)	358,02	2,17
48	A	B	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,63 - 8,45 (m, 2H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 15,4, 2,4 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 15,9, 10,7 Hz, 2H), 0,98 (s, 9H).	359,02	2,12
49 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 8,73 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 - 8,22 (m, 2H), 4,69 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 11,4, 10,0 Hz, 1H), 3,32 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).	364,44	2,1
50 (diastereómero de los Compuestos **51** y **52**) (referencia)	A	A	B		402,45	1,98
51 (diastereómero de los Compuestos **50** y **52**) (referencia)	A	A	C		402,45	2,06

(continuación)

Compuesto n.º	MDCK CI50 (uM)	bDNA CE50 (uM)	bDNA CE99 (uM)	RMN	M+1	CLEM TR
52 (diastereómero de los Compuestos **50** y **51**) (referencia)	A	A	B		402,25	2,16
53 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,40 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 1,20 (s, 9H).	377,42	2,5
54 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,97 - 3,70 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 1,18 (s, 9H)	427,4	2,92
55 (referencia)	A	A	B		400,46	1,94
56 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,19 (d, J = 20,0 Hz, 9H).	393,32	2,7
57 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,87 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H).	475,23	2,26
58 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 8,03 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,07 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 1H), 0,97 - 0,86 (m, 9H).	493,31	2,37
59 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 - 8,18 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 15,7, 7,1 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 15,7, 1,3 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 22,5 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).	388,23	2,21
60 (referencia)	A	B	C		454,21	2,01
61 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (s, 1H), 8,29 - 8,14 (m, 2H), 8,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,21 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 30,0, 14,5 Hz, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).	470,14	2,23
62 (referencia)	A	B	B		416,04	2,15
63 (referencia)	A	A	A		389,06	2,08
64 (referencia)		A	C	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,60 - 8,52 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 5,16 (m, 2H), 4,00 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 13,9, 1H), 1,12 (s, 9H).	438,25	1,93
65 (referencia)	A	A	B		416,07	2,11
66 (diastereómero para el Compuesto **67**) (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 10,15 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,19 - 5,10 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 2,37 (dt, J = 14,9, 3,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).	430,47	2,37
67 (diastereómero para el Compuesto **66**) (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,40 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,62 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).	430,44	2,42

(continuación)

Compuesto n.º	MDCK CI50 (uM)	bDNA CE50 (uM)	bDNA CE99 (uM)	RMN	M+1	CLEM TR
68 (referencia)	B	A	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,2 (s, 9H).	429,26	1,9
69 (referencia)	B	B	C	RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 8,59 - 8,39 (m, 2H), 8,32 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,79 (dddd, J = 28,6, 23,0, 13,2, 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 9,5 Hz, 9H).	426,09	1,81
70 (diastereómero para el Compuesto **71**) (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,29 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,69 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).	392,46	1,76
71 (diastereómero para el Compuesto **70**) (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,01 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 2H), 3,48 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,75 (dt, J = 28,7, 9,4 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H).	392,46	1,79
72 (diastereómero para el Compuesto **73**) (referencia)			C	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,99 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,97 (ddd, J = 14,2, 5,8, 2,9 Hz, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 6,5, 5,5 Hz, 4H), 1,04 (d, J = 10,1 Hz, 9H).	376,46	1,93
73 (diastereómero para el Compuesto **72**) (referencia)	C	B	C	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 10,81 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 1H), 1,24 - 1,11 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).	376,46	2,01
74 (referencia)	B	B	B	RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,85 (dt, J = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 0,64 (dt, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 0,47 - 0,33 (m, 1H), 0,27 (ddd, J = 21,3, 12,8, 10,1 Hz, 1H).	374,42	1,94
75 (referencia)	C	B	C		456,45	2,55
76	B	A	B	RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 8,70 (dd, J = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 6,1, 4,0 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 3,31 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 3H), 2,83 (dd, J = 15,3, 3,3 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 15,3, 10,8 Hz, 1H), 1,07 (s, 6H).	394,45	1,87
77 (referencia)	C	B	C	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,55 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,95 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,67 - 1,15 (m, 10H), 0,94 (m, 3H).	444,36	2,77

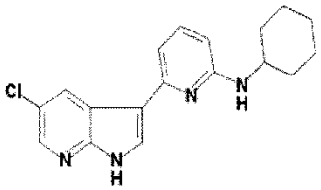
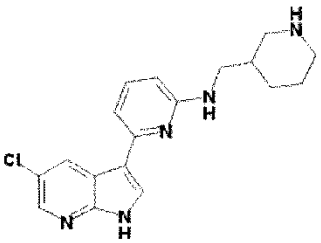
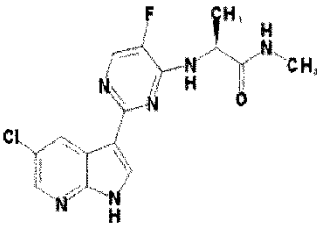
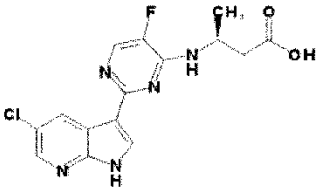
(continuación)

Compuesto n.º	MDCK CI50 (uM)	bDNA CE50 (uM)	bDNA CE99 (uM)	RMN	M+1	CLEM TR
78 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 1,76 - 1,56 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,29 (m, 4H), 1,02 (s, 3H).	416,27	2,2
79	B	A	B	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,66 (d, J = 8,9 Hz, H), 8,29 (s, H), 8,22 - 8,18 (m, H), 5,49 (s, H), 4,16 - 4,06 (m, H), 2,97 (s, H), 2,92 (s, H), 2,86 - 2,78 (m, H), 2,45 (s, H), 2,06 (s, H), 1,93 (s, H), 1,80 (s, H) y 1,27 - 1,21 (m, 6 H) ppm	430,41	2,22
80 (referencia)	C	B	C	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 8,66 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 5,27 - 5,13 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,02 - 2,87 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,06 (s, 9H).	406,09	2,41
81 (referencia)	C	C	C	RMN 1H (300 MHz, CDCl3) δ 9,83 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,32 - 5,16 (m, 1H), 4,71 - 4,32 (m, 4H), 4,04 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,94 - 2,77 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 15,1, 9,1 Hz, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,08 - 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	440,45	2,35
82 (referencia)	C	C	C	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,93 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,98 - 3,65 (m, 2H), 2,73 (dd, J = 14,3, 3,6 Hz, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,69 - 1,23 (m, 10H), 0,93 (t, J = 6,8, 3H).	460,29	3,08
83 (referencia)	B	A	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,39 - 8,24 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,58 (m, , 7H), 1,37 (m, 3H), 1,05 (s, 3H).	432,36	2,37
84	B	B	C	RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 8,67 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,72 - 4,23 (m, 4H), 2,86 (dd, J = 15,5, 3,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 15,5, 10,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H).	412,43	1,9
85	B	A	C	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 9,8, 3,5 Hz, 1H), 2,87 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).	392,1	2,23
86 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 15,2, 3,1 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 15,2, 10,8 Hz, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,82 - 1,49 (m, 12H).	454,34	2,4
87 (referencia)	A	A	A		389,13	2,02
88 (referencia)	A	A	B		388,36	2,01
89	A	A	B		383,38	2,1
90	A	A	B	RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,88 - 2,55 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).	372,5	1,8
91 (referencia)	A	A	B		374,42	1,96
92 (referencia)	B	B	C		374,42	1,94
93 (referencia)	B	B	C		428,49	2,37

(continuación)

Compuesto n.º	MDCK CI50 (uM)	bDNA CE50 (uM)	bDNA CE99 (uM)	RMN	M+1	CLEM TR
94 (referencia)	A	A	A	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 - 8,24 (m, 2H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 16,0, 2,8 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 15,9, 11,0 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (dd, J = 27,9, 11,9 Hz, 12H).	470,27	2,6
95 (referencia)	A	A	B	RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 10,0, 3,4 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,39 (m, 6H).	414,28	2,12
96 (referencia)	A	A	B		407,37	2,79
97	A	A	A	RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 16,5, 2,9 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 16,4, 10,7 Hz, 1H), 1,10 (s, 9H); Gradiente CLEM al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %, 5 minutos, C18/ACN, Tiempo de retención = 2,79 min, (M+H) 407,37	393,43	2,5

Tabla 2: CI_{50}, CE_{50}, Datos de RMN y CLEM de los compuestos del documento WO02005/095400

Compuestos	Molécula	célula MDCK CIC50 (uM)	bDNA CE50 (uM)	bDNA CE99 (uM)
C1		>20 (C)		
C2		>20 (C)		
C3		>20 (C)	3,38 (C)	9,37 (C)
C4		2,33 (B)	6,4 (C)	>16,7 (C)

Ejemplo 3: Ensayo in vivo

Para los estudios de eficacia, se expuso a ratones Balb/c (4-5 semanas de edad) a $5x10^3$ $TCID_{50}$ en un volumen total

de 50 µl mediante instilación intranasal (25 µl/narina) con anestesia general (ketamina/xilazina). Los controles no infectados fueron expuestos a medio de cultivo tisular (DMEM, volumen total de 50 µl). 48 horas después de la infección, se inició el tratamiento de los ratones con los compuestos **1** y **2** a 30 mg/kg bid durante 10 días. Los pesos corporales y la supervivencia se puntúan a diario durante 21 días. Además, se lleva a cabo una pletismografía de todo el cuerpo aproximadamente cada tres días después de la exposición y se indica como la pausa mejorada (Penh). Se informa de la supervivencia total, el porcentaje de pérdida de peso corporal en el día 8 después de la exposición y la Penh en el día 6/7 del estudio.

