

## BENZIMIDAZOLES SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE PAD4

### REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. Número de serie 62/715858 presentada el 8 de agosto de 2018, que se incorpora aquí en su totalidad.

### FUNDAMENTO DE LA INVENCION

**[0001]** PAD4 es un miembro de la familia de enzimas peptidil arginina deiminasa (PAD) capaz de catalizar la citrulinación de arginina en citrulina dentro de secuencias peptídicas. PAD4 es responsable de la eliminación o citrulización de una variedad de proteínas *in vitro* e *in vivo*, con consecuencias de diversas respuestas funcionales en una variedad de enfermedades (Jones J.E. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 12 (5), (2009), 616-627). Los ejemplos de enfermedades de ejemplo incluyen la artritis reumatoide, enfermedades con contribuciones neutrofílicas a la patogénesis (por ejemplo, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa) además de indicaciones oncológicas. Los inhibidores de PAD4 también tienen una aplicabilidad más amplia como herramientas y terapéuticas para la enfermedad humana a través de mecanismos epigenéticos.

**[0002]** Los inhibidores de PAD4 tienen utilidad contra la artritis reumatoide (AR). La RA es una enfermedad autoinmune que afecta aproximadamente al 1% de la población (*Wegner N., Immunol. Rev.*, 233 (1) (2010), 34-54). Se caracteriza por la inflamación de las articulaciones articulares lo que conduce a la destrucción debilitante de hueso y cartílago. Se ha sugerido una asociación genética débil entre los polimorfismos de PAD4 y la susceptibilidad a la RA, aunque de manera inconsistente, en varios estudios de la población (Kochi Y., *Ann. Reuma. Dis.*, 70, (2011), 512-515). PAD4 (junto con el miembro de la familia PAD2) se ha detectado en el tejido sinovial, donde es responsable de la eliminación de una variedad de proteínas de las articulaciones. Se presume que este proceso conduce a una ruptura de la tolerancia a, y a la iniciación de respuestas inmunitarias a los sustratos citrulinados como fibrinógeno, vimentina y colágeno en las articulaciones con RA. Estos anticuerpos de proteína anti-citrulina (ACPA) contribuyen a la patogénesis de la enfermedad y también pueden usarse como una prueba de diagnóstico para la RA (por ejemplo, el CCP2 disponible comercialmente o la prueba de proteína citrulinada cíclica 2). Además, el aumento en la citrulinización también puede ofrecer

contribuciones directas adicionales a la patogénesis de la enfermedad a través de su capacidad para afectar directamente la función de varias articulaciones y mediadores inflamatorios (*ej.*, fibrinógeno, anti-trombina, quimioquinas múltiples). En un subconjunto más pequeño de pacientes con RA, los anticuerpos anti-PAD4 pueden medirse y pueden correlacionarse con una forma más erosiva de la enfermedad.

**[0003]** Los inhibidores de PAD4 también son útiles para la reducción de la actividad patológica de los neutrófilos en una variedad de enfermedades. Los estudios sugieren que el proceso de la formación de la Trampa Extracelular de Neutrófilos (NET), un mecanismo de defensa innato mediante el cual los neutrófilos son capaces de inmovilizar y eliminar patógenos, está asociado con la citrulinización de histonas y es deficiente en ratones knockout PAD4 (Neeli I, *J. Immunol.*, 180, (2008), 1895-1902 y Li P, *J. Exp. Med.*, 207(9), (2010), 1853-1862). Por lo tanto, los inhibidores de PAD4 pueden ser aplicables a enfermedades donde la formación de NET en tejidos contribuye a lesiones locales y patologías de enfermedades. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, vasculitis de vasos pequeños (*Kessenbrock K, Nat. Med.*, 15(6), (2009), 623-625, lupus eritematoso sistémico (*Hakkim A. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 107(21), (2010), 9813-9818 y *Villanueva E., J. Immunol.*, 187(1), (2011), 538-52), colitis ulcerosa (*Savchenko A, Pathol. Int.*, 61 (5), (2011), 290-7), fibrosis quística, asma (*Dworski R., J. Allergy Clin. Immunol.*, 127(5), (2011), 1260-6), trombosis venosa profunda (*Fuchs T., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 107(36), (2010), 15880-5), periodontitis (*Vitkov L., Ultrastructural Pathol.*, 34 (1), (2010), 25-30), sepsis (*Clark SR, Nat Med.*, 13 (4), (2007), 463-9), apendicitis (*Brinkmann V., Science*, 303, (2004), 1532-5), y accidente cerebro vascular. Además, existe evidencia de que las NET pueden contribuir a la patología en enfermedades que afectan la piel, *ej.*, en el lupus eritematoso cutáneo (*Villanueva E., J. Immunol.*, 187 (1), (2011), 538-52) y psoriasis (*Lin AM, J. Immunol.*, 187 (1), (2011), 490-500), por lo que un inhibidor de PAD4 puede mostrar beneficios para combatir las enfermedades de la piel relacionadas con NET, cuando se administra por vía sistémica o cutánea. Los inhibidores de PAD4 pueden afectar funciones adicionales dentro de los neutrófilos y tienen una aplicabilidad más amplia a las enfermedades neutrófilas.

**[0004]** Los estudios han demostrado la eficacia de los inhibidores de la herramienta PAD (por ejemplo, cloro-amidina) en varios modelos animales de enfermedades, incluida la artritis inducida por colágeno (*Willis VC, J. Immunol.*, 186(7), (2011), 4396-4404), colitis experimental

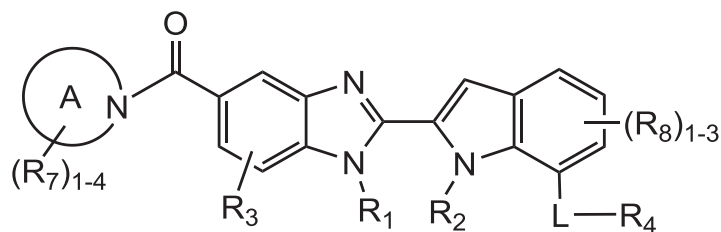
inducida por dextrano sulfato sódico (DSS) (*Chumanevich AA, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 300(6), (2011), G929–G938), reparación de la médula espinal (*Lange S, Dev. Biol.*, 355 (2), (2011), 205-14), y encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). El informe de colitis por DSS también demuestra que la cloro-amidina promueve la apoptosis de células inflamatorias tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que sugiere que los inhibidores de PAD4 pueden ser más efectivos en general en enfermedades inflamatorias generalizadas.

**[0005]** Los inhibidores de PAD4 son también útiles en el tratamiento de cánceres (*Slack J.L., Cell. Mol. Life Sci.*, 68 (4), (2011), 709-720). La sobreexpresión de PAD4 se ha demostrado en numerosos cánceres (*Chang X., BMC Cancer*, 9, (2009), 40). Se ha sugerido un papel anti-proliferativo para los inhibidores de PAD4 a partir de la observación de que PAD4 citruliniza los residuos de arginina en las histonas en los promotores de los genes diana de p53, tales como p21, que participan en la detención del ciclo celular y la inducción de la apoptosis (*Li P., Mol. Cell Biol.*, 28(15), (2008), 4745-4758).

**[0006]** El papel mencionado anteriormente de PAD4 en la eliminación de residuos de arginina en histonas puede ser indicativo de un papel para PAD4 en la regulación epigenética de la expresión génica. PAD4 es el miembro primario de la familia PAD que se observa que reside en el núcleo, así como en el citoplasma. La evidencia temprana de que PAD4 puede actuar como una histona demetilinasas, así como una deiminasa, es inconsistente y no está probada. Sin embargo, puede reducir la metilación de histonas arginina (y, por lo tanto, la regulación epigenética asociada con esta marca) indirectamente a través del agotamiento de los residuos de arginina disponibles mediante la conversión a citrulina. Los inhibidores de PAD4 son útiles como herramientas epigenéticas o terapéuticas para afectar la expresión de genes diana variados en entornos de enfermedades adicionales. A través de tales mecanismos, los inhibidores de PAD4 también pueden ser efectivos en el control de los niveles de citrulinización en células madre y, por lo tanto, pueden afectar terapéuticamente el estado de pluripotencia y el potencial de diferenciación de diversas células madre, incluidas, pero sin limitarse a, células madre embrionarias, células madre neurales y células madre hematopoyéticas y células madre del cáncer. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad no satisfecha de identificar y desarrollar inhibidores de PAD4 para el tratamiento de trastornos mediados por PAD4.

## RESUMEN DE LA INVENCION

**[0007]** Se ha encontrado ahora que los compuestos de la Fórmula (I) son útiles como inhibidores de PAD4:



(I)

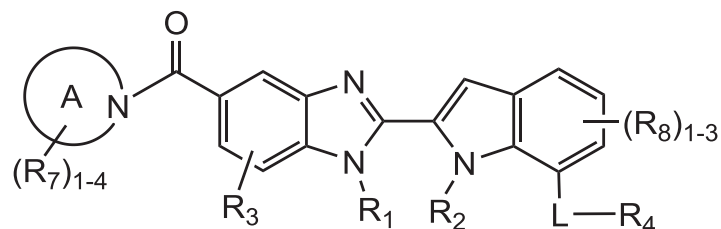
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Anillo A, L, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>8</sub>, junto con otras variables es como se definen en la presente.

**[0008]** En algunas modalidades, un compuesto proporcionado demuestra selectividad para PAD4 con respecto a PAD2. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto proporcionado. Los compuestos proporcionados son útiles en el tratamiento de diversos trastornos asociados con PAD4. Tales trastornos se describen en detalle aquí, e incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematosus cutáneo y psoriasis.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### 1. Descripción General de Ciertos Aspectos de la Invención

**[0009]** En algunas modalidades, tales compuestos incluyen los de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en las modalidades. Tales compuestos tienen la estructura de la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A es heterociclilo de 4 a 15 miembros sustituido por 1-4 R<sub>7</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona de -CH<sub>3</sub> y -CD<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de H, F, Cl, Br, y -OR<sub>b</sub>;

L está ausente o se selecciona de -NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>-, -O-, y -C(=O)-;

R<sub>4</sub> se selecciona de -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>1-7</sub>-R<sub>5a</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>, y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-12</sub> cicloalquilo sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, NR<sub>6</sub>, O, y S y sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -CN, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -OC(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -P(=O)(OalquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -P(=O)(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, arilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>5a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de -OR<sub>b</sub>, CN, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub> y -NR<sub>a</sub>S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>cicloalquilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona de H, F, Cl, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, =N-OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=NH)alquilo C<sub>1-3</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, un carbociclo, y un heterociclo; alternativamente, dos grupos R<sub>7</sub> se toman juntos para formar un carbociclo o heterociclo;

R<sub>8</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo C<sub>3-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

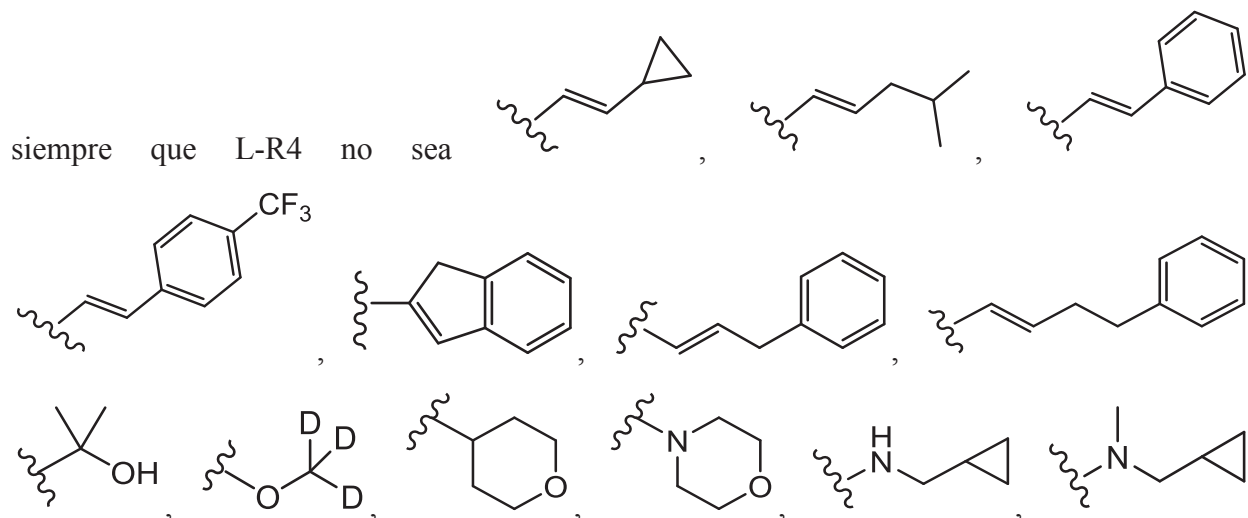
R<sub>d</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

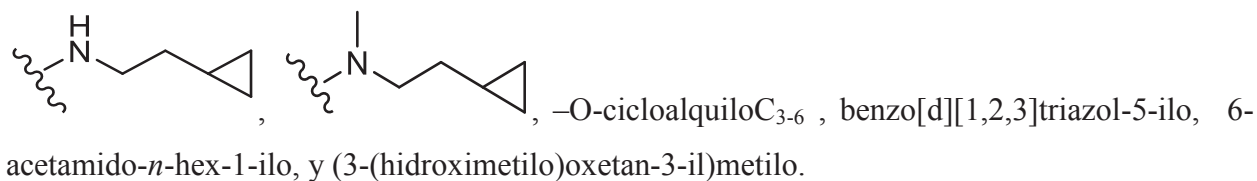
R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>f</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, Si(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, C(=O)R<sub>f</sub>, C(=O)OR<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido por OH, alqueno C<sub>2-5</sub>, alquino C<sub>2-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, y 2;

r, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3, y 4; y





## 2. Definiciones

**[0010]** A lo largo de la especificación y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará todos los isómeros estéreos y ópticos y racematos de los mismos donde existen dichos isómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C = N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans*- (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Los compuestos presentes pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse mediante la resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procedimientos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios hechos allí se consideran parte de la presente invención. Cuando los productos enantioméricos o diastereoméricos son preparados, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso de los productos finales de la presente invención se obtienen ya sea en forma de sal o libre (neutral). Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base o ácido libre se pueden convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, forma libre y sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reorganizan. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

**[0011]** Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenio" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "C<sub>1</sub> a alquilo C<sub>12</sub> " o "alquilo C<sub>1-12</sub> " (o alquilenio), pretende incluir C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> y alquilo C<sub>12</sub> grupos; "C<sub>4</sub> a alquilo C<sub>18</sub>" o "alquilo C<sub>4-18</sub>" (o alquilenio), se pretende incluir C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, y alquilo C<sub>18</sub> grupos. Adicionalmente, por ejemplo, "C<sub>1</sub> a alquilo C<sub>6</sub> " o "alquilo C<sub>1-6</sub>" denota alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno reemplazado por otro grupo químico. Grupos alquilo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (*e.g.*, n-propilo y isopropilo), butilo (*e.g.*, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo), y pentilo (*e.g.*, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se utiliza "alquilo C<sub>0</sub>" o "alquilenio C<sub>0</sub>", pretende denotar un enlace directo.

**[0012]** "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferiblemente uno a dos, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquenilo C<sub>2-6</sub>" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2metilo2-propenilo, y 4-metilo3-pentenilo.

**[0013]** "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferiblemente uno a tres, enlaces de carbonos triples que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>; tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo.

**[0014]** El término "alcoxilo" o "alquiloxilo" se refiere a un grupo Oalquilo. Por ejemplo, "alcoxilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxilo C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Grupos alcoxilo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi (*ej.*, n-propoxi y isopropoxi), y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxilo" representa un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metilS y etilS.

**[0015]** "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir ambos grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido por 1 o más halógenos. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2 trifluoroetilo, heptafluoropropilo, y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir ambos grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido por 1 o más átomos de flúor.