Tabla 3. Modelo de ratón de terapia de la gripe (dosificación a las 48 horas después de la infección con 30 mg/kg BID **X** 10 días)

Compuestos	**Porcentaje de supervivencia**	**Porcentaje de pérdida de peso (día 8)**[1]	**WBP (Penh; día 6)**[2]
1	100	26,6	1,88
2 (referencia)	100	14	2,03
[1] La pérdida de peso media para los controles no tratados en el día 8 es del 30-32 %. [2] Las puntuaciones de Penh medias para controles no tratados en el día 6 o 7 son de 2,2-2,5 y para los ratones no infectados son de ~ 0,35-0,45.			

Ejemplo 4: Análisis de sinergia/antagonismo

Para los análisis de sinergia/antagonismo, se evaluaron los compuestos de ensayo en un ensayo basado en CPE de células MDCK de tres días, infectadas con A/Puerto Rico/8/34 a una MOI de 0,01, en experimentos de combinación con cualquiera de los inhibidores de neuraminidasa, oseltamivir carboxilato o zanamivir o el inhibidor de polimerasa T-705 (véase, por ejemplo, Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections"), usando el método de independencia de Bliss (Macsynergy, Pritchard y Shipman, 1990). Véase, por ejemplo, Prichard, M.N. y C. Shipman, Jr., A three-dimensional model to analyze drug-drug interactions. Antiviral Res, 1990. 14(4-5): p. 181-205. Este método convencional implica evaluar combinaciones de inhibidores a diferentes concentraciones de un modo similar a un tablero de ajedrez y se calcula un volumen de sinergia comparando la superficie de respuesta observada, calculándose el resultado esperado a partir de la simple aditividad de los agentes individuales solos. Los volúmenes de sinergia mayores de 100 se consideran fuerte sinergia y los volúmenes de entre 50 y 100 se consideran sinergia moderada. Los volúmenes de sinergia de cero representan aditividad y los volúmenes de sinergia negativa representan antagonismo entre los agentes.

Tabla 4. Datos de sinergia/antagonismo

Experimentos de combinación usando el método de independencia de Bliss (Macsynergy)		
Independencia de Bliss	Volumen de sinergia, confianza al 95 %	Resultado
Compuesto **1** + oseltamivir	360	fuerte sinergia
Compuesto **1** + favipiravir	1221	fuerte sinergia
Compuesto **1** + zanamivir	231	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **2** + oseltamivir	250	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **2** + favipiravir	100	sinergia
Compuesto de referencia **2** + zanamivir	220	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **14** + oseltamivir	545	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **14** + favipiravir	349	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **14** + zanamivir	255	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **57** + oseltamivir	268	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **57** + favipiravir	430	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **57** + zanamivir	171	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **87** + oseltamivir	348	fuerte sinergia
Compuesto de referencia **87** + favipiravir	412	fuerte sinergia

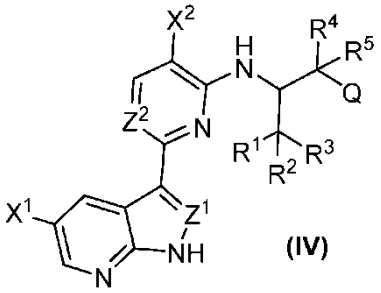
(continuación)

Experimentos de combinación usando el método de independencia de Bliss (Macsynergy)		
Compuesto de referencia **87** + zanamivir	2,7	insignificante

Como se usan en el presente documento, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones son consecuentes con aquellos usados en la bibliografía científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2.ª ed., Washington, D. C.: American Chemical Society, 1997.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (**IV**):

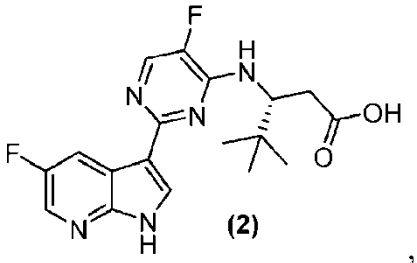


(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 es -F, -Cl, $-CF_3$, -CN o $-CH_3$;
X^2 es -H, -F o -Cl;
Z^1 es N o CH;
Z^2 es N o CR^0;
R^0 es -H, -F o -CN;
R^1, R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CF_3$;
R^4 y R^5 son cada uno independientemente -H;
Q es -C(O)OR; y
R es -H o alquilo C_{1-4},

con la condición de que el compuesto de Fórmula (**IV**) no sea el compuesto n.º 2

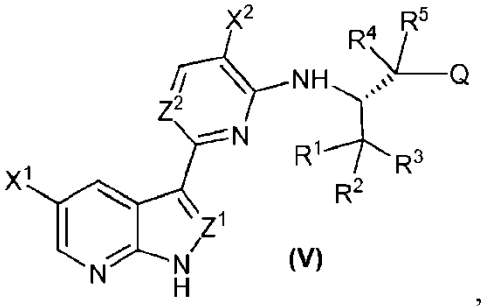


(2)

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (**IV**) es un compuesto de Fórmula (**V**)



(V)

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde X^1 es -F o -Cl.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde X^2 es -F o -Cl.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Z^1 es CH.

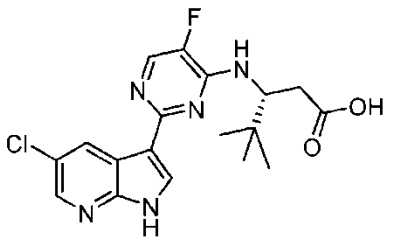
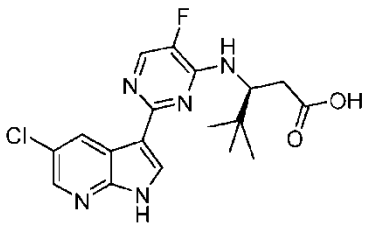
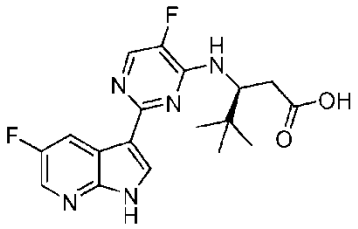
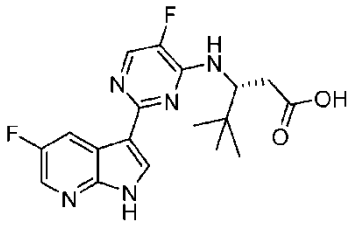
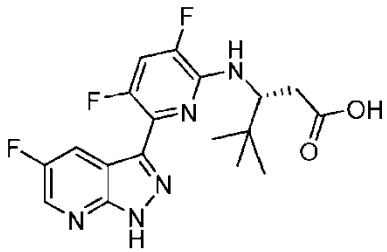
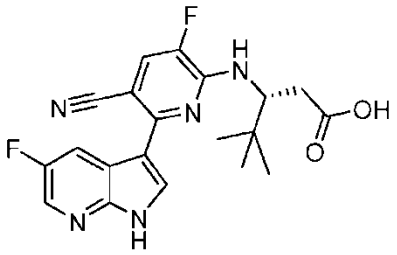
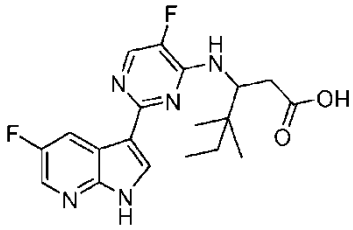
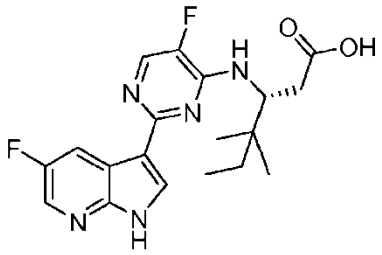
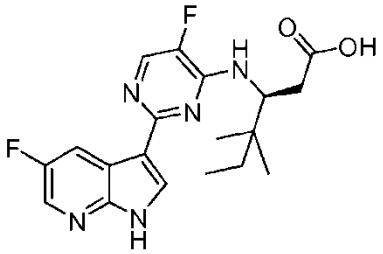
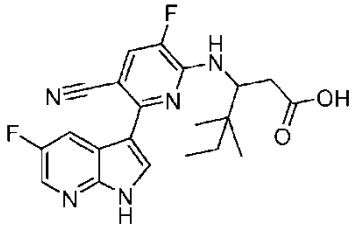
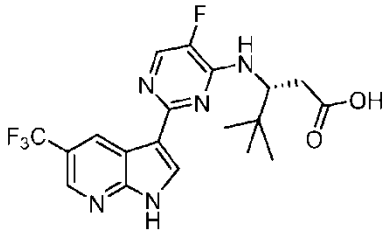
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Z^1 es N.

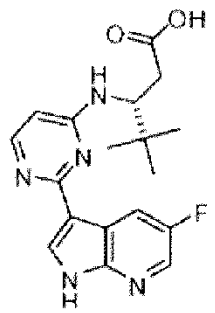
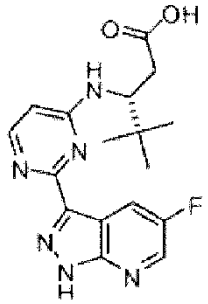
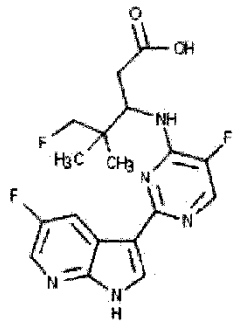
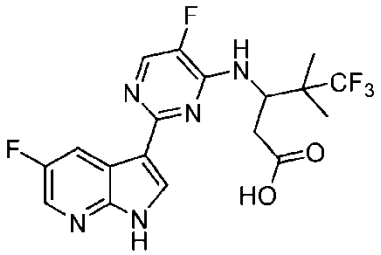
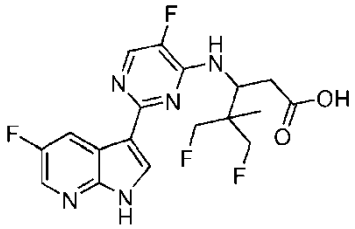
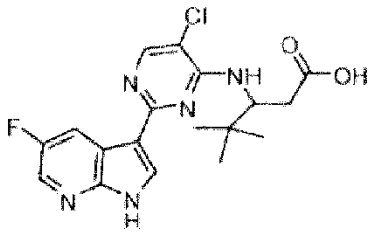
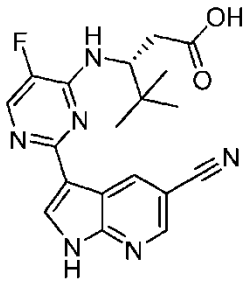
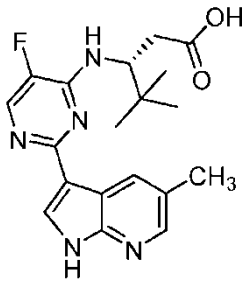
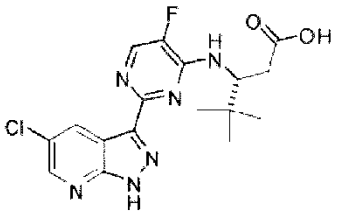
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde Z^2 es N, C-F o C-CN.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^1, R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-CH_3$ o $-C_2H_5$.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R es -H.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (**IV**) se selecciona entre

1 		3 
4 	5 	6 
7 	9 	16 
17 	18 	43 

47 	48 	76 
79 	84 	85 
89 	90 	97 

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, un adyuvante y un vehículo farmacéuticamente aceptables.

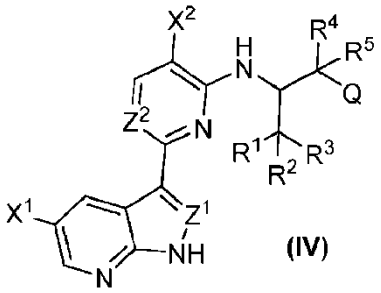
12. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en la inhibición de la replicación de virus de la gripe en un paciente; para su uso en la reducción de la cantidad de virus de la gripe en un paciente; o para su uso en el tratamiento de la gripe en un paciente.

13. Un método para inhibir la replicación de virus de la gripe en una muestra biológica o para reducir la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica, que comprende la etapa de administrar a dicha muestra biológica una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

14. El método de la reivindicación 13, para inhibir la replicación de virus de la gripe en una muestra biológica, que además comprende administrar conjuntamente un agente terapéutico adicional; tal como en donde el agente terapéutico adicional se selecciona entre un agente antivírico o una vacuna contra la gripe.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de infección por virus de la gripe en un paciente.

16. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (**IV**)

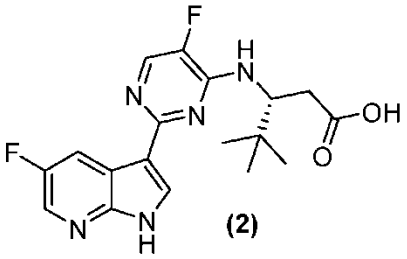


(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X^1 es -F, -Cl, $-CF_3$, -CN o $-CH_3$;
X^2 es -H, -F o -Cl;
Z^1 es N o CH;
Z^2 es N o CR^0;
R^0 es -H, -F o -CN;
R^1, R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CF_3$;
R^4 y R^5 son cada uno independientemente -H;
Q es -C(O)OR; y
R es -H o alquilo C_{1-4},

con la condición de que el compuesto de Fórmula (**IV**) no sea el compuesto n.º 2

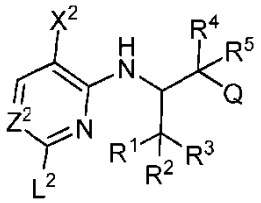


(2)

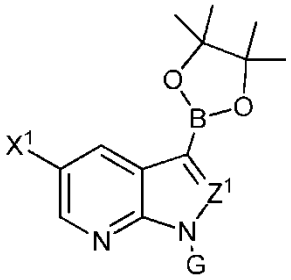
,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

(i) hacer reacción de un compuesto que tiene la fórmula



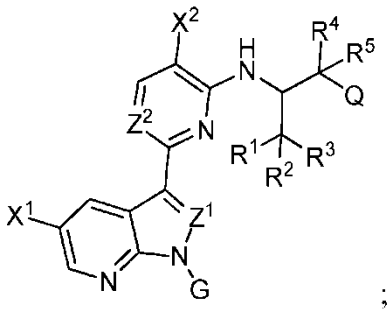
en donde L^2 es un halógeno, con el compuesto **B**



(**B**)

,

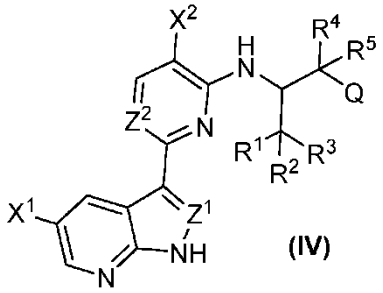
en donde G es tritilo, para formar un compuesto



;

y
(ii) desproteger el grupo G del compuesto sintetizado en la etapa (i) en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (**IV**) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (**IV**):

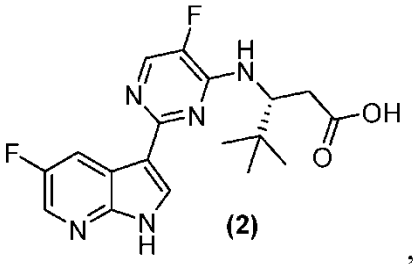


(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X^1 es -F, -Cl, $-CF_3$, -CN o $-CH_3$;
X^2 es -H, -F o -Cl;
Z^1 es N o CH;
Z^2 es N o CR^0;
R^0 es -H, -F o -CN;
R^1, R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CF_3$;
R^4 y R^5 son cada uno independientemente -H;
Q es -C(O)OR; y
R es -H o alquilo C_{1-4},

con la condición de que el compuesto de Fórmula (**IV**) no sea el compuesto n.º 2

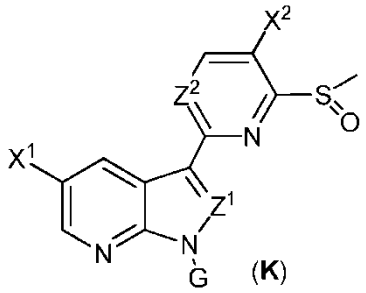


(2)

,

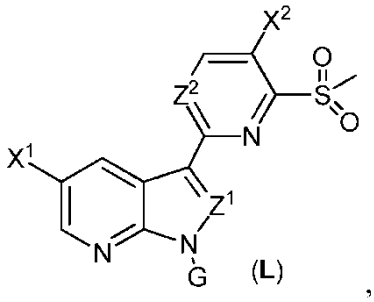
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto (**K**)



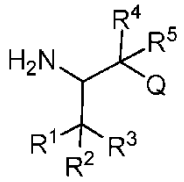
(**K**)

o un compuesto (**L**)

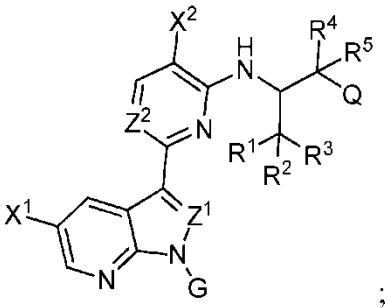


(**L**) ,

en donde G es tritilo con un



para formar un compuesto que tiene la fórmula:



;

y

(ii) desproteger el grupo G del compuesto resultante en condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula (**IV**).