**[0016]** El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" pretende incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo se incluyen en la definición de "cicloalquilo". El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenos ciclados. Cicloalquenilo C<sub>4-6</sub> pretende incluir grupos cicloalquenilo C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Grupos cicloalquenilo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, ciclobutenilo, ciclopentinilo, y ciclohexenilo.

**[0017]** Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" se refiere a cualquier anillo estable de hidrocarburo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o tricíclico o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente no saturado, no saturado o aromático. Ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo, y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra arriba, los anillos con puente también se incluyen en la definición de carbociclo (*ej.*, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos de que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo. Cuando se utiliza el término "carbociclo" se pretende incluir "arilo." Un anillo puenteado ocurre cuando uno o más, preferiblemente uno a tres, átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes.

Puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

**[0018]** Tal como se usa en el presente documento, el término "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo benzo fusionado con un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente no saturado o no saturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono, lo que da como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito aquí puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y indanilo. "Carbociclo", "carbociclilo", o "residuo carbocíclico" también pueden referirse a compuestos espiro, por ejemplo, un espiro[3.3]heptano.

**[0019]** Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, que incluyen, por ejemplo, fenilo y naftilo. Las fracciones arilo son bien conocidas y descritas, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 15ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2007). "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo.

**[0020]** Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" significa un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, de 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente no saturado o totalmente no saturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N → O y S (O) p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos aquí pueden estar sustituidos en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede

opcionalmente cuaternizarse. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. Cuando se utiliza el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

**[0021]** Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenedioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen compuestos de anillo fusionado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

**[0022]** Ejemplos de heterociclos de 5- a 10 -miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, pirazinil, piperazinil, piperidinil, imidazolil, imidazolidinil, indolil, tetrazolil, isoxazolil, morfolinil, oxazolil, oxadiazolil, oxazolidinil, tetrahydrofuranil, tiadiazinil, tiadiazolil, tiazolil, triazinil, triazolil, benzimidazolil, 1*H*-indazolil,

benzofuranil, benzotiofuranil, benztetrazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzoxazolil, oxindolil, benzoxazolinil, benzotiazolil, benzisotiazolil, isatinoil, isoquinolinil, octahidroisoquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinolinil, isoxazolopiridinil, quinazolinil, quinolinil, isotiazolopiridinil, tiazolopiridinil, oxazolopiridinil, imidazolopiridinil, y pirazolopiridinil.

**[0023]** Ejemplos de 5- heterociclos de 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, pirazinil, piperazinil, piperidinil, imidazolil, imidazolidinil, indolil, tetrazolil, isoxazolil, morfolinil, oxazolil, oxadiazolil, oxazolidinil, tetrahidrofuranil, tiadiazinil, tiadiazolil, tiazolil, triazinil, y triazolil. También se incluyen compuestos de anillo fusionado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

**[0024]** Como se usa en este documento, el término "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente no saturado o no saturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

**[0025]** El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1.

**[0026]** Ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, quinolinil, isoquinolinil, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo,

5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

**[0027]** Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende significar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, quinolil, isoquinolil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, pirroil, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benzotiazolil, isoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, isotiazolil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, indolinil, benzodioxolanil, Y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N → O y S (O) p, en donde p es 0, 1 o 2).

**[0028]** Ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, pirazinil, imidazolil, imidazolidinil, tetrazolil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, oxazolidinil, tiadiazinil, tiadiazolil, tiazolil, triazinil, y triazolil.

**[0029]** Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado se produce cuando uno o más, preferiblemente uno a tres, átomos (es decir, C, O, N, o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de nitrógeno-carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

**[0030]** El término "contraión" se usa para representar una especie con carganegativa tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie con carga positiva, tales como sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), amonio ( $\text{R}_n\text{NH}_m^+$  donde  $n=0-4$  y  $m=0-4$ ) y similares.

**[0031]** Cuando se utiliza un anillo puenteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

**[0032]** Como se usa en este documento, el término "grupo protector de amina" se refiere a cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que es estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4M y R7M, un

nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que cumplen estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya divulgación se incorpora aquí como referencia. Ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: (1) tipos acilo tal como formilo, trifluoracetilo, ftalilo, y p-toluenosulfonil; (2) tipos de carbamato aromático tales como benciloxycarbonil (Cbz) y benciloxycarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxycarbonilo, y 9-fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc); (3) tipos de carbamato alifático tales como *tert*-butiloxycarbonil (Boc), etoxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo, y aliloxycarbonil; (4) tipos de carbamato de alquilo cíclico tales como ciclopentiloxycarbonil y adamantiloxycarbonil; (5) tipos alquilo tales como trifenilmetil y bencilo; (6) trialkilsilano tal como trimetilsilano; (7) tiol que contiene tipos tales como feniltiocarbonil y ditiasuccinoil; y (8) tipos alquilo tales como trifenilmetilo, metilo, y bencilo; y tipos alquilo sustituidos tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, y *t*-butilo; y tipos trialkilsilano tales como trimetilsilano.

**[0033]** Como se conoce en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo no-hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Los enlaces dobles del anillo, tal como se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

**[0034]** En casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, éstos pueden convertirse en N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

**[0035]** Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo se muestra para ser sustituido por 0-3 R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido por hasta tres grupos R, y en cada aparición R se selecciona independientemente de la definición de R.

**[0036]** Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo al cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente.

**[0037]** Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

**[0038]** La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del sano juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable beneficio / riesgo.

**[0039]** Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto precursor se modifica al hacer sales ácidas o alcalinas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como 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 utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 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, pivalato,

propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

**[0040]** Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y  $N^+$  (alquilo  $C_{1-4}$ ). Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

**[0041]** Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor que contiene una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica apropiada de la base o ácido en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Allen, Jr., L.V., ed., *Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, 22a Edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

**[0042]** Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (*es decir*, el compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), y Widder, K. eds., *Methods in Enzymology*, 112: 309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "*Design y Application of Prodrugs*", Krosgaard-Larsen, P., eds., *A Textbook of Drug Design y Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); y

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);

e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); y

f) Rautio, J., ed., *Prodrugs y Targeted Delivery (Methods y Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

**[0043]** Los compuestos que contienen un grupo carboxilo pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos de la Fórmula I *per se*. Tales profármacos se administran preferiblemente por vía oral debido a que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede utilizar cuando el éster por sí mismo está activo, o en aquellos casos donde ocurre la hidrólisis en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la Fórmula I incluyen alquiloC<sub>1-6</sub>, alquilbenciloC<sub>1-6</sub>, 4-metoxibenzilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C<sub>1-6</sub> alcanoiloxialquilo-C<sub>1-6</sub> (ej., acetoximetilo, pivaloiloximetil o propioniloximetil), C<sub>1-6</sub>alcocixarboniloxi-alquiloC<sub>1-6</sub> (ej., metoxicarbonil-oximetil o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetil, fenilgliciloximetil, (5-metilo-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos utilizados, por ejemplo, en las artes de la penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

**[0044]** La preparación de profármacos es bien conocida en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles y Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2<sup>a</sup> Edición, reproducida (2006)); Testa, B, *Hydrolysis in Drug y Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry y Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3<sup>ra</sup> Edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

**[0045]** La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos presentes. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y (símbolo D o 2H) y tritio (símbolo T o 3H). Por ejemplo, un grupo metilo se puede representar con CH<sub>3</sub> o CD<sub>3</sub>. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos etiquetados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo etiquetado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no etiquetado empleado de otra manera.

[0046] El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina del sólido cristalino. Las moléculas solventes en el solvato pueden presentarse en una configuración regular y/o una configuración no ordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas solventes. "Solvato" abarca ambos solvatos en fase de solución y aislables. Los solvatos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos, y isopropanolatos. Métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

[0047] Los términos "afinidad medible" y "inhibir mesuradamente", como se utilizan en este documento, significan un cambio medible en la actividad de **PAD4** entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y PAD4, y una muestra equivalente que comprende **PAD4** en la ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

[0048] Las abreviaturas utilizadas en la presente, se definen a continuación: "1 x" por una vez, "2 x" por dos veces, "3 x" por tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "mL" para mililitro o mililitros, "µL" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "aq" para "acuoso", "sat" o "sat'd" para saturado, "MW" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "MS" o "Especificación de masa" para espectrometría de masas "ESI" para espectroscopía de masas de ionización por electropulverización, "HR" ara alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para espectrometría de masas para cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía de líquidos a alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efecto Overhauser nuclear, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz, y "α", "β", "R", "S", "E", "Z" y "ee" son designaciones estereoquímicas

conocidas por los expertos en la técnica. Como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están, dentro del alcance del sano criterio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y están acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

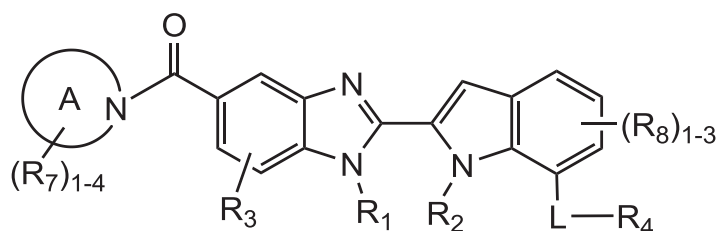
|                                 |                                                                         |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| AcOH o HOAc                     | ácido acético                                                           |
| ACN                             | acetonitrilo                                                            |
| Alk                             | Alquilo                                                                 |
| AlMe <sub>3</sub>               | Trimetilaluminio                                                        |
| BBr <sub>3</sub>                | tribromuro de boro                                                      |
| Bn                              | bencilo                                                                 |
| Boc                             | <i>terc</i> -butiloxicarbonilo                                          |
| reactivo BOP                    | Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-<br>iloxitris(dimetilamino)fosfonio |
| Bu                              | butilo                                                                  |
| <i>i</i> -Bu                    | isobutilo                                                               |
| <i>t</i> -Bu                    | <i>terc</i> -butilo                                                     |
| <i>t</i> -BuOH                  | <i>terc</i> -butanol                                                    |
| Cbz                             | carbobenciloxi                                                          |
| CDCl <sub>3</sub>               | deutero-cloroformo                                                      |
| CD <sub>3</sub> OD              | deutero-metanol                                                         |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | diclorometano                                                           |
| CH <sub>3</sub> CN              | acetonitrilo                                                            |
| CHCl <sub>3</sub>               | cloroformo                                                              |
| DCM                             | diclorometano                                                           |
| DIEA, DIPEA o Base<br>de Hunig  | diisopropiletilamina                                                    |
| DMF                             | dimetilformamida                                                        |
| DMSO                            | Dimetil sulfoxido                                                       |

|                                    |                                                             |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Et                                 | etilo                                                       |
| Et <sub>3</sub> N o TEA            | triethylamina                                               |
| Et <sub>2</sub> O                  | éter dietílico                                              |
| EtOAc                              | acetato de etilo                                            |
| EtOH                               | etanol                                                      |
| HCl                                | ácido hidrolórico                                           |
| HPLC                               | Cromatografía líquida de alto desempeño                     |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | Carbonato de potasio                                        |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>    | hidrogenofosfato de potasio                                 |
| LCMS                               | cromatografía líquida- espectrometría de masas              |
| LiHMDS                             | bis(trimetilsilil)amida de litio                            |
| LG                                 | grupo saliente                                              |
| Me                                 | metilo                                                      |
| MeOH                               | metanol                                                     |
| MgSO <sub>4</sub>                  | sulfato de magnesio                                         |
| MsOH o MSA                         | ácido metilsulfónico                                        |
| NaCl                               | cloruro de sodio                                            |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>    | carbonato de sodio                                          |
| NaHCO <sub>3</sub>                 | bicarbonato de sodio                                        |
| NaOH                               | hidróxido sódico                                            |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | sulfato sódico                                              |
| NH <sub>3</sub>                    | amoníaco                                                    |
| NH <sub>4</sub> Cl                 | Cloruro de amonio                                           |
| NH <sub>4</sub> OAc                | acetato de amonio                                           |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>               | acetato de paladio(II)                                      |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | Dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)                         |
| PG                                 | Grupo protector                                             |
| Ph                                 | fenilo                                                      |

|                      |                                                |
|----------------------|------------------------------------------------|
| Pr                   | propilo                                        |
| <i>i</i> -Pr         | isopropilo                                     |
| <i>i</i> -PrOH o IPA | isopropanol                                    |
| Rt                   | tiempo de retención                            |
| SiO <sub>2</sub>     | óxido de sílice                                |
| SFC                  | Cromatografía de fluido supercrítico           |
| TBAI                 | Yoduro de tetrabutilamonio                     |
| TEA                  | triethylamina                                  |
| TFA                  | ácido trifluoroacético                         |
| TFAA                 | Anhídrido trifluoroacético                     |
| THF                  | tetrahidrofurano                               |
| TiCl <sub>4</sub>    | tetracloruro de titanio                        |
| T3P                  | Anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico-1 |

### 3. Descripción de los Compuestos de Ejemplo

[0049] En un primero aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I),



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A es heterociclilo de 4 a 15 miembros sustituido por 1-4 R<sub>7</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona de -CH<sub>3</sub> y -CD<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de H, F, Cl, Br, y -OR<sub>b</sub>;

L está ausente o se selecciona de -NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>-, -O-, y -C(=O)-;

R<sub>4</sub> se selecciona de -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-R<sub>5a</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>, y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo

C<sub>3-12</sub> sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, NR<sub>6</sub>, O, y S y sustituido por 1-5 R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -CN, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -OC(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, P(=O)(OalquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, P(=O)(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub> sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, arilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>5a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de -OR<sub>b</sub>, CN, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub> y -NR<sub>a</sub>S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>cicloalquilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona de H, F, Cl, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, =N-OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=NH)alquilo C<sub>1-3</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, un carbociclo, y un heterociclo; alternativamente, dos grupos R<sub>7</sub> se toman juntos para formar un carbociclo o heterociclo;

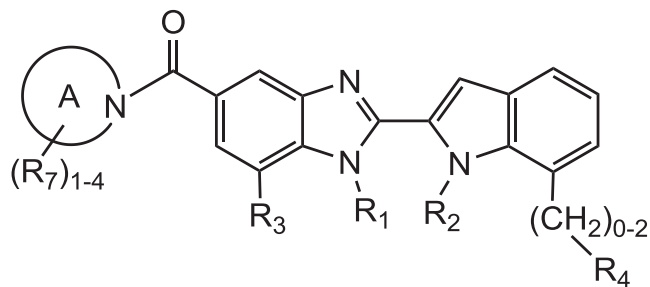
R<sub>8</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

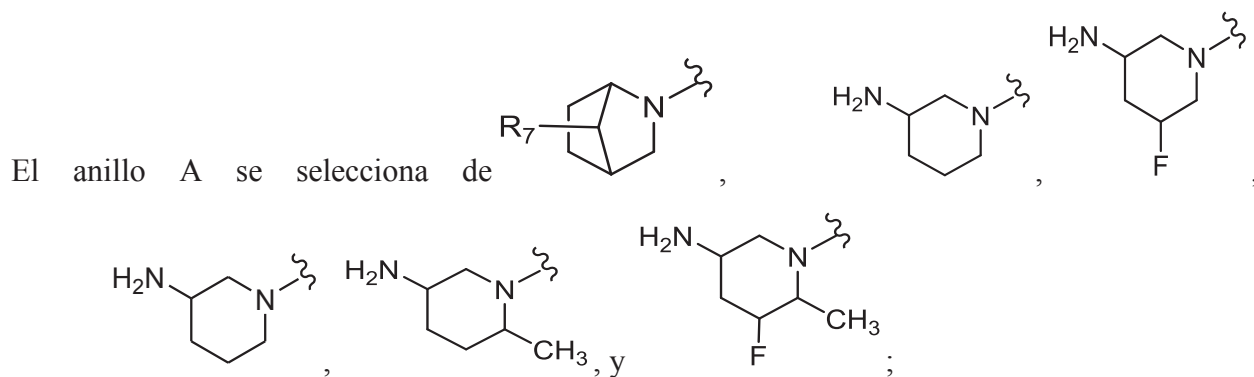
R<sub>c</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo C<sub>3-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;





(II)