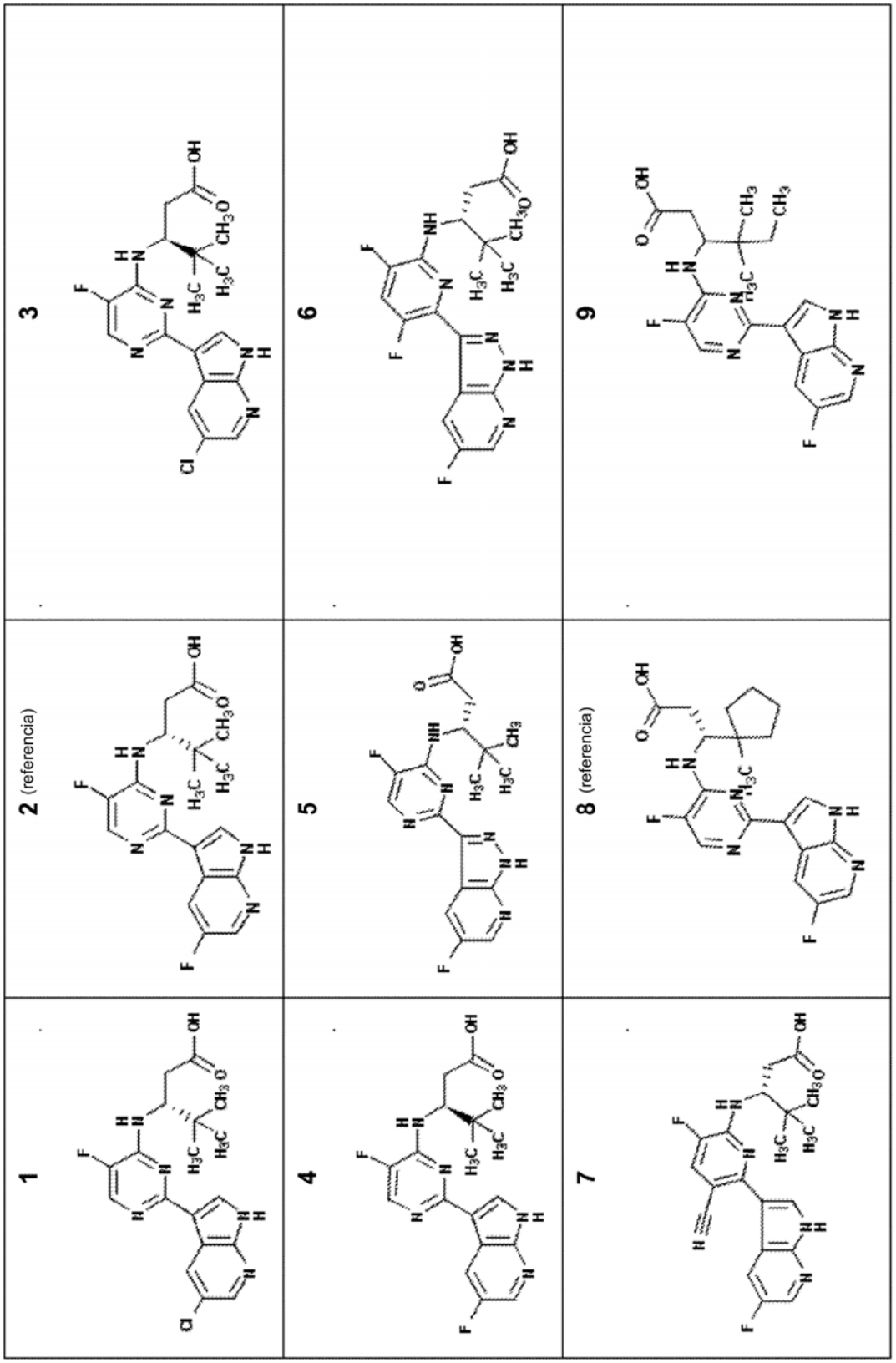


FIG. 1

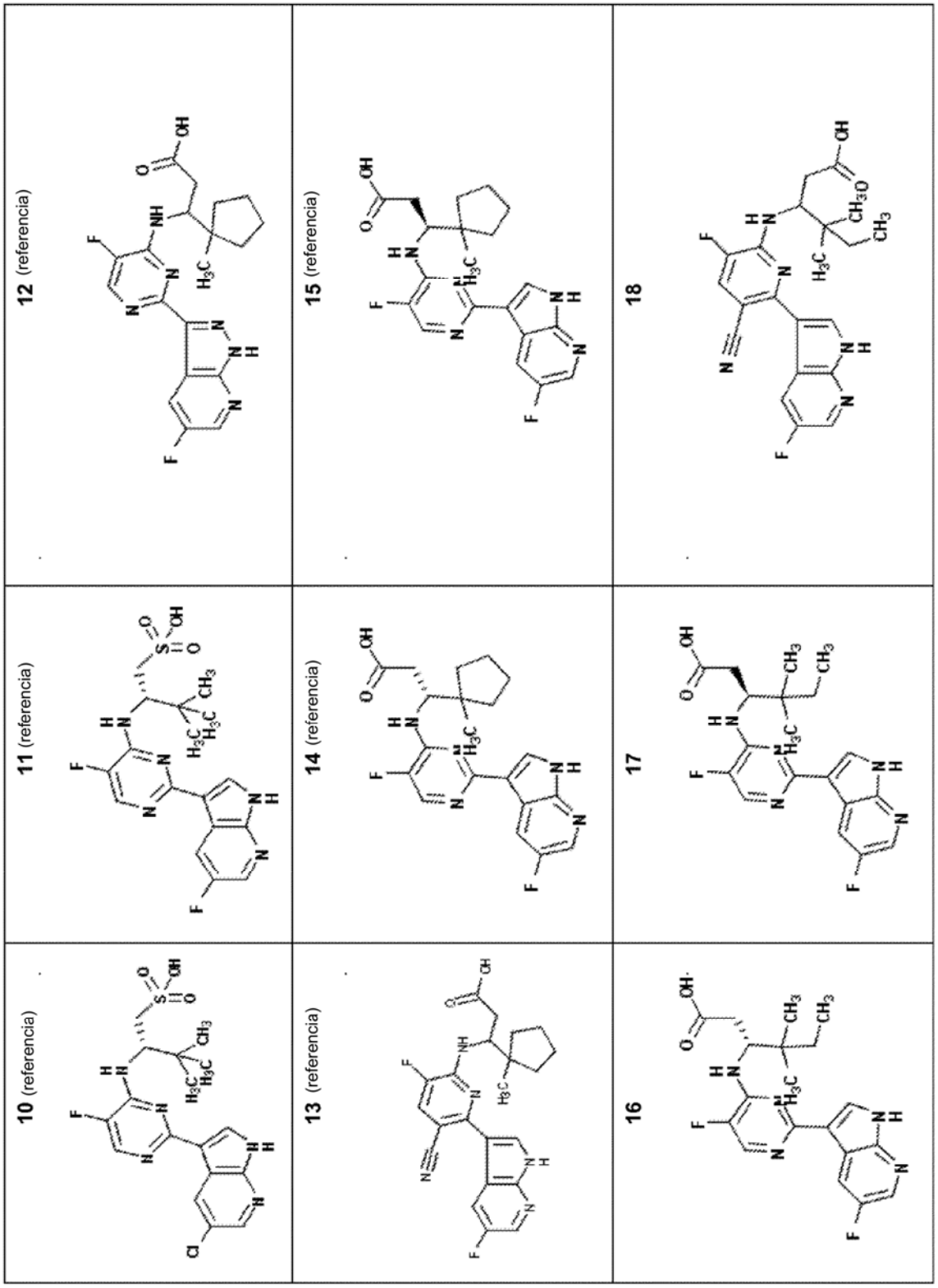

10 (referencia)
11 (referencia)
12 (referencia)
13 (referencia)
14 (referencia)
15 (referencia)
16
17
18