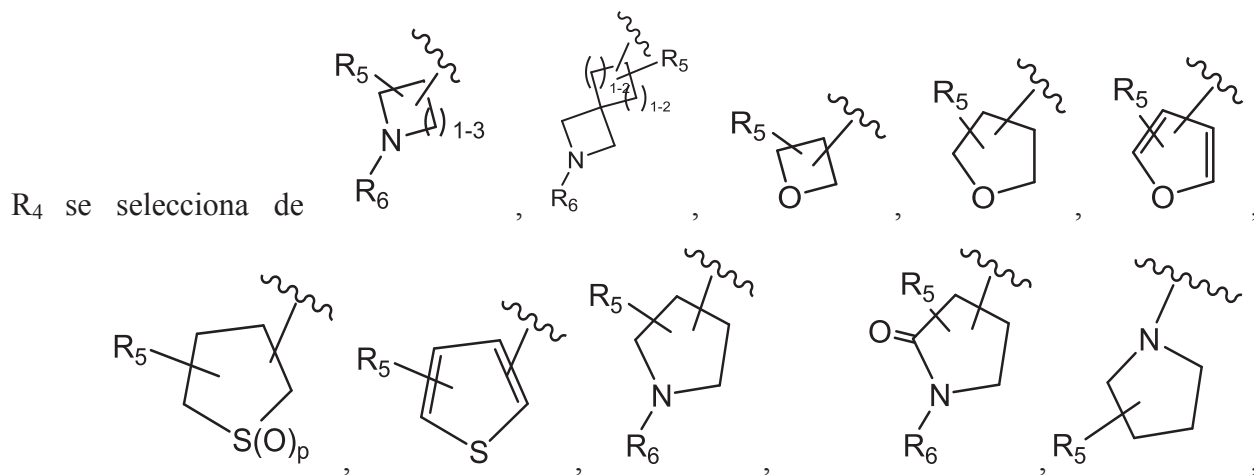
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer aspecto; en donde:

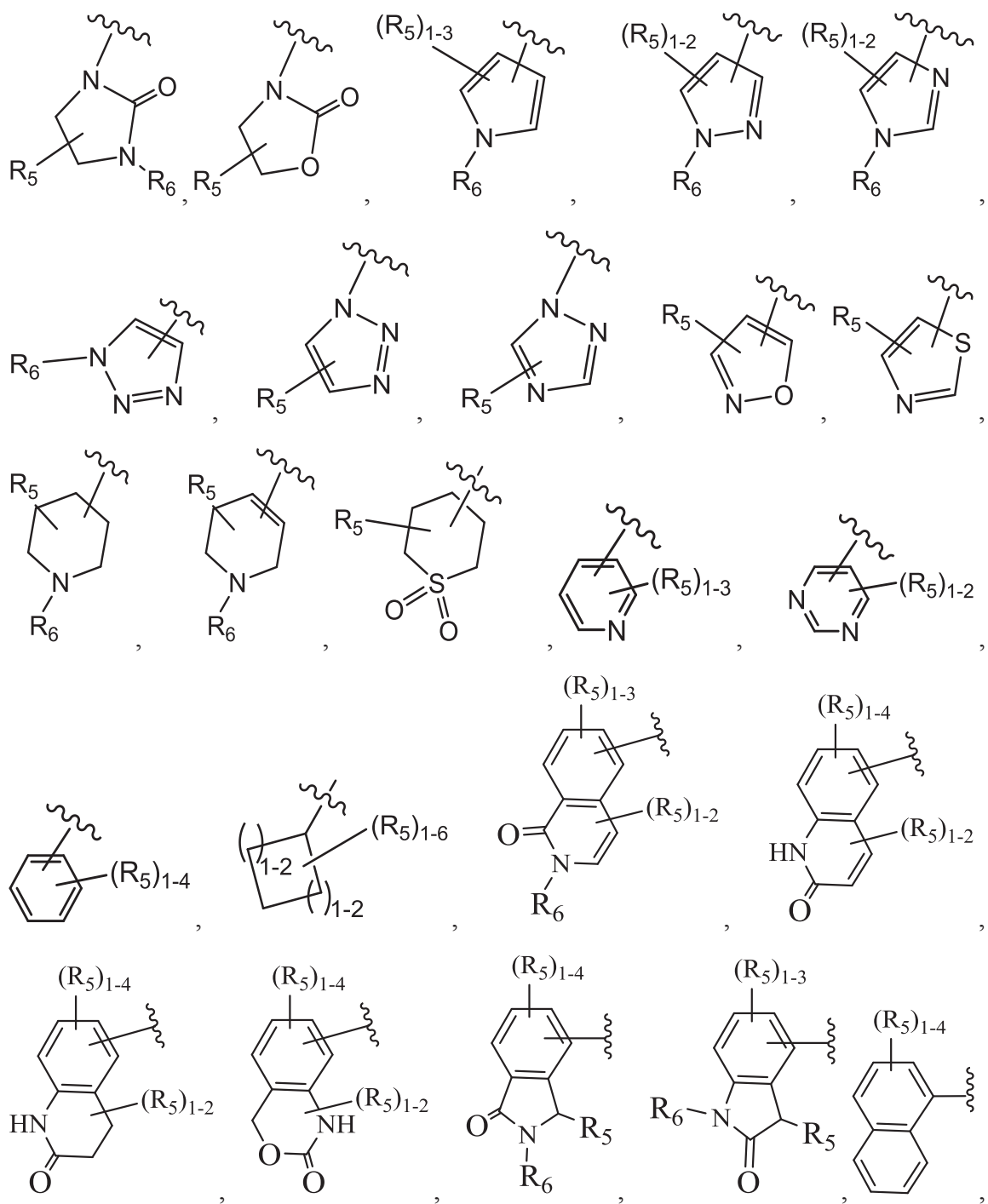


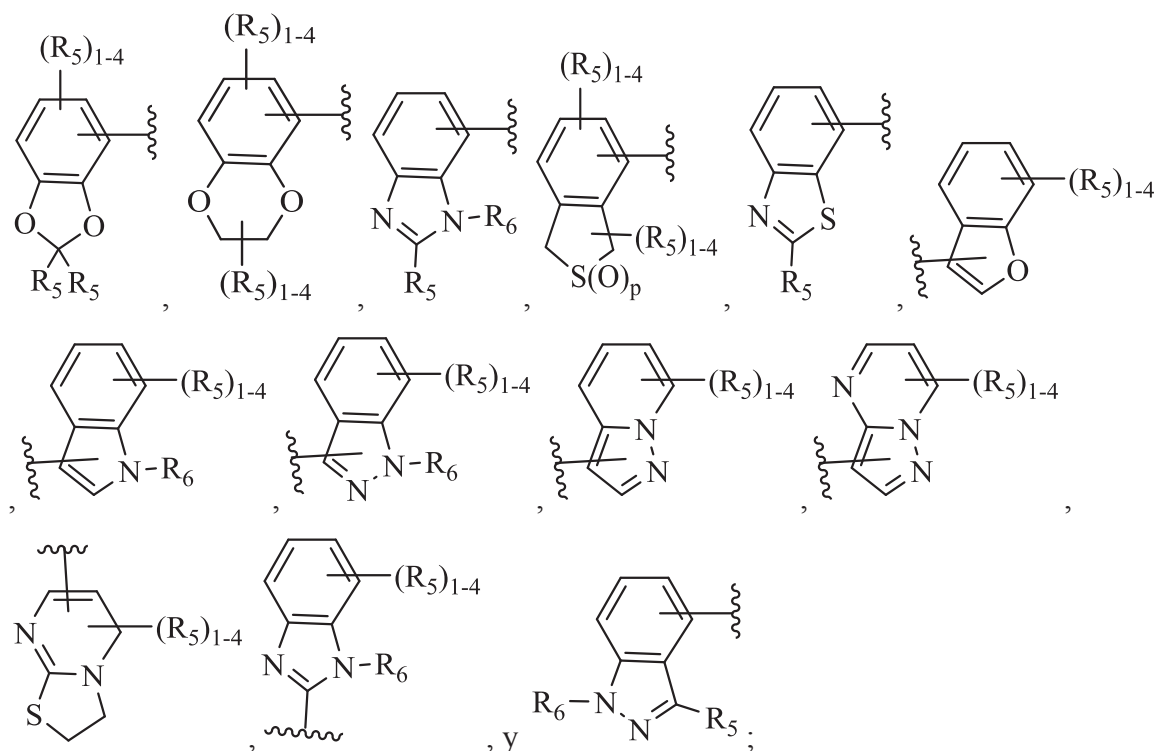
R<sub>1</sub> se selecciona de -CH<sub>3</sub> y -CD<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de metilo, etilo, y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo sustituido por 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de H, F, Cl, Br, y -OalquiloC<sub>1-4</sub>;







$R_5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br,  $C_{1-4}$ alquilo sustituido por 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , nitro,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-OR_b$ ,  $-CN$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-OC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-P(=O)(alquiloC_{1-4})_2$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido por 0-4  $R_e$ , arilo sustituido por 0-4  $R_e$ , y heterociclilo sustituido por 0-4  $R_e$ ;

$R_6$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-3}$  sustituido por 0-4  $R_e$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido por 0-4  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-4  $R_e$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclo  $C_{3-10}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido por 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ;

R<sub>c</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquienilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo C<sub>3-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

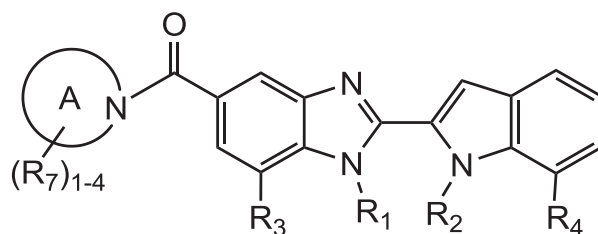
R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>f</sub>, alquienilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OalquiloC<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido por OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, y 2; y

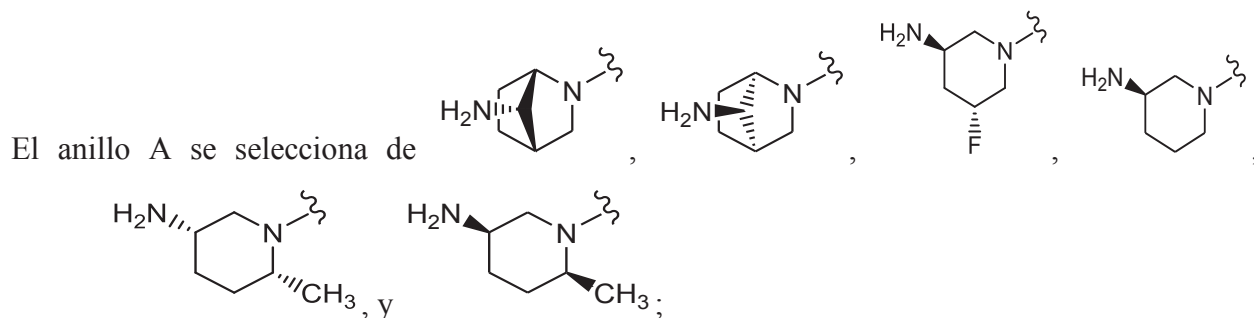
r, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0051]** En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primero y segundo aspectos, en donde:

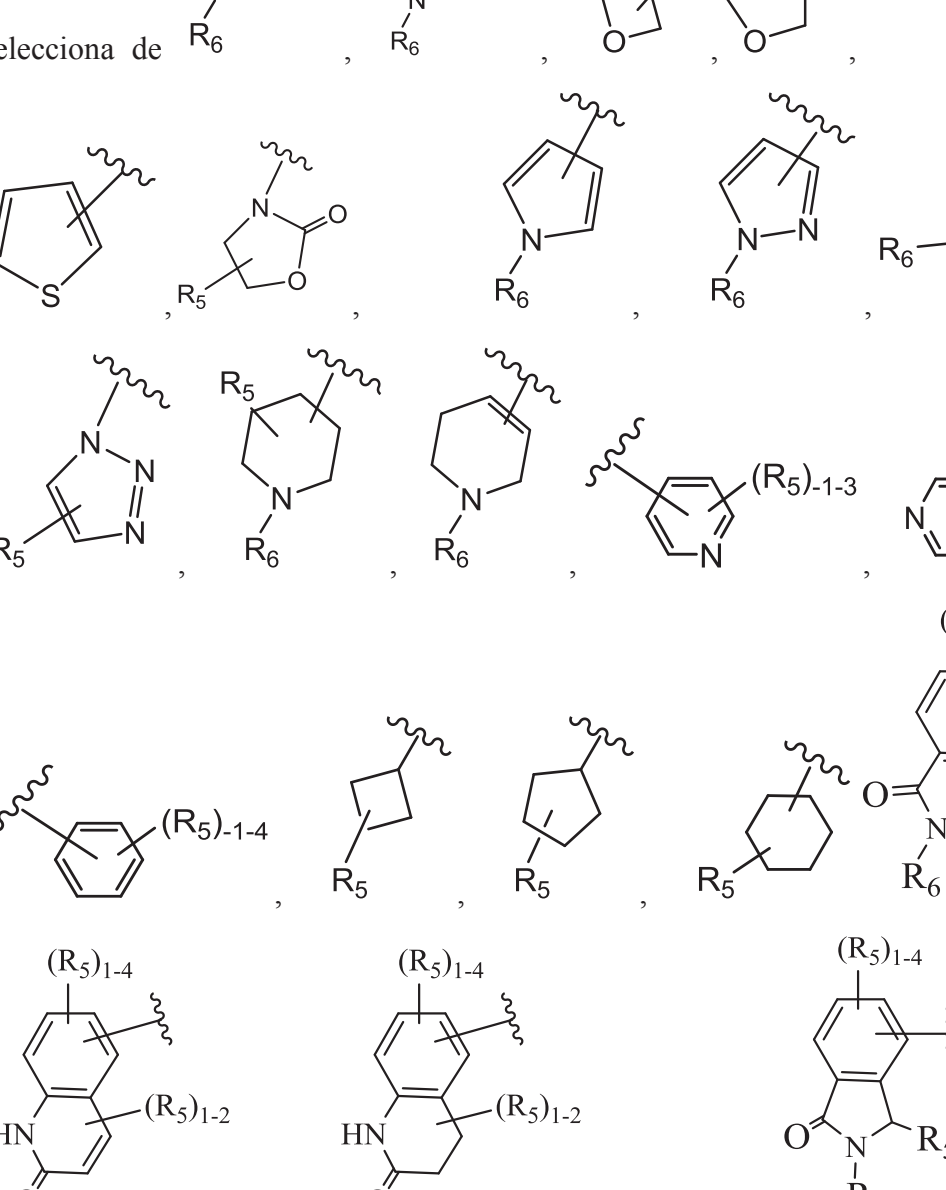


R<sub>1</sub> se selecciona de -CH<sub>3</sub> y -CD<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo;

R<sub>3</sub> se selecciona de H, F, y -OalquiloC<sub>1-4</sub>;

$R_4$  se selecciona de



R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>b</sub>, -CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -

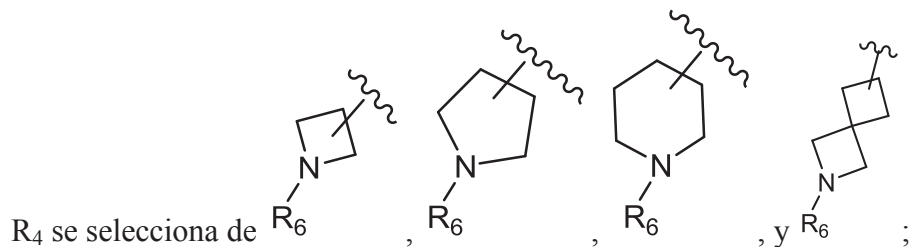
$C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-OC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ , cicloalquilo $C_{3-6}$  sustituido por 0-4  $R_e$ ,  
 arilo sustituido por 0-4  $R_e$ , y heterociclilo sustituido por 0-4  $R_e$ ;  
 $R_6$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  
 $-$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ , arilo sustituido por 0-4  $R_e$ , y  
 heterociclilo sustituido por 0-4  $R_e$ ;  
 $R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  
 $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  
 $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por  
 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo  
 heterocíclico sustituido por 0-5  $R_e$ ;  
 $R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  
 alqueno  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-10}$   
 carbociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ;  
 $R_c$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  
 $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -  
 carbociclo  $C_{3-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ;  
 $R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_f$ ,  
 alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ - cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN,  
 $NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ , y  $-(CH_2)_rO$ alquilo $C_{1-4}$ ;  
 $R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$   
 opcionalmente sustituido por OH, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y fenilo;  
 $p$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, y 2; y  
 $r$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0052]** En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal  
 farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el alcance del primero, segundo y tercer  
 aspectos, en donde:

$R_1$  es  $-CH_3$ ;

$R_2$  se selecciona de  $-CH_3$  y  $-CH_2$ -ciclopropilo;

$R_3$  es  $-O$  alquilo  $C_{1-4}$ ;



$R_6$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ , y  $-C(=O)CH_2NR_aR_a$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido por 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ;

$R_c$ , en cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclo  $C_{3-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ;

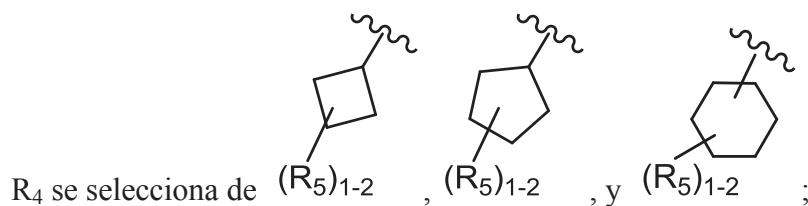
$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_f$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ , y  $-(CH_2)_rO$ alquilo $C_{1-4}$ ;

$R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido por OH, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y fenilo;

$p$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, y 2; y

$r$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0053]** En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el alcance del primero, segundo y tercer aspectos, en donde:



R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -OR<sub>b</sub>, -CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -OC(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o arilo es sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

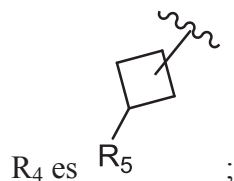
R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OalquiloC<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido por OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, y 2; y

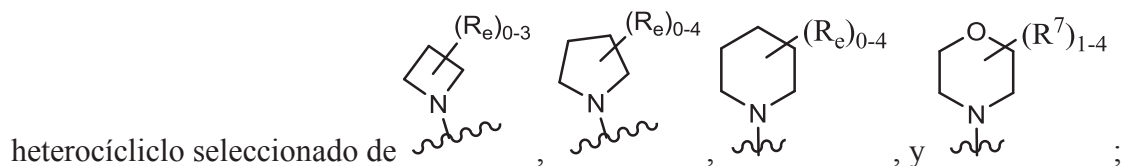
r, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0054]** En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el alcance del quinto aspecto, en donde:



R<sub>5</sub> se selecciona de -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NHC(=O)R<sub>b</sub>, y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo

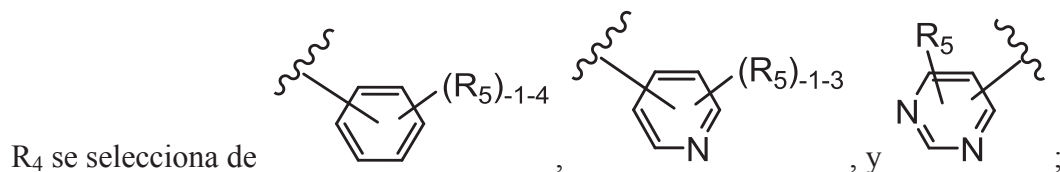


R<sub>b</sub> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, -C(=O)OH, -C(=O)O alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sub>f</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido por OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo.

**[0055]** En un septimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el alcance del primero, segundo y tercer aspectos, en donde:



R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>OR<sub>b</sub>, -CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>NHC(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -OC(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, y arilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o arilo es sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

$R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ;

$R_c$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclo  $C_{3-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido por 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por 0-5  $R_f$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ , y  $-(CH_2)_rO$ alquilo  $C_{1-4}$ ;

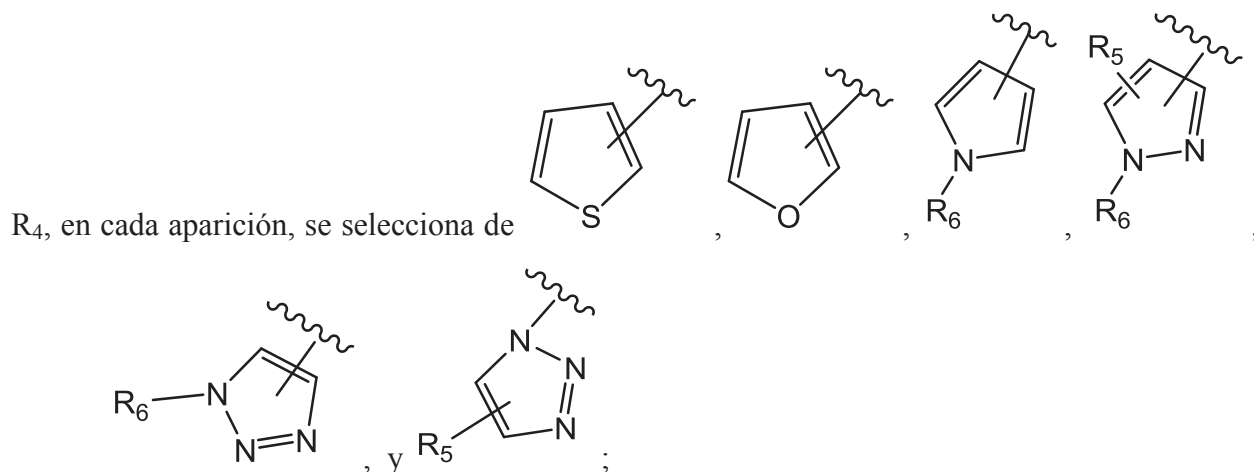
$R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido por OH, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0056]** En un octavo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el alcance del primero, segundo y tercer aspectos, en donde:

$R_2$  se selecciona de  $-CH_3$  y  $-CH_2$ -ciclopropilo sustituido por 0-2 F o Cl;



$R_5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , nitro,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-OR_b$ ,  $-CN$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-OC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $P(=O)(O$  alquilo  $C_{1-4})_2$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido por 0-4  $R_e$ , arilo sustituido por 0-4  $R_e$ , heterociclilo, sustituido por 0-4  $R_e$ ;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo C<sub>3-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>f</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, -C(=O)OH, -C(=O)O alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O alquenilo C<sub>2-4</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O alquinilo C<sub>2-4</sub>, y NH<sub>2</sub>;

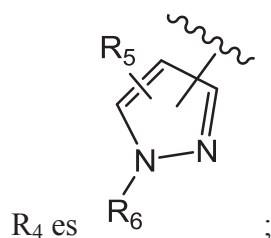
R<sub>f</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido por OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0057]** En un noveno aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el alcance de el octavo aspecto, en donde:

R<sub>2</sub> se selecciona de -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo sustituido por 0-2 F y Cl;



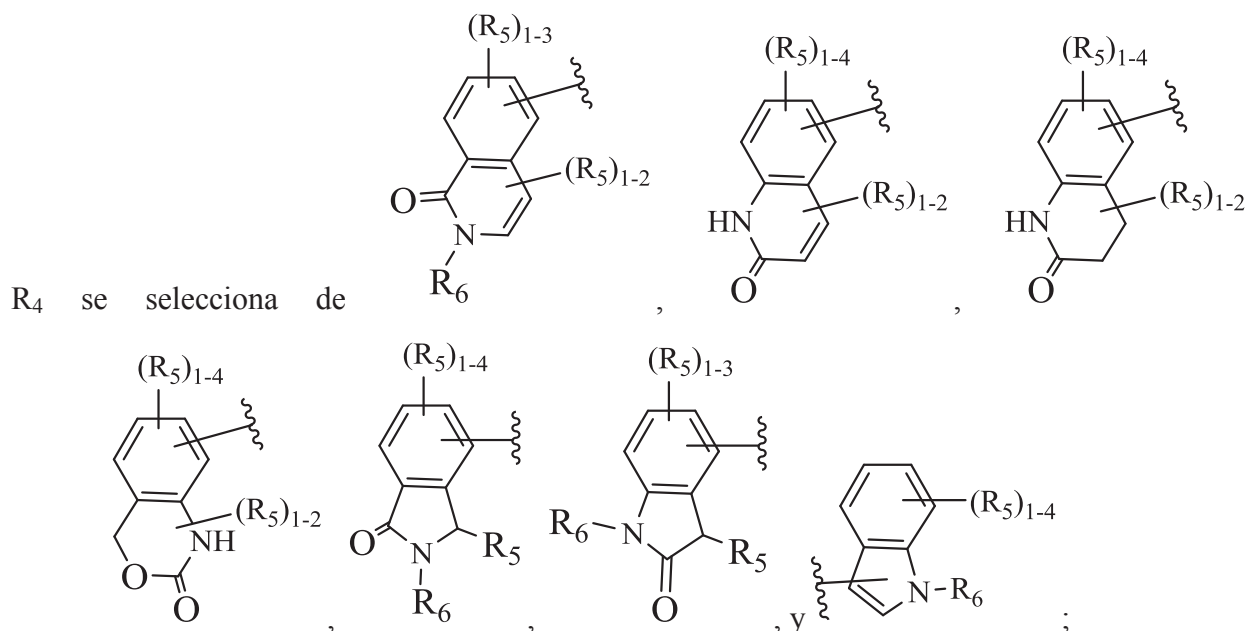
R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo, sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, F, Cl, Br, CN, -OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O alquilo C<sub>2-4</sub>; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2.

**[0058]** En un decimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el alcance del primero, segundo y tercer aspectos, en donde:



R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, OR<sub>b</sub>, -CN, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, -C(=O)OH, -C(=O)O alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O alquilo C<sub>1-4</sub>;

r, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1, 2, 3, y 4.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer aspecto; en donde:

R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, P(=O)(O alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, P(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, arilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, heterociclilo, sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>, fenilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido por 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5 R<sub>e</sub>,

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 0-5

R<sub>e</sub>,

R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> F, Cl, Br, CN, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente de cero, 1 y 2.

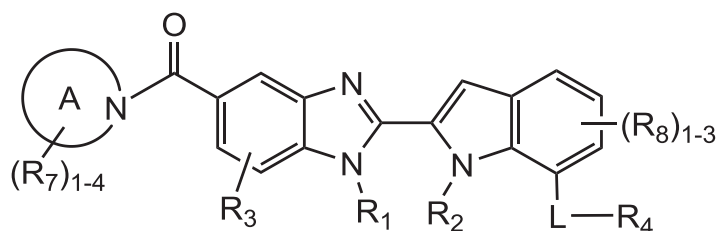
**[0060]** En un duodécimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el alcance de el primer aspecto, en donde:

L es ausente;

R<sub>4</sub> es -(CHR<sub>d</sub>)<sub>1-7</sub>-R<sub>5a</sub>; y

R<sub>5a</sub> se selecciona de OH, NH<sub>2</sub>, CN, C(=O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, C(=O)OH, y C(=O)O alquilo C<sub>1-4</sub>.

**[0061]** En un decimotercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es heterociclilo de 4- a 15- miembros sustituido con 1-7 R<sub>7</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo de 5-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NH, y NalquiloC<sub>1-3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona a partir de H y alquiloC<sub>1-3</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquiloC<sub>3-6</sub> con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona a partir de H, F, Cl, Br, y OR<sub>b</sub>;

L está ausente o se selecciona a partir de -NR<sub>a</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>-, y -C(=O)-;

R<sub>4</sub> se selecciona a partir de C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>1-7</sub>-R<sub>5a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con

1-5 R<sub>5</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquiloC<sub>3-12</sub> sustituido con 1-5 R<sub>5b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-

cicloalquenoC<sub>4-6</sub> sustituido con 1-5 R<sub>5b</sub>, y -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo que comprende

átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NR<sub>6</sub>, O, y S y sustituido con 1-5 R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, =O, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -CN, alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniloC<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquiniloC<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, --(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -OC(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -P(=O)(OalquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -P(=O)(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, arilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>5a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de CN, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub> y -NR<sub>a</sub>S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;

R<sub>5b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OR<sub>b</sub>, CN, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub> y -NR<sub>a</sub>S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona a partir de H, alquiloC<sub>1-3</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquiloC<sub>3-6</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

en cada aparición R<sub>7</sub> se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, CN, alquiloC<sub>1-3</sub>, =N-OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=NH)alquiloC<sub>1-3</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, un carbociclilo, y heterociclilo; alternativamente, dos grupos R<sub>7</sub> se toman en conjunto para formar un carbociclilo o un heterociclilo R<sub>8</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, y alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

$R_c$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5

$R_e$ , alquenilo $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_d$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5

$R_f$ , alquenilo $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , alquinilo $C_{2-6}$  sustituido con 0-5

$R_f$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo, Si(alquilo $C_{1-4}$ ) $_3$ , F, Cl, Br, CN, NO $_2$ , =O,

C(=O) $R_f$ , C(=O)OR $_f$ ,  $-(CH_2)_r$ OR $_f$ , S(O) $_p$ R $_f$ , C(=O)NR $_f$ R $_f$ , S(O) $_p$ NR $_f$ R $_f$ , y  $-(CH_2)_r$ NR $_f$ R $_f$ ;

$R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH,

alquilo $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido con OH, alquenilo $C_{2-5}$ , alquinilo $C_{2-5}$ ,

cicloalquilo $C_{3-6}$ , y fenilo, o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos

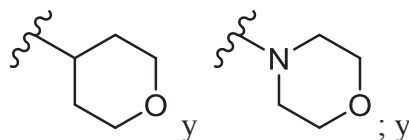
forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-4}$ ;