FIG. 1

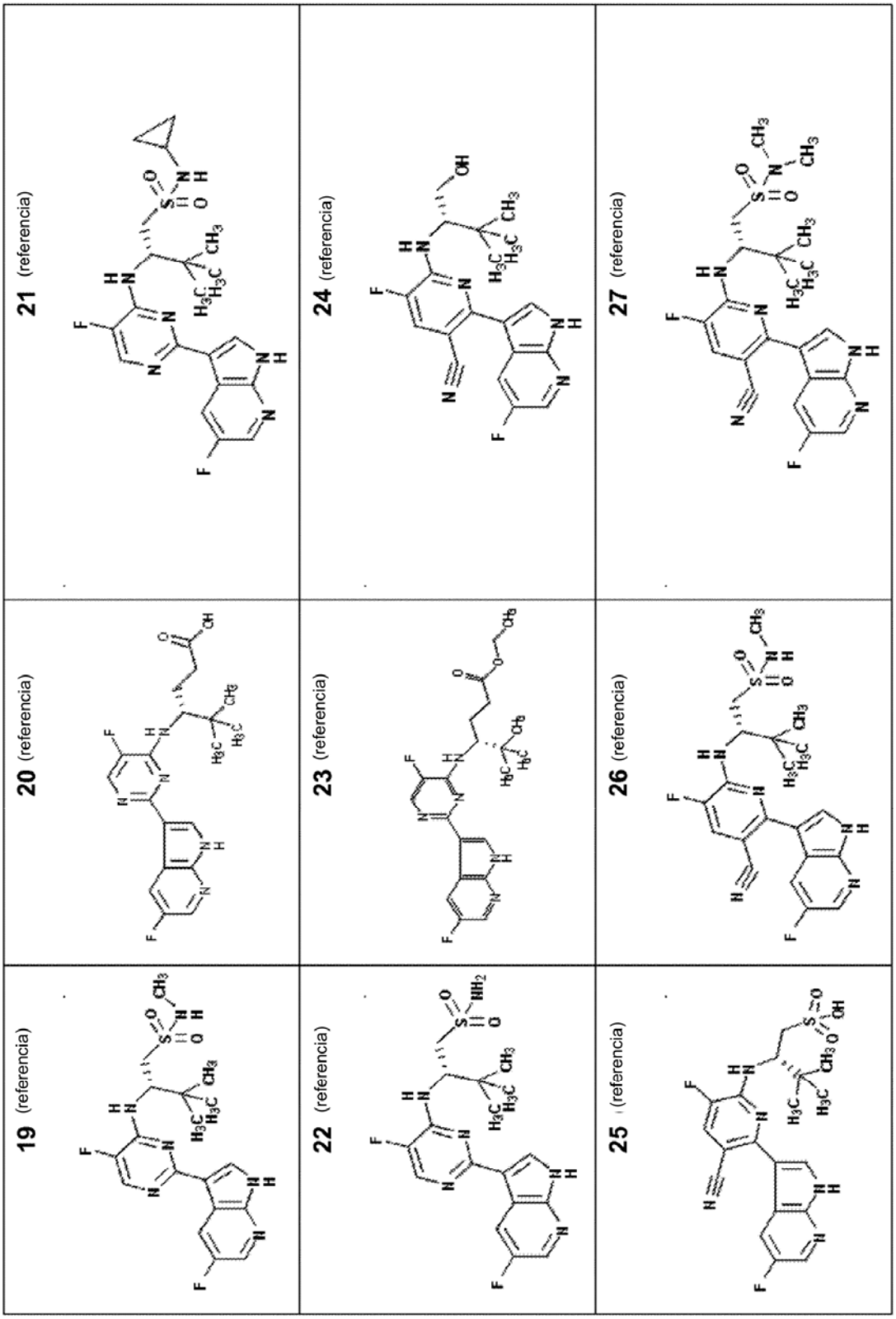

19 (referencia)
20 (referencia)
21 (referencia)
22 (referencia)
23 (referencia)
24 (referencia)
25 (referencia)
26 (referencia)
27 (referencia)

FIG. 1

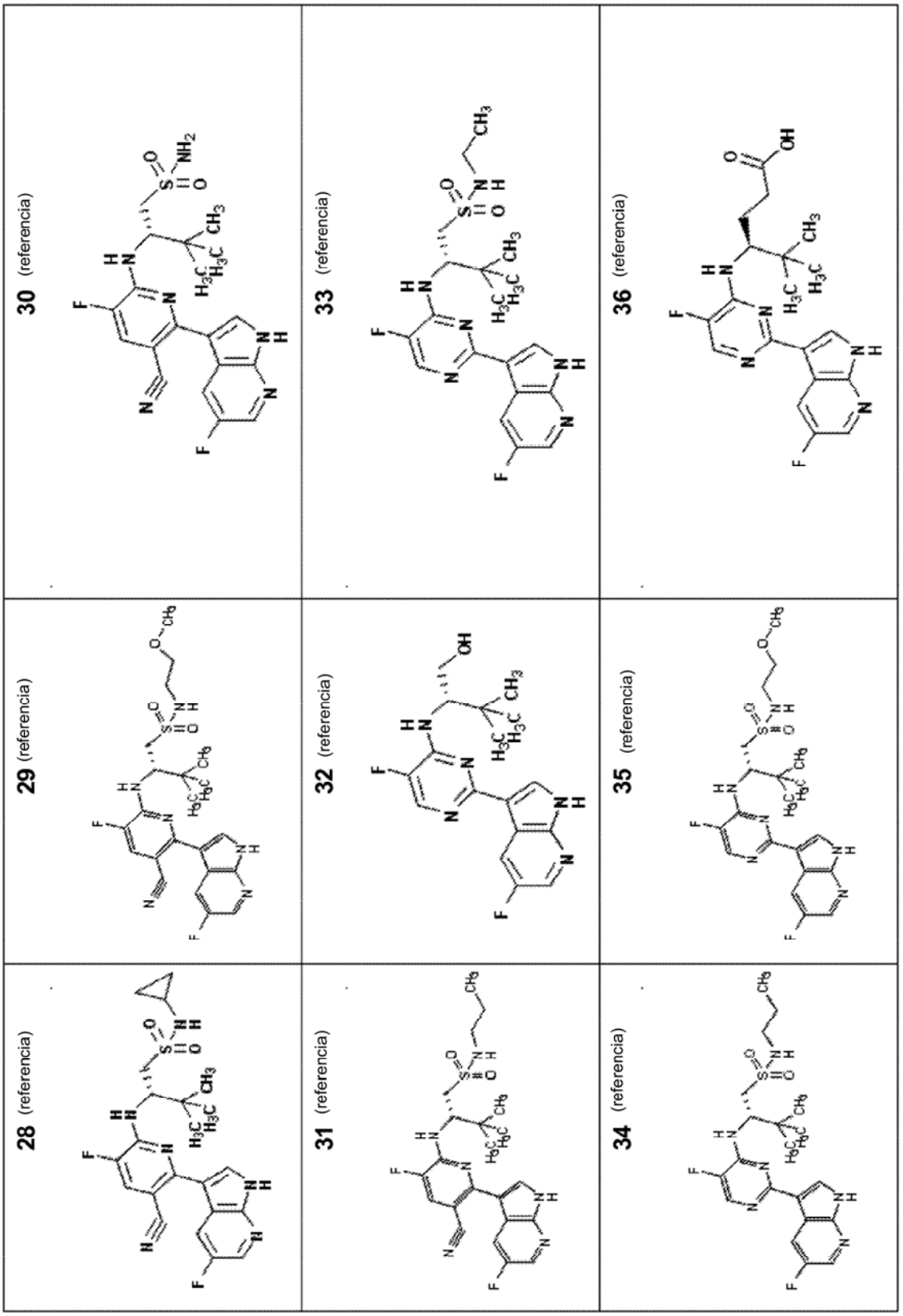

28 (referencia)
29 (referencia)
30 (referencia)
31 (referencia)
32 (referencia)
33 (referencia)
34 (referencia)
35 (referencia)
36 (referencia)

FIG. 1

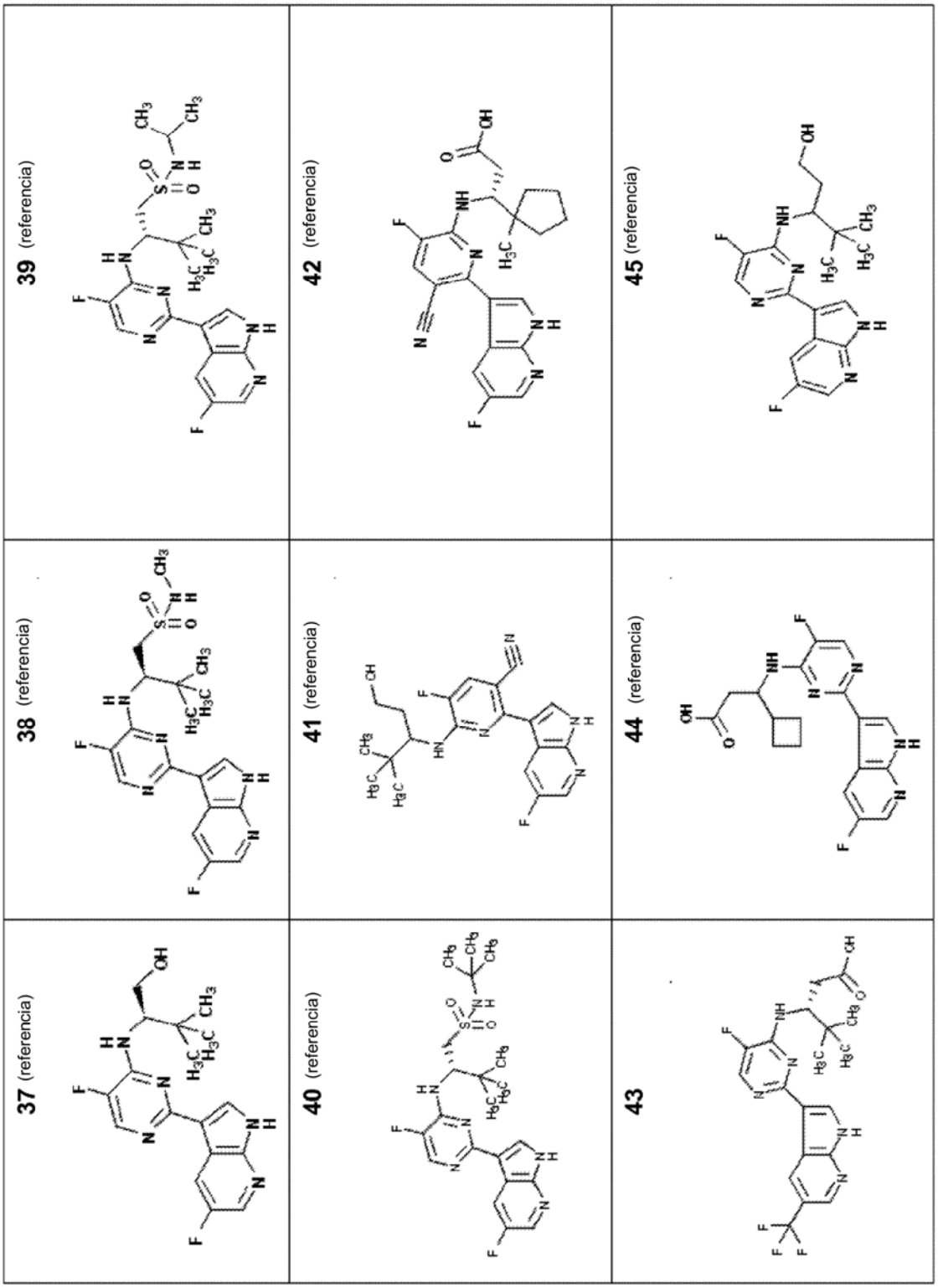

37 (referencia)
38 (referencia)
39 (referencia)
40 (referencia)
41 (referencia)
42 (referencia)
43
44 (referencia)
45 (referencia)

FIG. 1

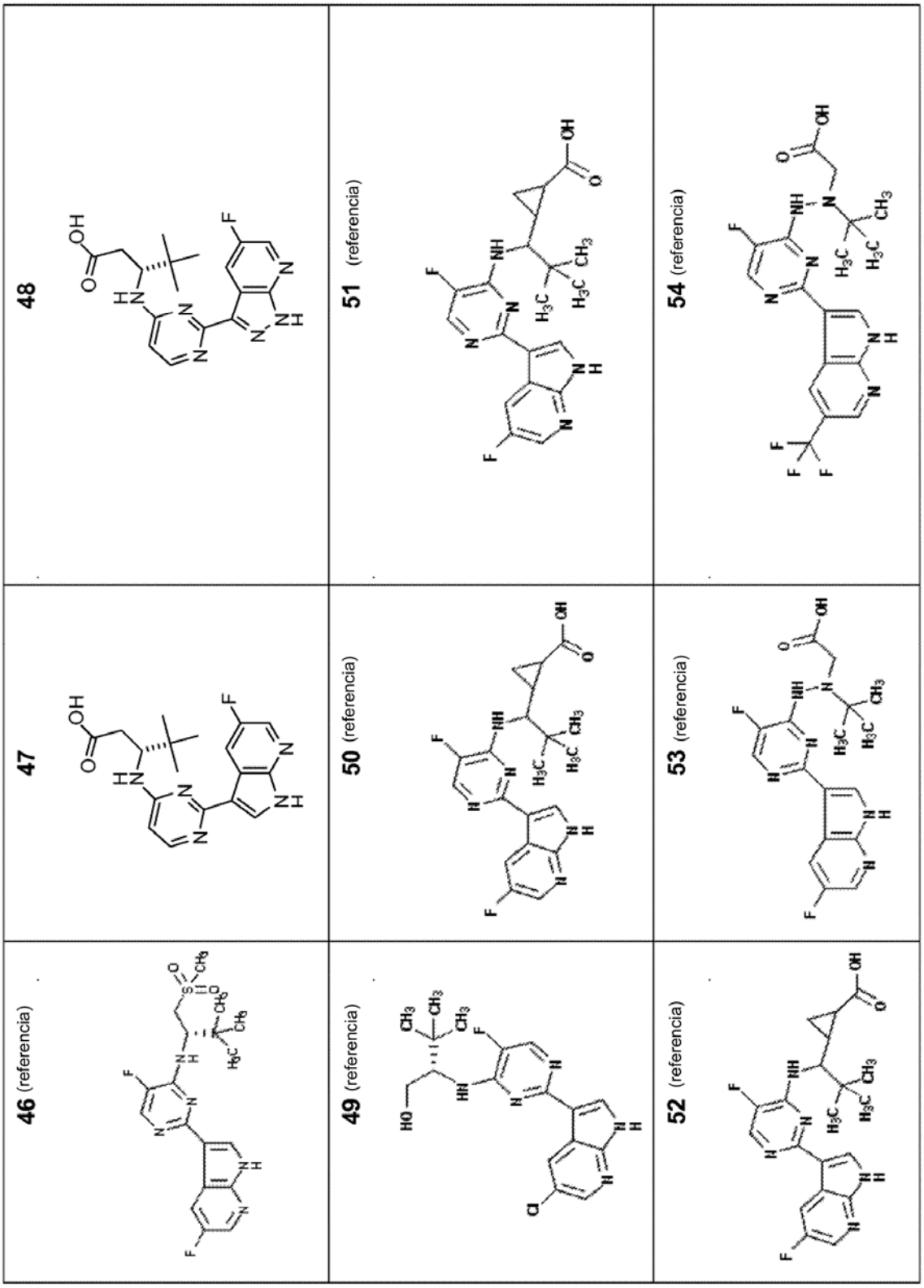

46 (referencia)
47
48
49 (referencia)
50 (referencia)
51 (referencia)
52 (referencia)
53 (referencia)
54 (referencia)