$p$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

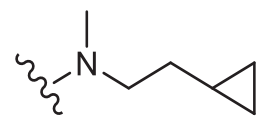
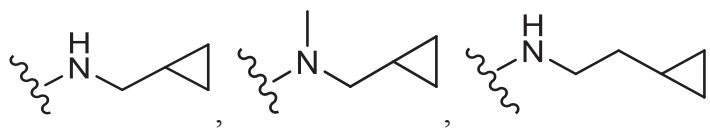
$r$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4;

con la condición que

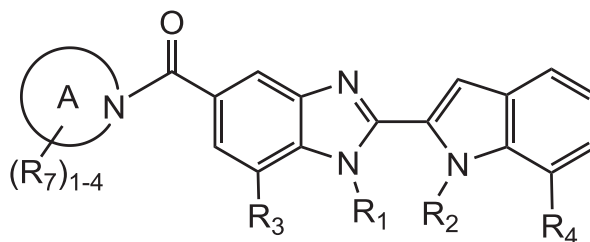
1) cuando L está ausente,  $R_4$  no es



2) cuando L es NR $_a$  -L- $R_4$  no es

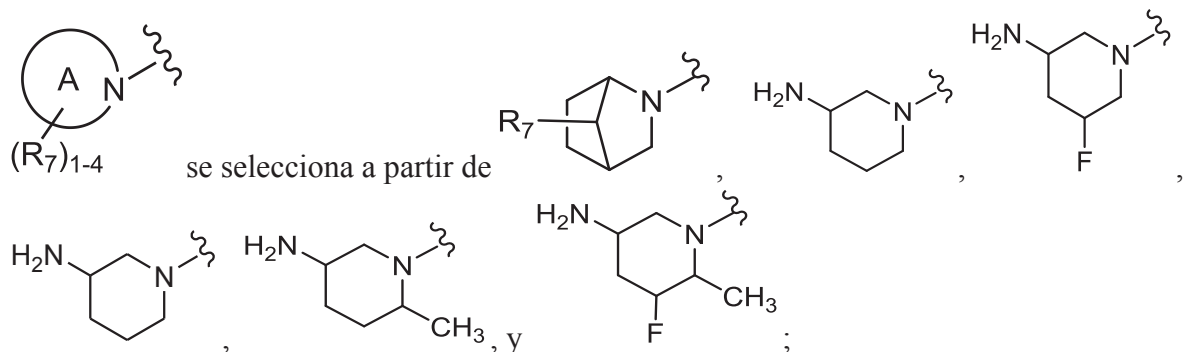


**[0062]** En un decimocuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (III):



## (III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimotercer aspecto, en donde:

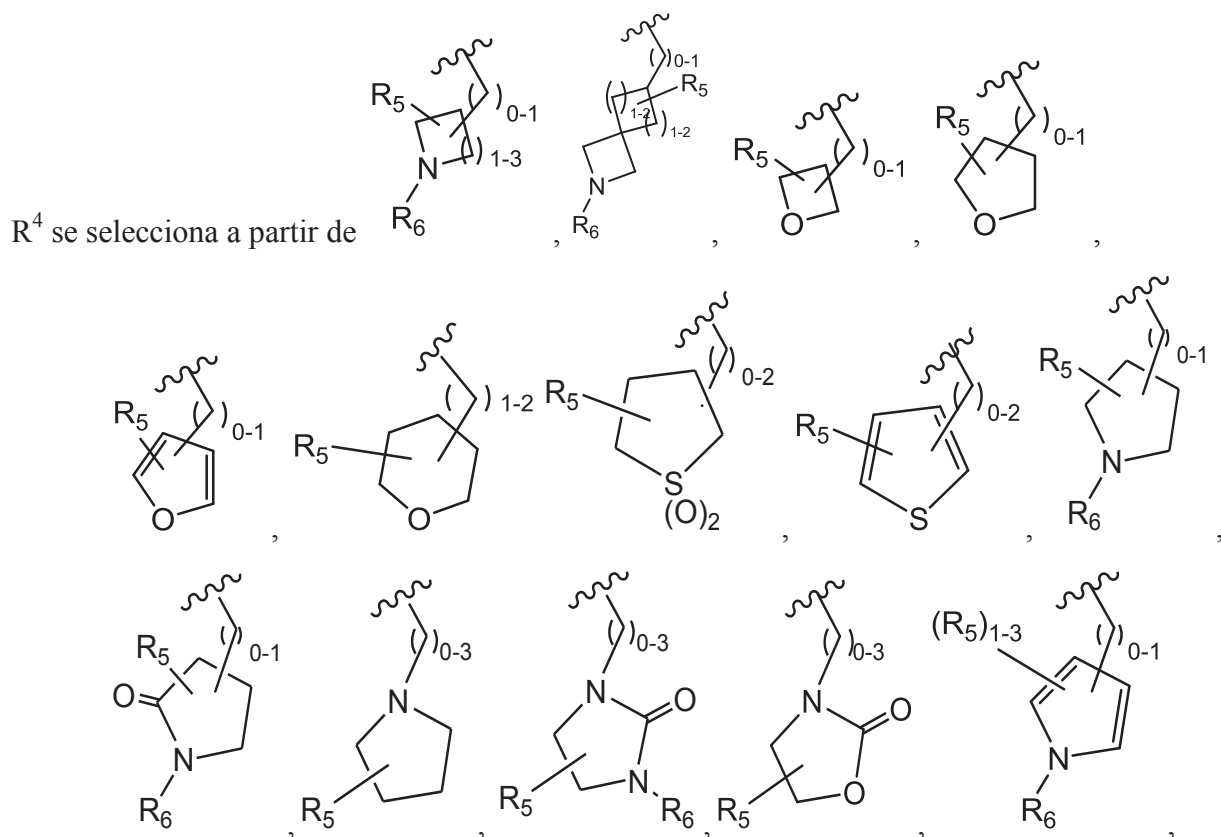


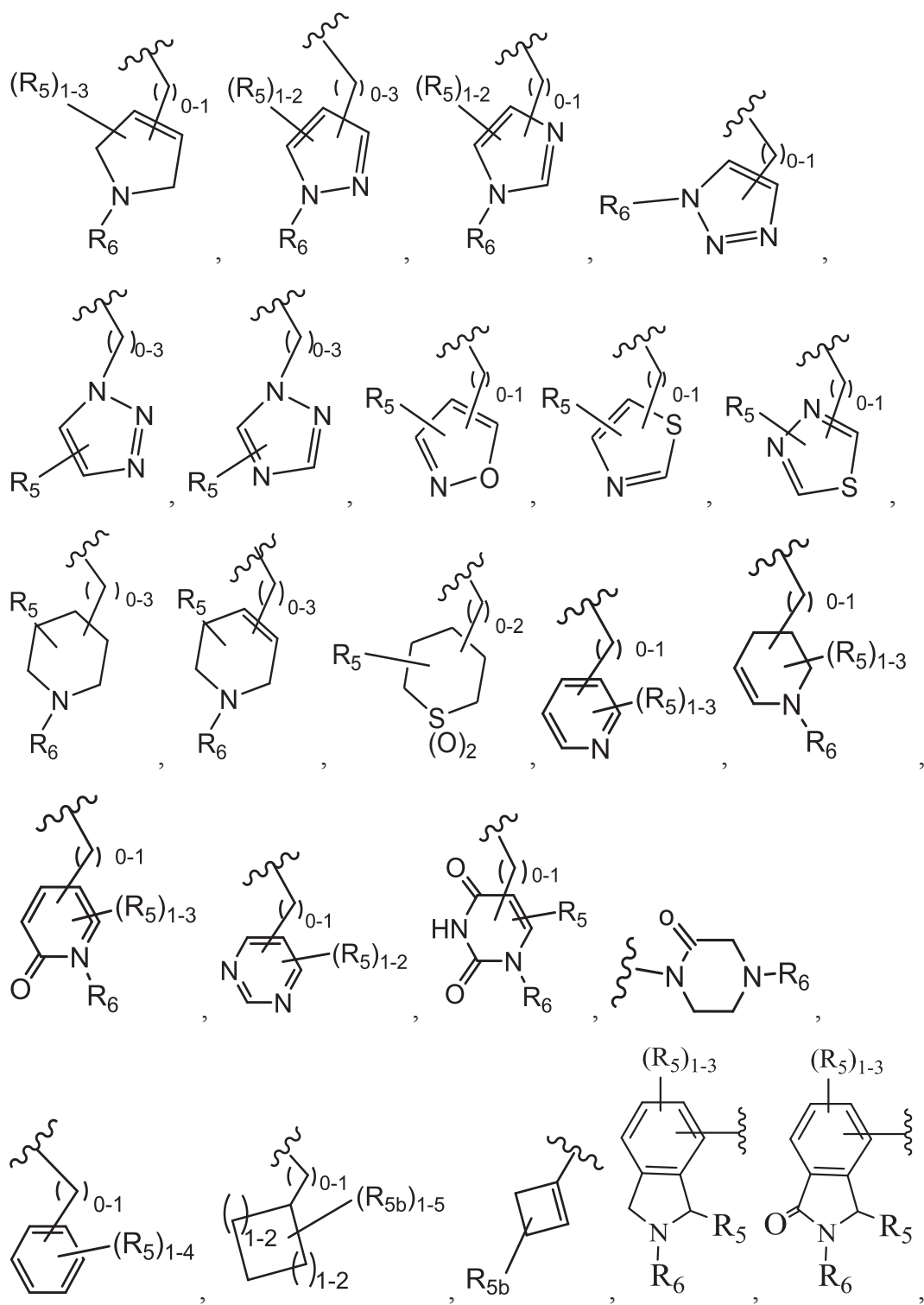
$R_1$  se selecciona a partir de  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CD}_3$ , y  $-\text{CH}_2$ -heterociclilo de 5-6 miembros que comprende

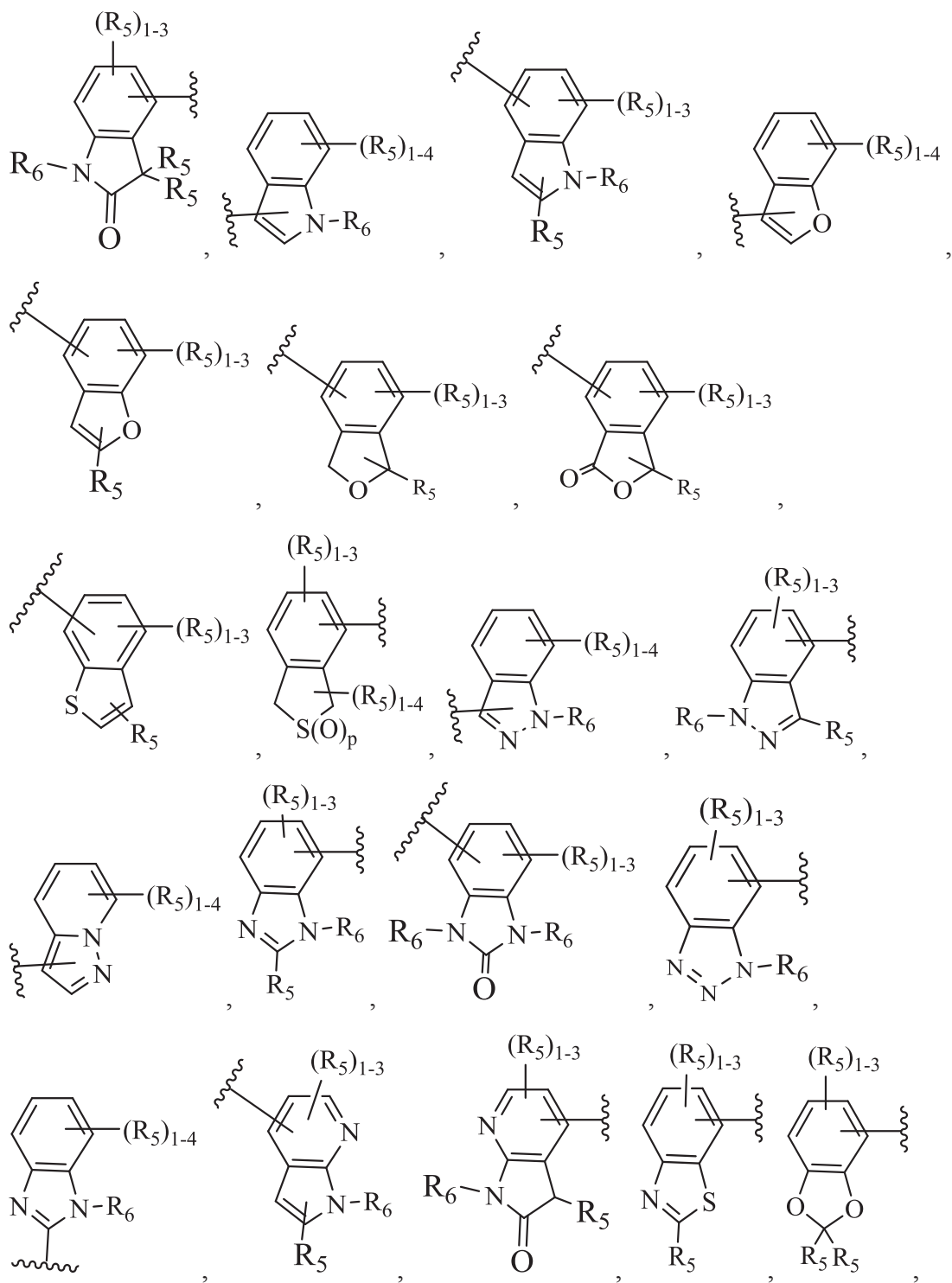
átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NH, y Nalquilo $\text{C}_{1-3}$ ;

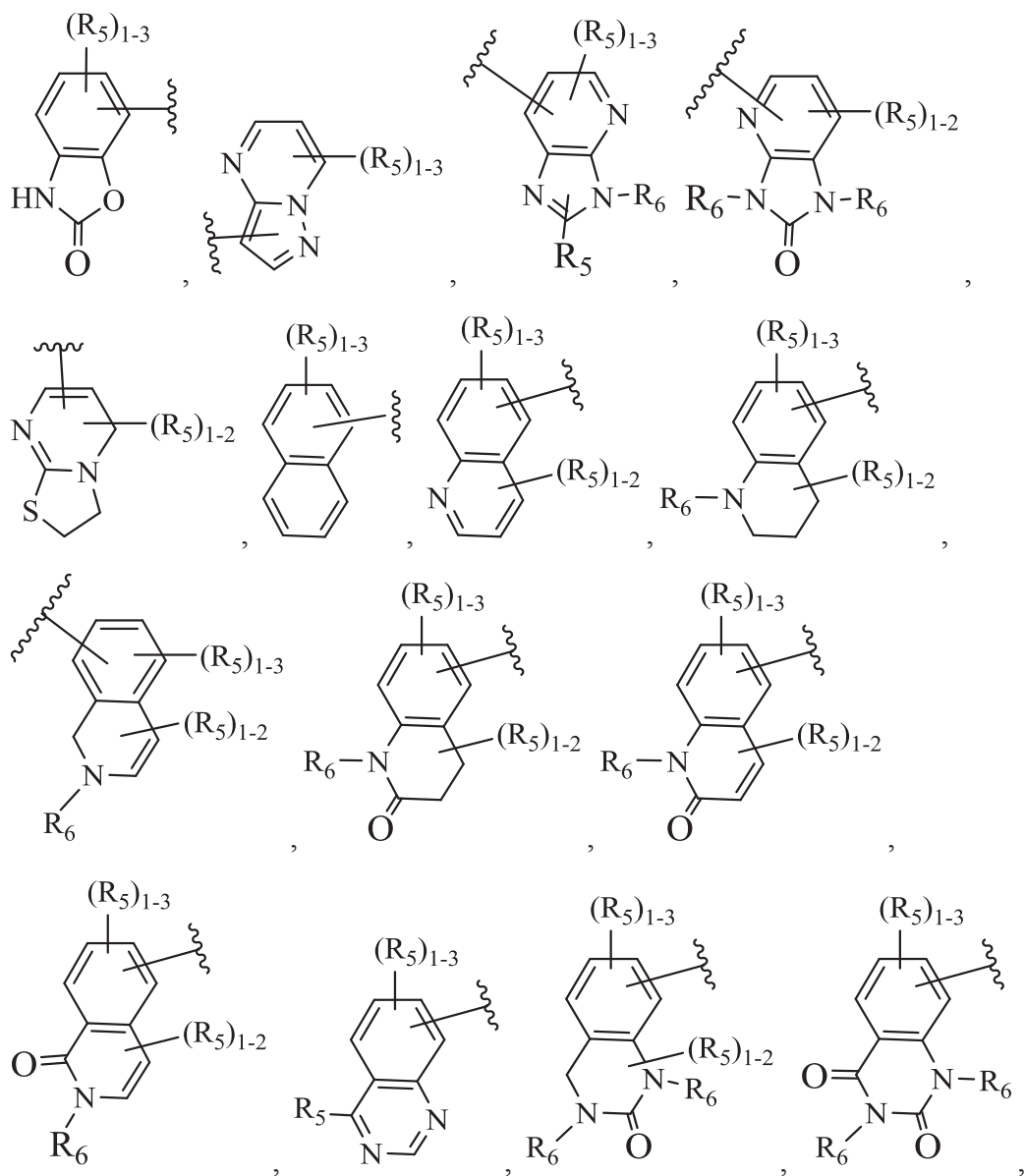
$R_2$  se selecciona a partir de  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , y  $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