FIG. 1

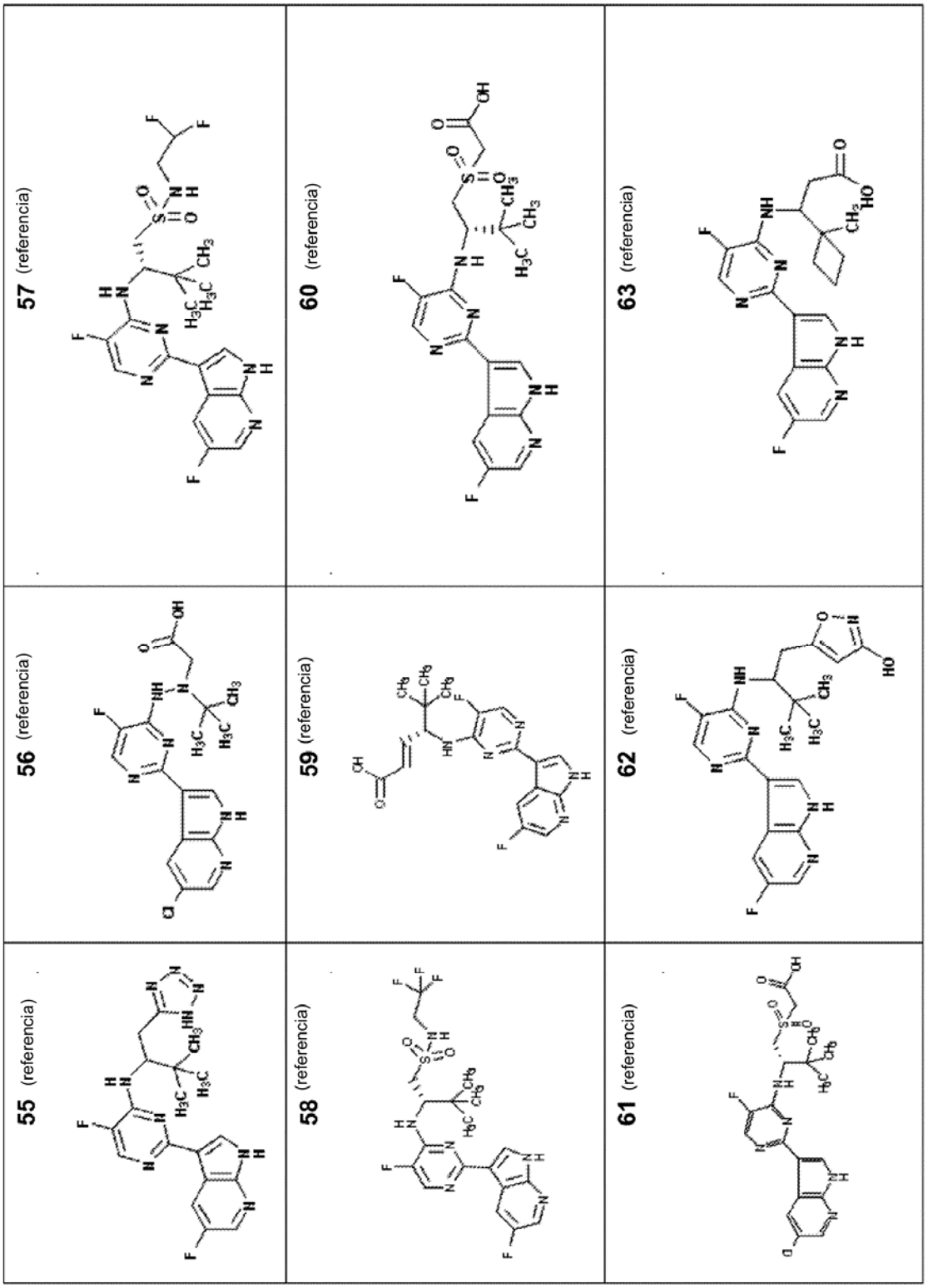

55 (referencia)
56 (referencia)
57 (referencia)
58 (referencia)
59 (referencia)
60 (referencia)
61 (referencia)
62 (referencia)
63 (referencia)

FIG. 1

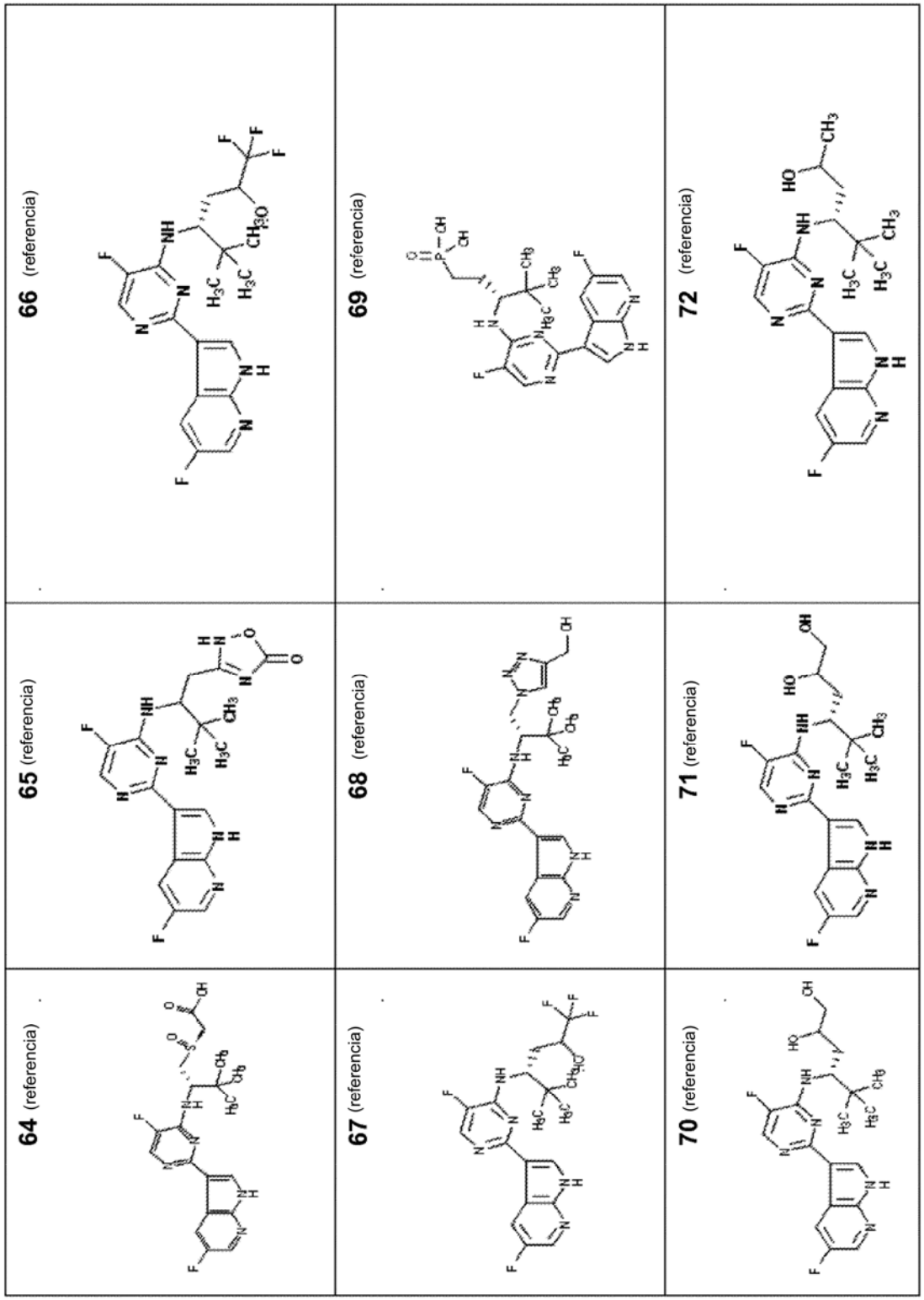

64 (referencia)
65 (referencia)
66 (referencia)
67 (referencia)
68 (referencia)
69 (referencia)
70 (referencia)
71 (referencia)
72 (referencia)

FIG. 1

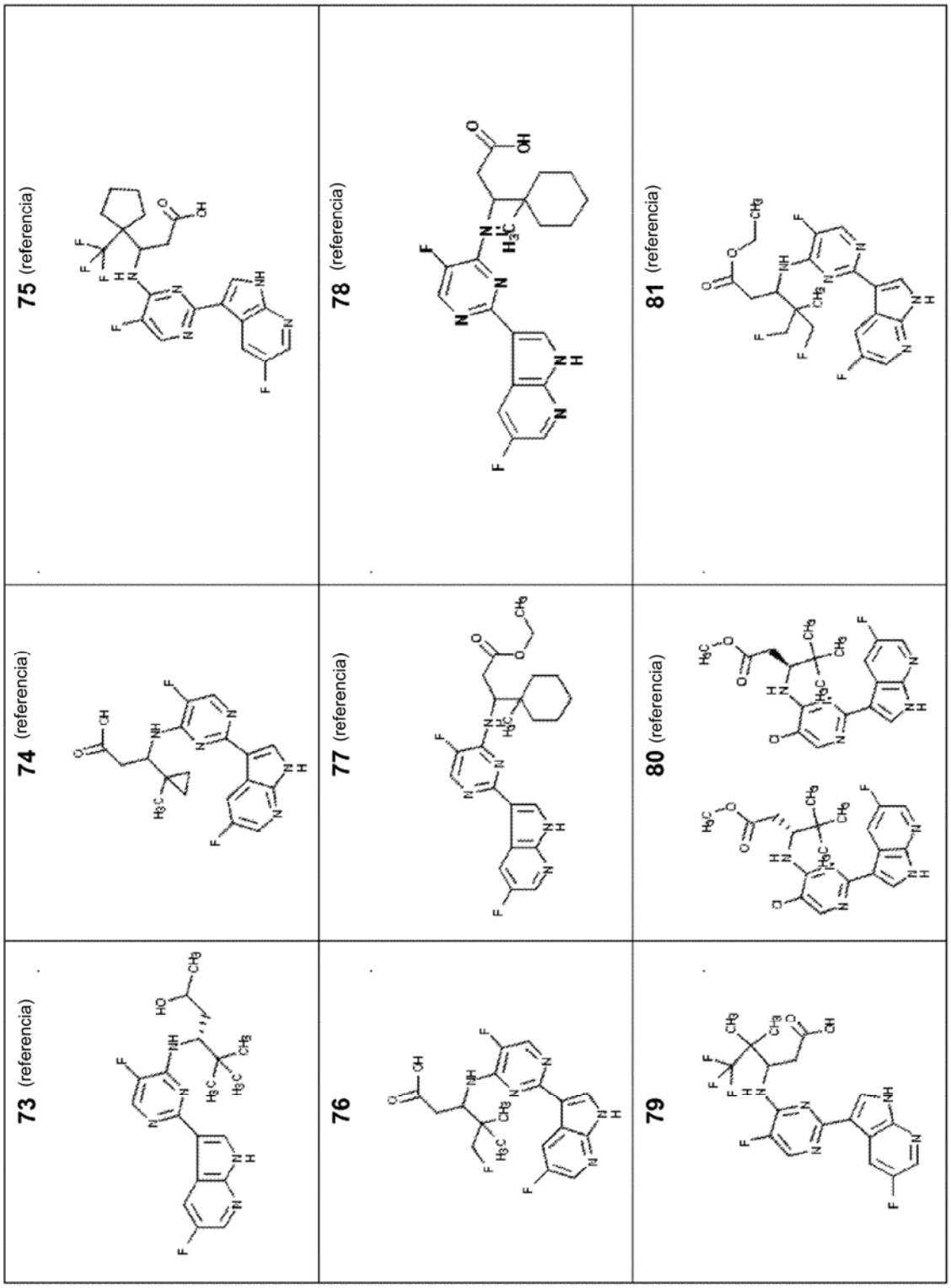

73 (referencia)
74 (referencia)
75 (referencia)
76
77 (referencia)
78 (referencia)
79
80 (referencia)
81 (referencia)

FIG. 1

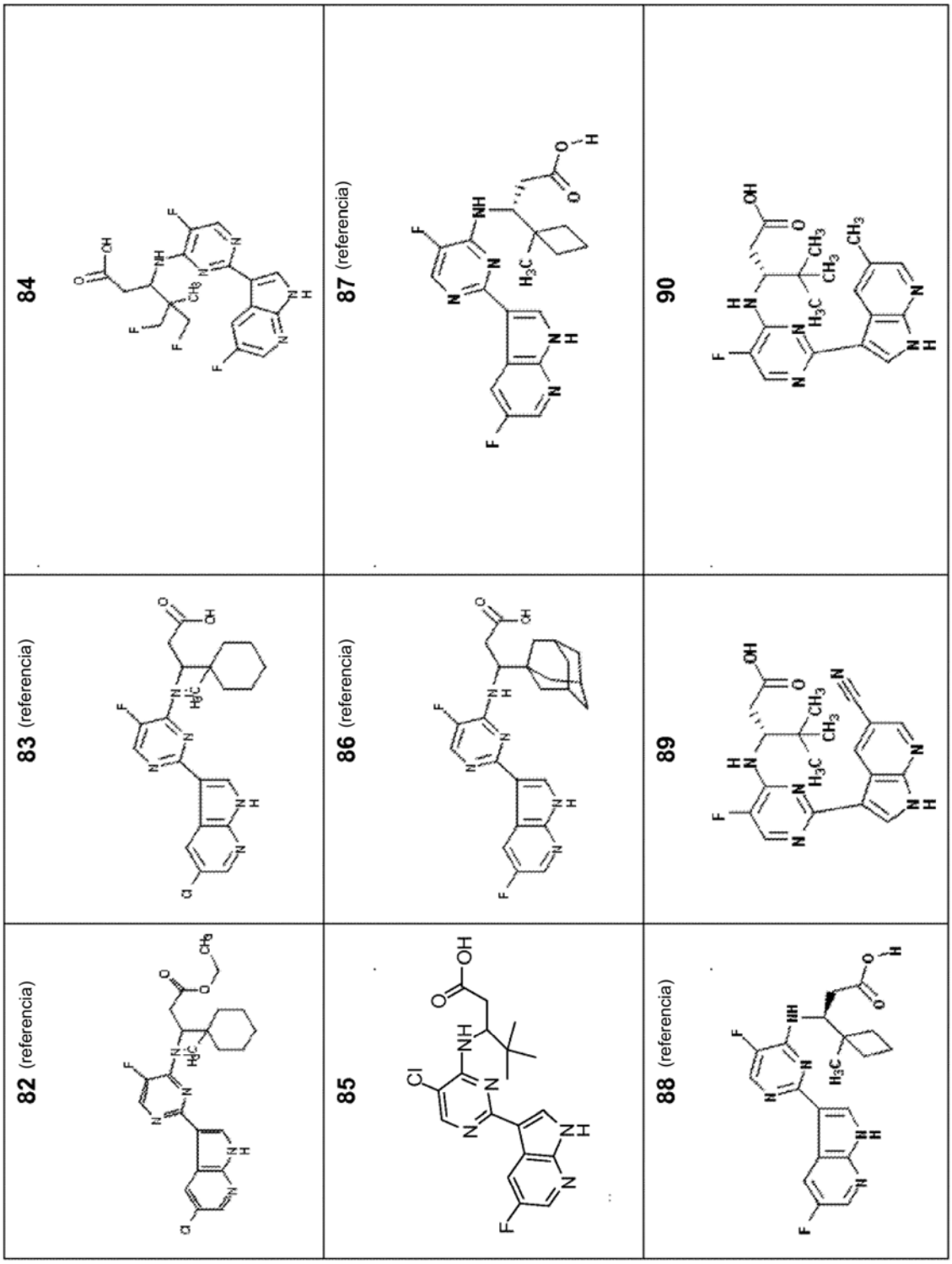

82 (referencia)
83 (referencia)
84
85
86 (referencia)
87 (referencia)
88 (referencia)
89
90

FIG. 1

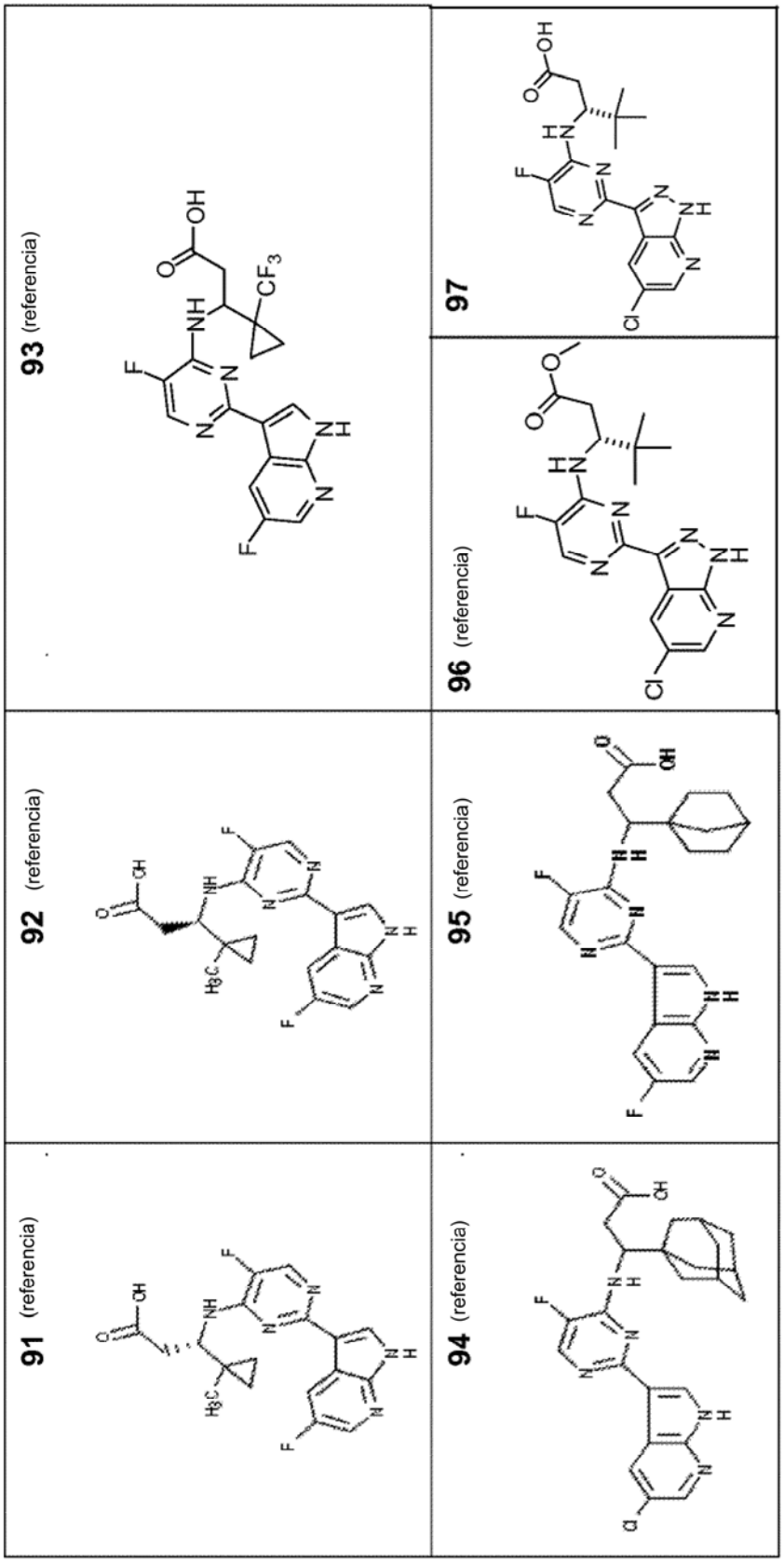

91 (referencia)
92 (referencia)
93 (referencia)
94 (referencia)
95 (referencia)
96 (referencia)
97

FIG. 1