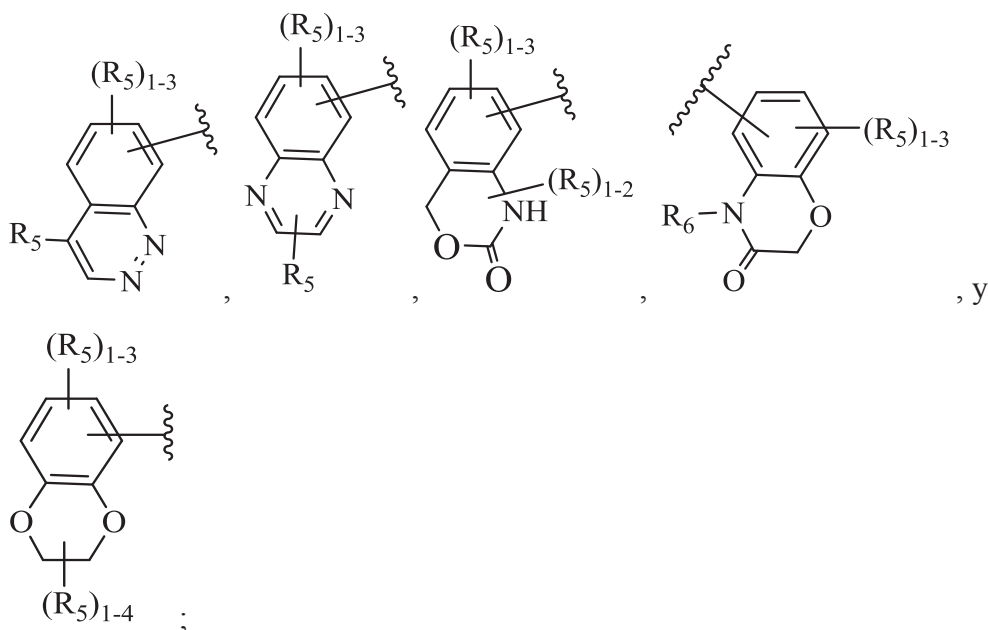
$R_3$  se selecciona a partir de H, F, Cl, Br, y  $-\text{OalquiloC}_{1-4}$ ;











R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-4</sub>, alquiniloC<sub>2-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, ---(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -OC(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -P(=O)(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -cicloalquiloC<sub>3-6</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, arilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>5b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OR<sub>b</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, y -NR<sub>a</sub>S(=O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-3</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,

$(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_c$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquenilo $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

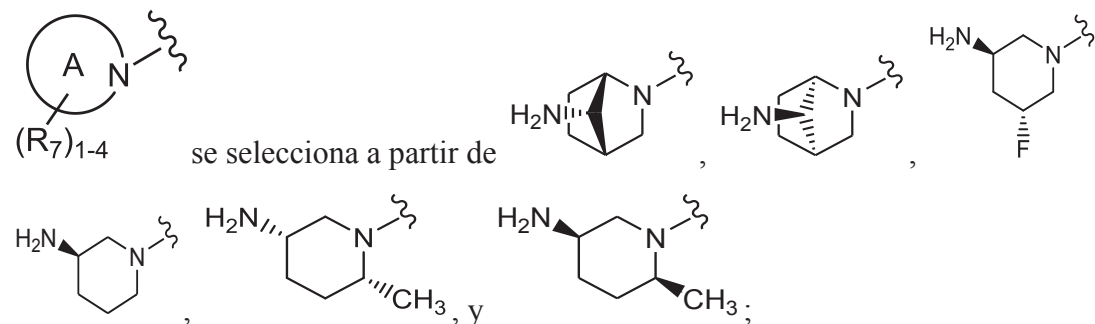
$\text{R}_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_f$ , alquenilo $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo $\text{C}_{2-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OalquiloC}_{1-4}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OalquiloC}_{1-4}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OalquenoC}_{2-4}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OalquinoC}_{2-4}$ , y  $\text{NH}_2$ ;

$\text{R}_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo $\text{C}_{1-5}$  opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$ , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; and

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

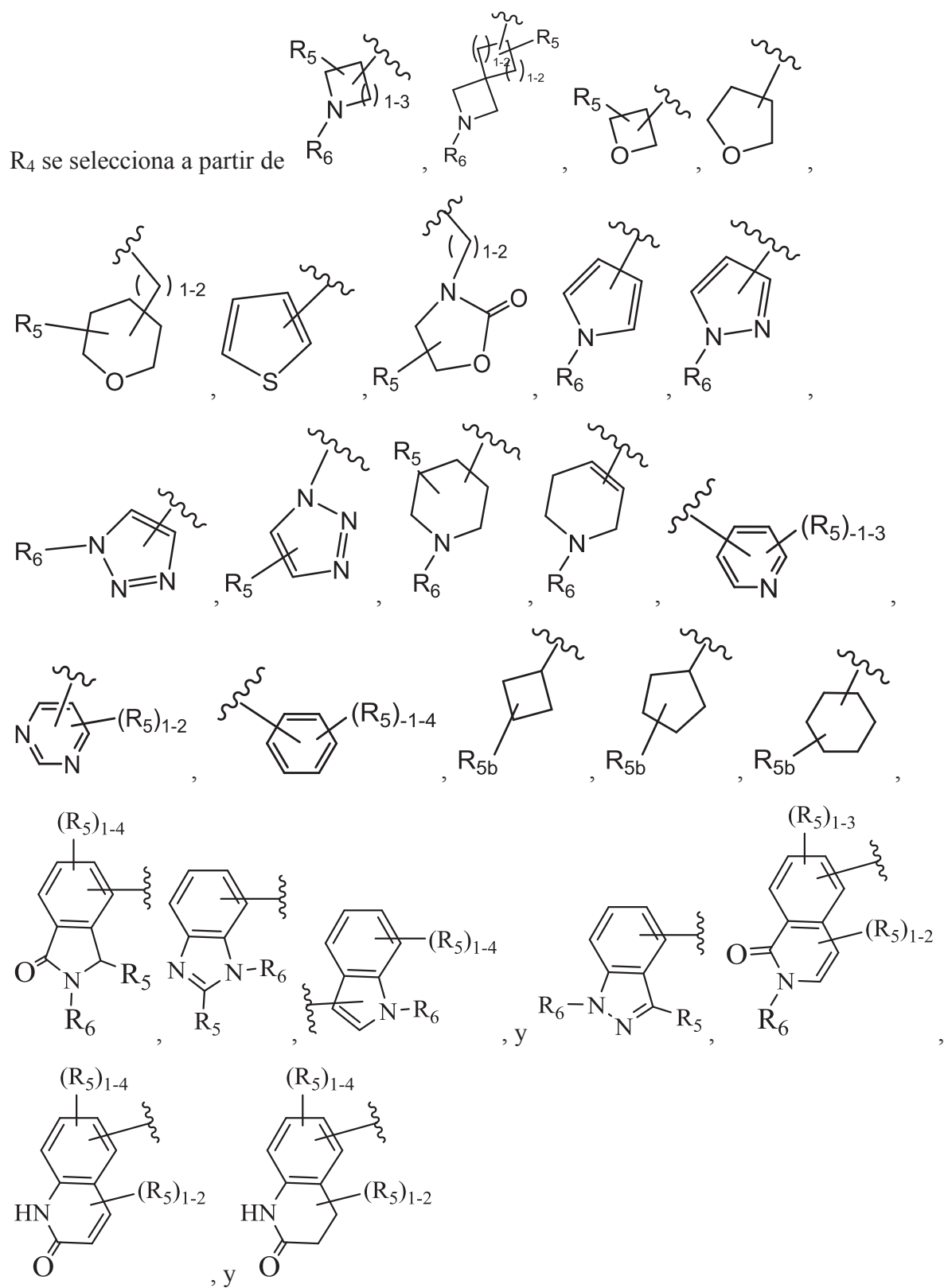
**[0063]** En un décimoquinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Formula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimocuarto aspecto, en donde:



$\text{R}_1$  se selecciona a partir de  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CD}_3$ ;

$\text{R}_2$  se selecciona a partir de  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo sustituido con 0-2 F o Cl;

$\text{R}_3$  se selecciona a partir de H, F y  $-\text{OalquiloC}_{1-4}$ ;



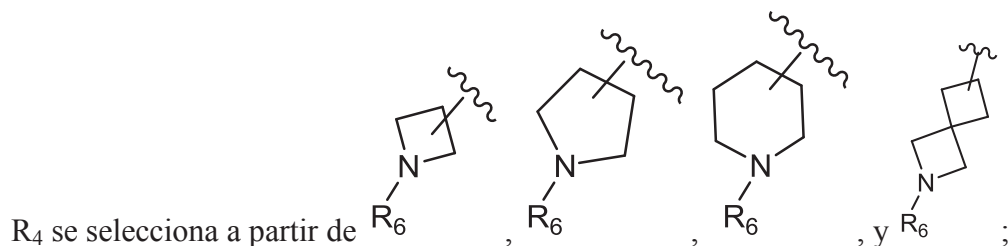
$C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-OC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  
 cicloalquiloC<sub>3-6</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, arilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo  
 sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>5b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OH,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-$   
 $C(=O)NR_aR_a$ ,  $NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ , y  $-NR_aC(=O)OR_b$ ;  
 R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-3</sub>,  $-$   
 $S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ , arilo sustituido con  
 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con  
 0-5 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5  
 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con  
 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo  
 heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con  
 0-5 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5  
 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con  
 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>c</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5  
 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -  
 carbocicliloC<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5  
 R<sub>f</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub>, alquenciloC<sub>2-6</sub>,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquiloC<sub>3-6</sub>,  $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN,  
 NO<sub>2</sub>, =O,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ alquiloC<sub>1-4</sub>,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rO$ alquiloC<sub>1-4</sub>,  
 $4-(CH_2)_rO$ alquenciloC<sub>2-4</sub>  $-(CH_2)_rO$ alquenciloC<sub>2-4</sub>, y NH<sub>2</sub>;  
 R<sub>f</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH,  
 alquiloC<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con OH, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, y fenilo;  
 p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y  
 r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0064]** En un decimosexto aspecto, la presente invención proporciona un copuesto de  
 Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del  
 decimocuarto aspecto, en donde:

R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo;

R<sub>3</sub> es -OalquiloC<sub>1-4</sub>;



R<sub>6</sub> se selecciona a partir de H, alquiloC<sub>1-3</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, y -C(=O)CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, y -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; or R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada aparición, es independientemente alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

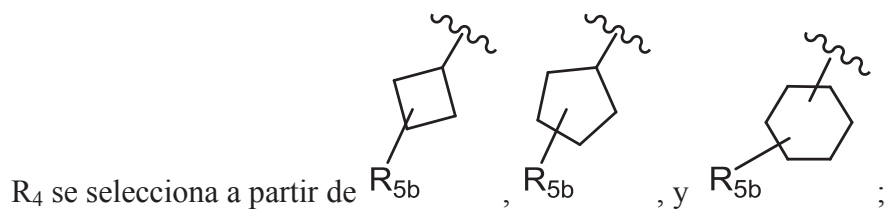
R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OalquiloC<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquiloC<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con OH, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0065]** En un decimo séptimo aspecto, la present einvención proporciona un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimocuarto aspecto, en donde:



$R_4$  se selecciona a partir de  $R_{5b}$ ,  $R_{5b}$ , y  $R_{5b}$ ;

$R_{5b}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OH,  $-C(=O)OR_b$ , y -

$C(=O)NR_aR_a$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-6}$  sustituido con

0-5  $R_e$ , alquenilo $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , -

$(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5

$R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo

heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-6}$  sustituido con

0-5  $R_e$ , alquenilo $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , -

$(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5

$R_e$ ;

$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5

$R_f$ , alquenilo $C_{2-6}$ , alquinilo $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN,

$NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ , y  $-(CH_2)_rO$ alquilo $C_{1-4}$ ;

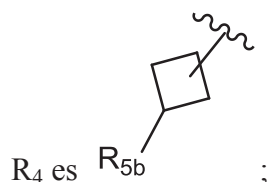
$R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH,

alquilo $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo $C_{3-6}$ , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0066]** En un decimo octavo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimoséptimo aspecto, en donde:

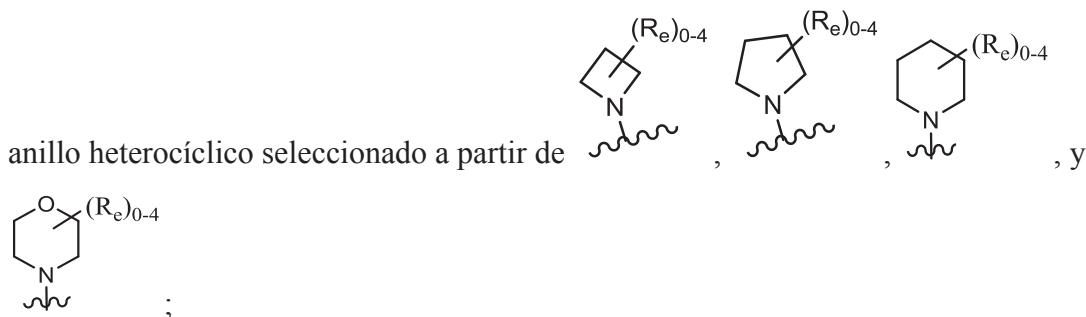


$R_4$  es  $R_{5b}$ ;

$R_{5b}$  se selecciona a partir de  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ , y  $-NHC(=O)R_b$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo $C_{1-6}$  sustituido

con 0-5  $R_e$ , or  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un



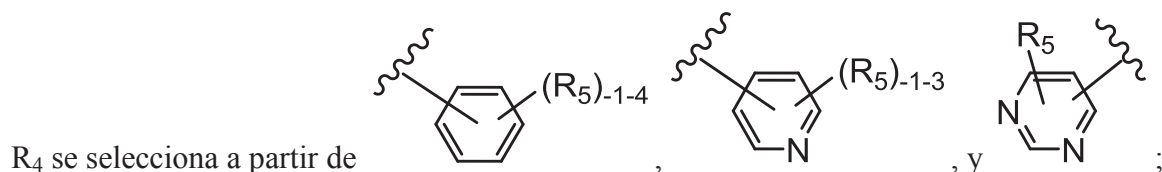
$R_b$  se selecciona a partir de H y alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5

$R_f$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ , y  $-(CH_2)_rO$ alquilo $C_{1-4}$ ; y

$R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo $C_{3-6}$ , y fenilo.

**[0067]** En un decimonoveno aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimocuarto aspecto, en donde:



$R_5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquilo $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-4}$ , alquino $C_{2-4}$ ,  $-(CH_2)_{0-1}OR_b$ ,  $-CN$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_{0-1}-NHC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-OC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pR_c$ , cicloalquilo $C_{3-6}$ , heterociclilo, y arilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o arilo está sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , -

$(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_c$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueno $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquino $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_f$ , alqueno $\text{C}_{2-6}$ , alquino $\text{C}_{2-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -aril, F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo $\text{C}_{1-4}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ , y  $-(\text{CH}_2)_r\text{O}$ alquilo $\text{C}_{1-4}$ ;

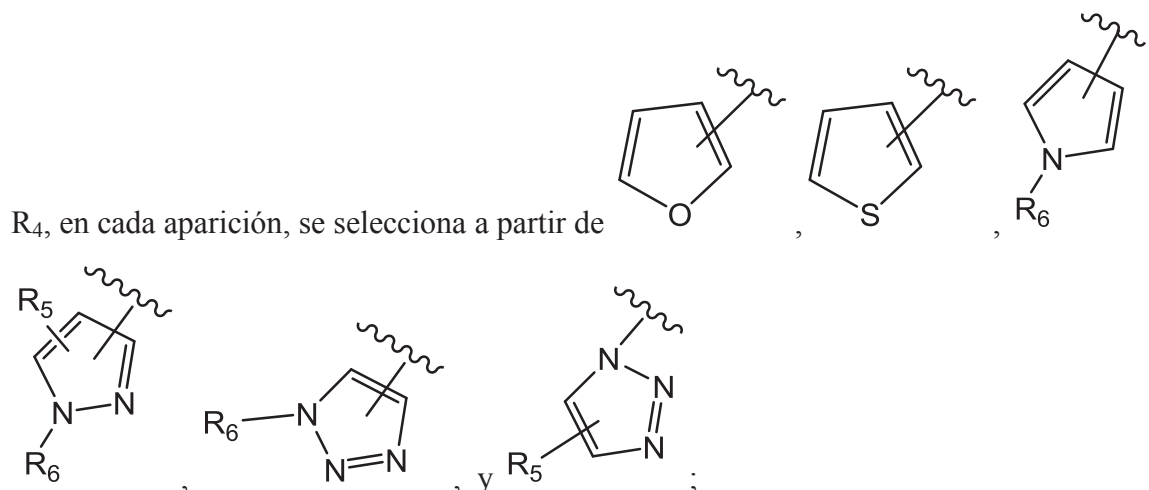
$\text{R}_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo $\text{C}_{1-5}$  opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$ , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0068]** En un vigésimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimocuarto aspecto, en donde:

$\text{R}_2$  se selecciona a partir de  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo sustituido con 0-2 F o Cl;



$\text{R}_5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquilo $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueno $\text{C}_{2-4}$ , alquino $\text{C}_{2-4}$ , nitro,  $-\text{OR}_b$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $\text{P}(=\text{O})(\text{O}$ alquilo $\text{C}_{1-4})_2$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ , arilo sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ , heterociclilo, sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-3</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; or R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbocicliloC<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquiloC<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OalquiloC<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OalqueniloC<sub>2-4</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OalquiniloC<sub>2-4</sub>, y NH<sub>2</sub>;

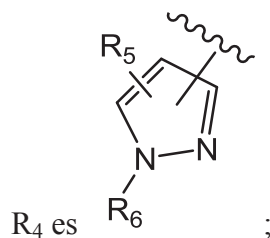
R<sub>f</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquiloC<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con OH, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0069]** En un vigesimoprimer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del vigésimo aspecto, en donde:

R<sub>2</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo sustituido con 0-2 F y Cl;



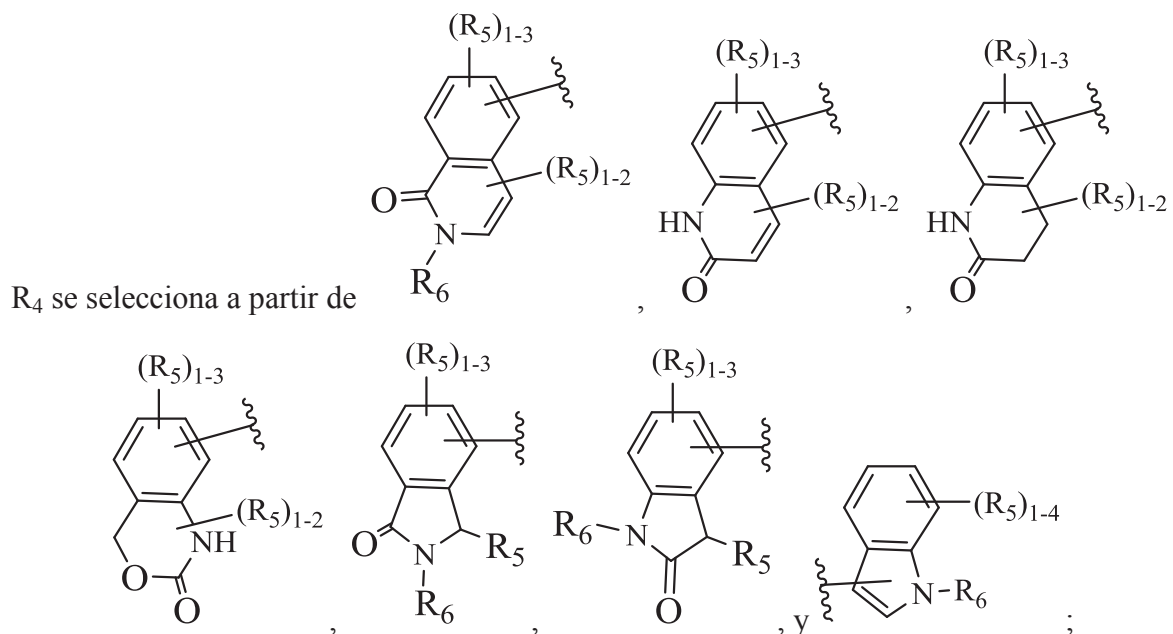
R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquiloC<sub>1-4</sub>, arilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-3</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, y heterociclilo sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquiloC<sub>1-6</sub>, F, Cl, Br, CN, -OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OalquiloC<sub>2-4</sub>; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1 y 2.

**[0070]** En un vigesimosegundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimocuarto aspecto, en donde:



R<sub>5</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, y alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, OR<sub>b</sub>, -CN, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;

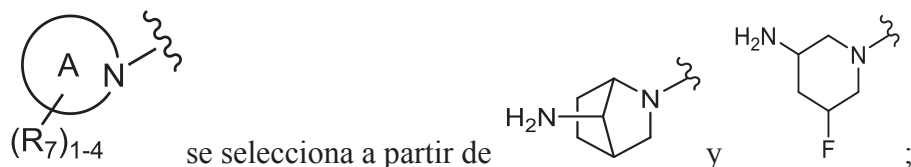
R<sub>6</sub> se selecciona a partir de H y alquiloC<sub>1-3</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquiloC<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; y

R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquiloC<sub>1-6</sub> F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, -C(=O)OH, -C(=O)OalquiloC<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OalquiloC<sub>1-4</sub>.

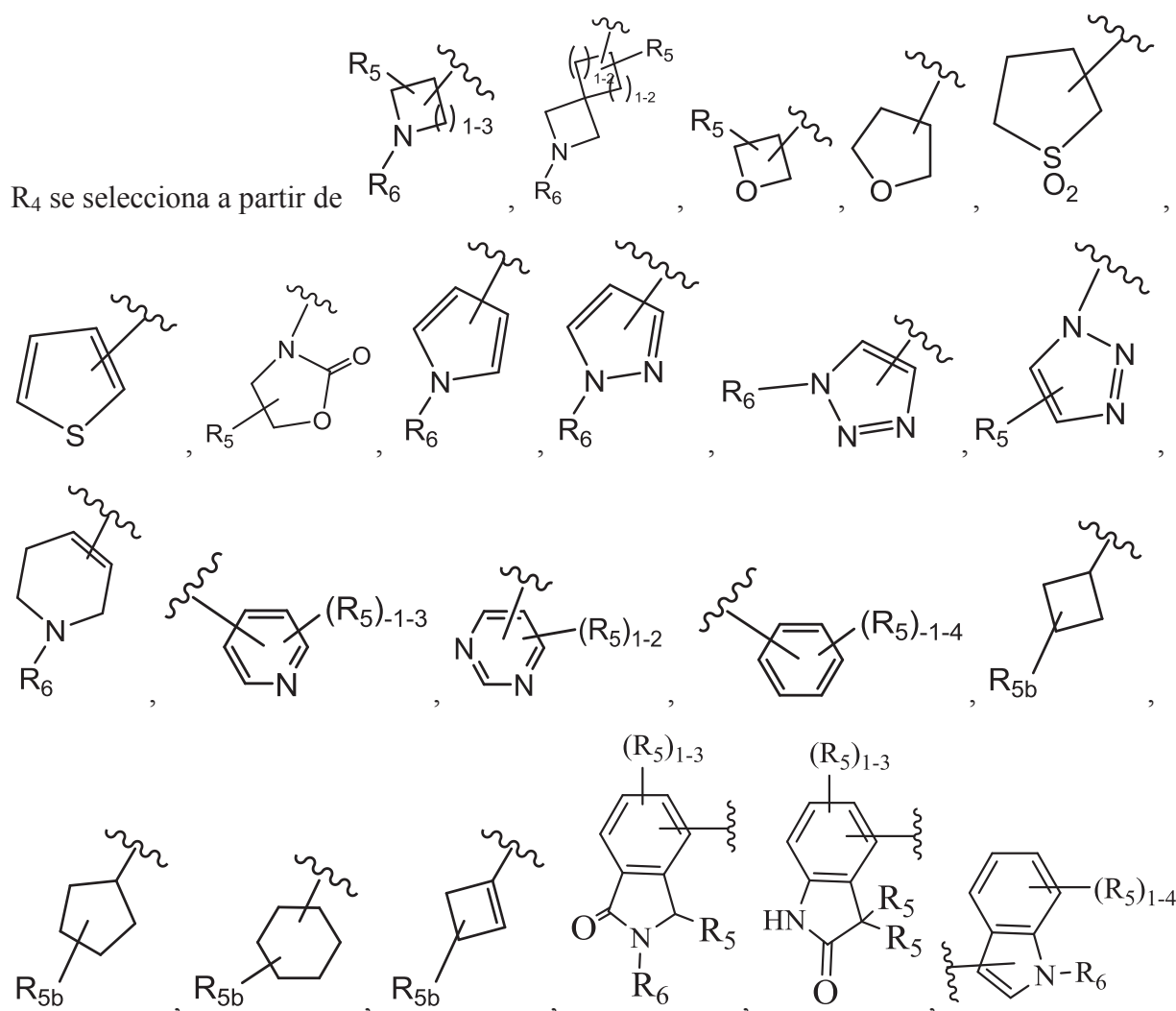
**[0071]** En un vigesimotercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimocuarto aspecto, en donde:

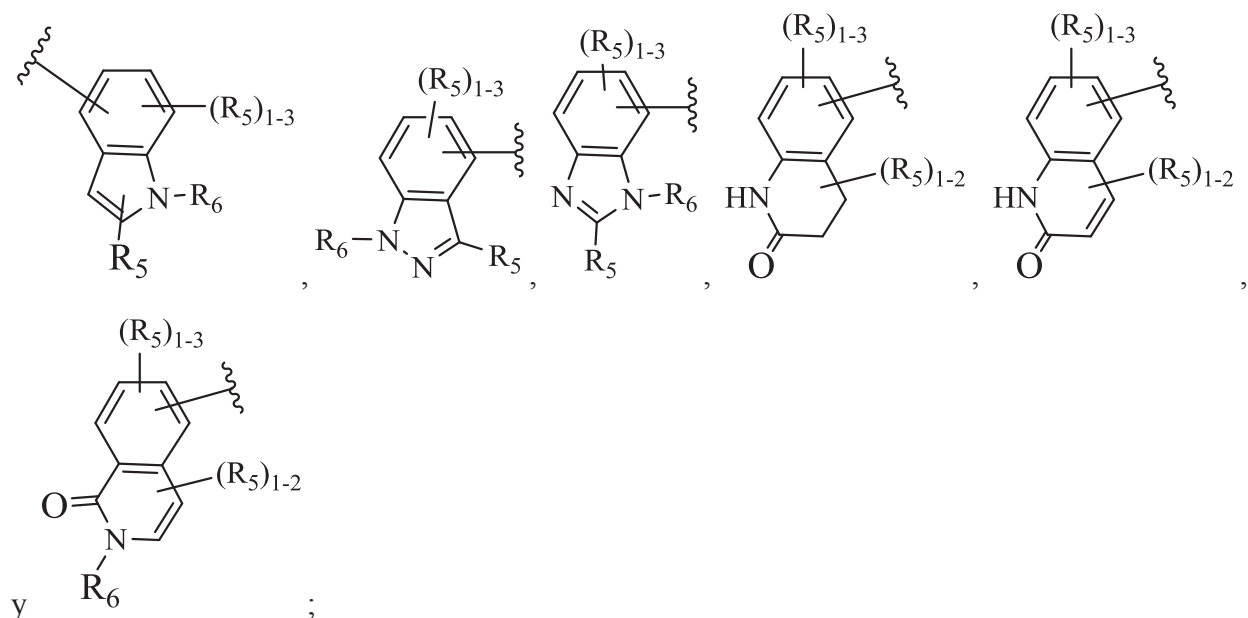


$R_1$  es alquilo $C_{1-2}$  sustituido con 0-1 heterociclos de 5-6 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NH, y Nalquilo $C_{1-3}$ ;

$R_2$  es alquilo $C_{1-2}$  sustituido con 0-1 cicloalquilo $C_{3-6}$ ;

$R_3$  se selecciona a partir de H, F, Cl, y -Oalquilo $C_{1-4}$ ;





$R_5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquilo $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-OR_b$ ,  $-CN$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-OC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pR_c$ , cicloalquilo $C_{3-6}$  sustituido con 0-4  $R_e$ , arilo sustituido con 0-4  $R_e$ , y heterociclilo sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_{5b}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OH,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ , y  $-NR_aC(=O)R_b$ ;

$R_6$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-3}$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ , arilo sustituido con 0-4  $R_e$ , y heterociclilo sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; or  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclil sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_c$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5

$R_e$ , alqueno $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5

$R_f$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo $C_{3-6}$  sustituido con 0-5

$R_f$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_f$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_f$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rO$ alquilo $C_{1-4}$ , y  $-NHC(=O)O$ alquilo $C_{1-3}$ ;

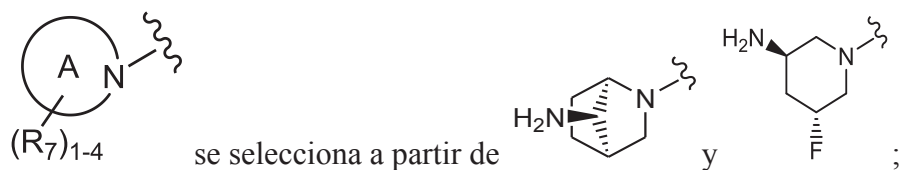
$R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH,

alquilo $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo $C_{3-6}$ , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

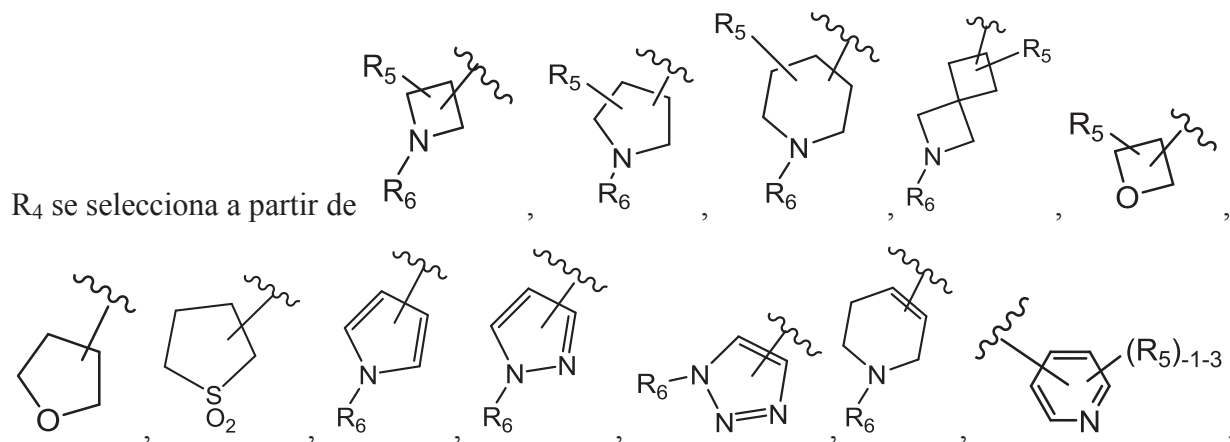
**[0072]** En un vigésimo cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimocuarto aspecto, en donde:

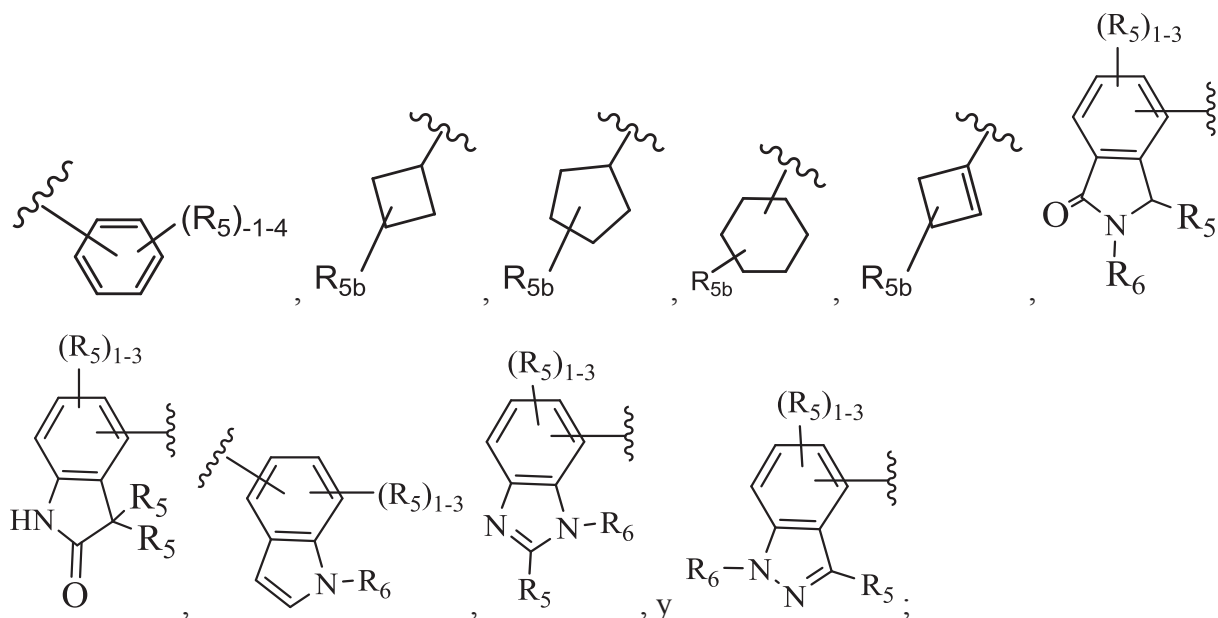


$R_1$  se selecciona a partir de  $-CH_3$ ,  $-CD_3$ , y  $-CH_2$ -heterociclilo de 5-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NH, y Nalquilo $C_{1-3}$ ;

$R_2$  se selecciona a partir de  $-CH_3$  y  $-CH_2$ -ciclopropilo;

$R_3$  se selecciona a partir de H, F, y  $-O$ alquilo $C_{1-4}$ ;





$R_5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquilo $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-OR_b$ ,  $-CN$ ,  $-NR_aR_a$ ;

$R_{5b}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OH,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ , y  $-NR_aC(=O)R_b$ ;

$R_6$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-3}$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ , arilo sustituido con 0-4  $R_e$ , y heterociclolo sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; or  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_c$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo $C_{1-6}$  sustituido con 0-5

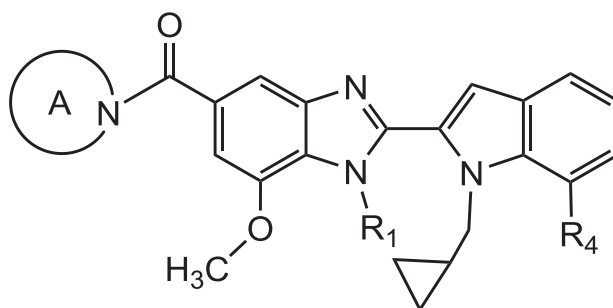
$R_f$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$  sustituido con 0-4  $R_f$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo $C_{3-6}$  sustituido con 0-4  $R_f$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-4  $R_f$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rO$ alquilo $C_{1-4}$ , y  $-NHC(=O)O$ alquilo $C_{1-3}$ ;

$R_f$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo $C_{3-6}$ , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

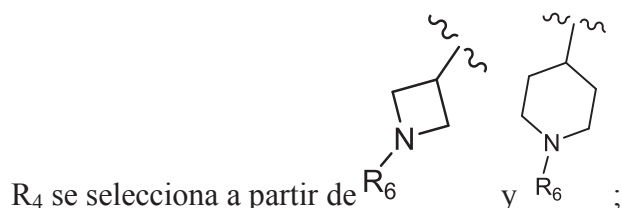
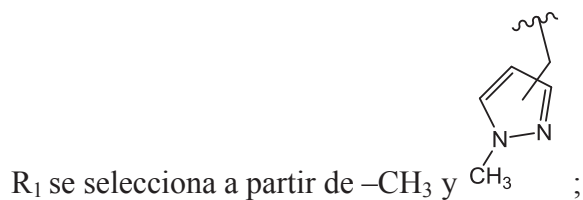
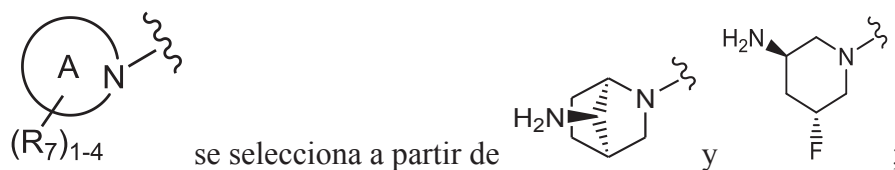
r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

**[0073]** En un vigésimo quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del decimocuarto aspecto, en donde:



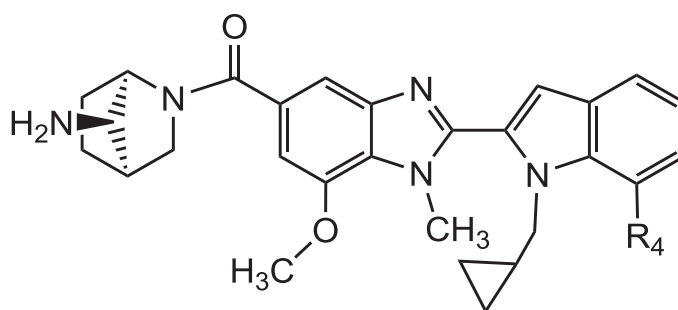
R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OR<sub>b</sub>, y -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC<sub>1-3</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, fenilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y piridilo;

R<sub>b</sub> se selecciona a partir de H y alquiloC<sub>1-3</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>; y

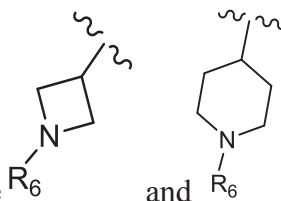
R<sub>e</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de F, Cl, -OH, -OalquiloC<sub>1-4</sub>, fenilo, y heterociclilo.

**[0074]** En un vigésimo sexto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

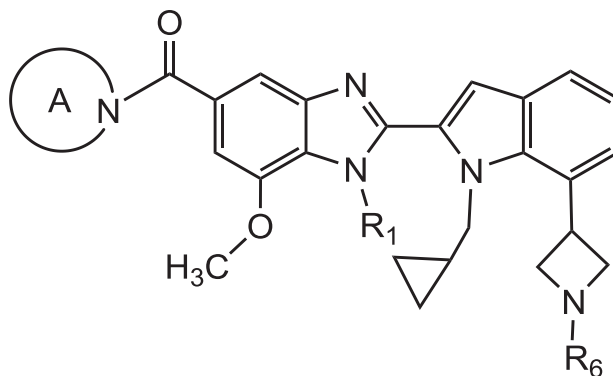
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R<sub>4</sub> se selecciona a partir de R<sub>6</sub> and R<sub>6</sub>; y

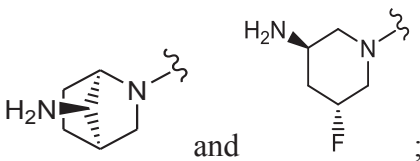
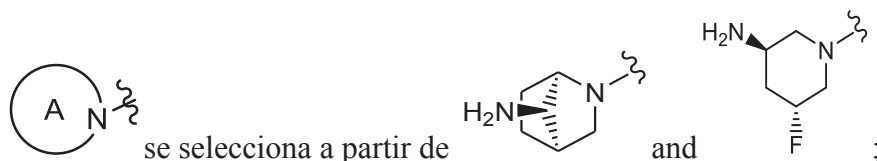
R<sub>6</sub>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de -C(=O)CH<sub>3</sub>, C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH, -C(=O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-fenilo, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-piridilo, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-tetrazolilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHalquiloC<sub>1-3</sub>, -C(=O)NH-piridilo, -C(=O)NH-ciclopropilo, y -C(=O)NH-fenilo sustituido con 0-1 F, Cl, alquiloC<sub>1-2</sub>, y OalquiloC<sub>1-2</sub>.

**[0075]** En un vigésimo séptimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



$R_1$  se selecciona a partir de  $-CH_3$  y  $H_3C$  ;

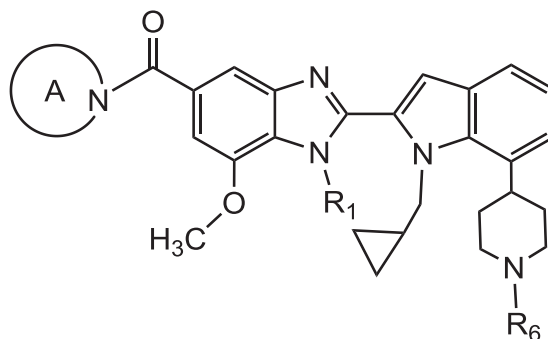
$R_6$  se selecciona a partir de  $-C(=O)R_b$  y  $-C(=O)NR_aR_a$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-3}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , cicloalquilo $C_{3-6}$ , fenilo sustituido con 0-3  $R_e$ , y piridilo;

$R_b$  es alquilo $C_{1-3}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ; y

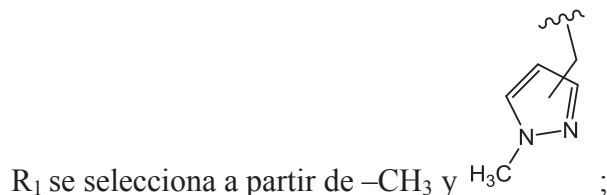
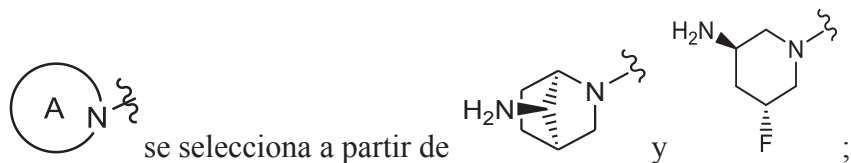
$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de F, Cl, -OH, -Oalquilo $C_{1-4}$ , fenilo, piridilo, y tetrazolilo.

**[0076]** En un vigésimo octavo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



$R_1$  se selecciona a partir de  $-CH_3$  y  $H_3C$  ;

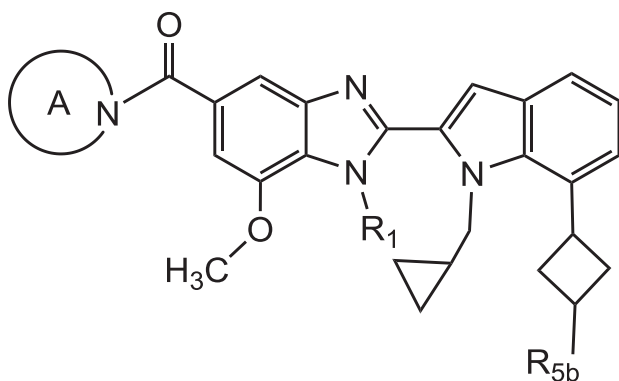
$R_6$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de  $-C(=O)R_b$  y  $-C(=O)NR_aR_a$ ;

$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo $C_{1-3}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , cicloalquilo $C_{3-6}$ , fenilo sustituido con 0-3  $R_e$ , y piridilo;

$R_b$  is alquilo $C_{1-3}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ; y

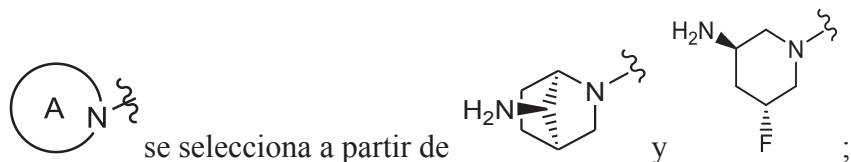
$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de F, Cl,  $-OH$ ,  $-O$ alquilo $C_{1-4}$  sustituido con 0-1 F y Cl, fenilo, piridil, tetrazolilo, y heterociclilo.

**[0077]** En vigésimo novena aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:





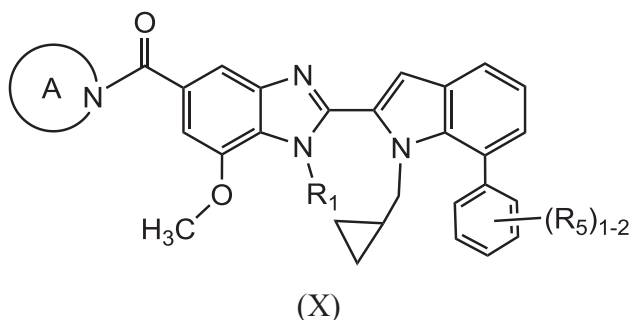
$R_1$  se selecciona a partir de  $-\text{CH}_3$  y  $\text{H}_3\text{C}$  ;

$R_{5b}$  se selecciona a partir de  $\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_b$ , y  $\text{NH}_2$ ,

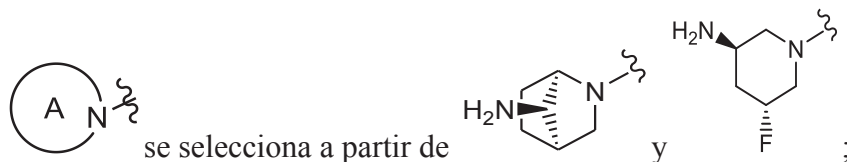
$R_a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ , y  $\text{CD}_3$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-2  $\text{OH}$ ; y

$R_b$  se selecciona a partir de  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ , y  $\text{CD}_3$ .

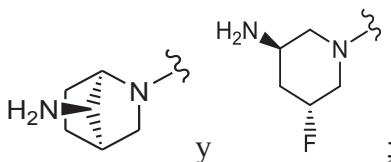
**[0078]** En un trigésimo aspecto, la present einvención proporciona un comuesto de fórmula (X):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



se selecciona a partir de



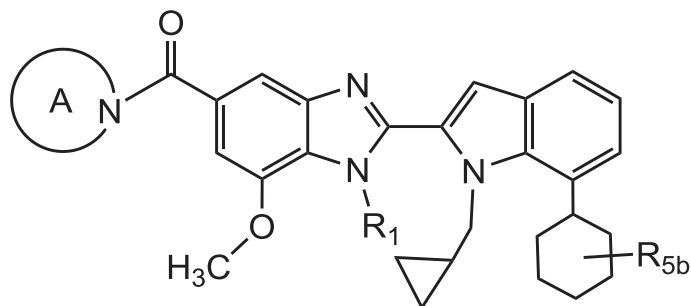
$R_1$  se selecciona a partir de  $-\text{CH}_3$  y  $\text{H}_3\text{C}$  ;

$R_5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ , alquilo $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , y  $-\text{OR}_b$ ;

$R_b$  es  $\text{H}$  y alquilo $\text{C}_{1-2}$ ; y

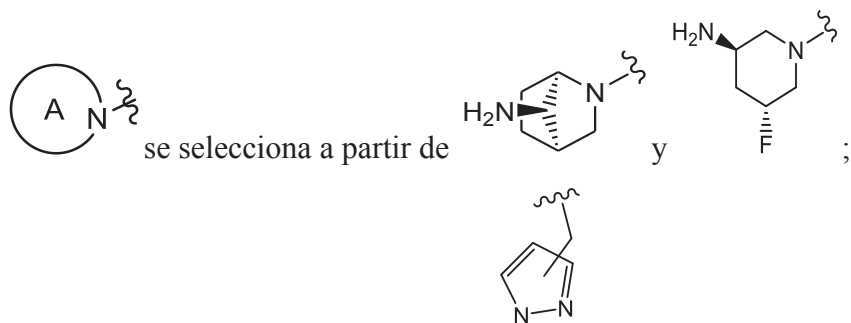
$R_e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ , y  $-\text{OH}$ .

**[0079]** En un trigésimo primer aspecto, la present einvención proporciona un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

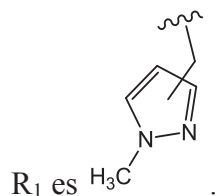
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



$R_1$  se selecciona a partir de  $-\text{CH}_3$  y  $\text{H}_3\text{C}$  ; y

$R_{5b}$  se selecciona independientemente a partir de  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  y  $-\text{CONH}_2$ .

**[0080]** Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento,  $R_1$  se selecciona de  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CD}_3$ , y  $-\text{CH}_2$  heterociclilo de 5-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, NH, y Nalquilo $\text{C}_{1-3}$ . En algunas modalidades,  $R_1$  es  $-\text{CH}_3$ . En algunas modalidades,  $R_1$  es  $-\text{CD}_3$ . En algunas modalidades,



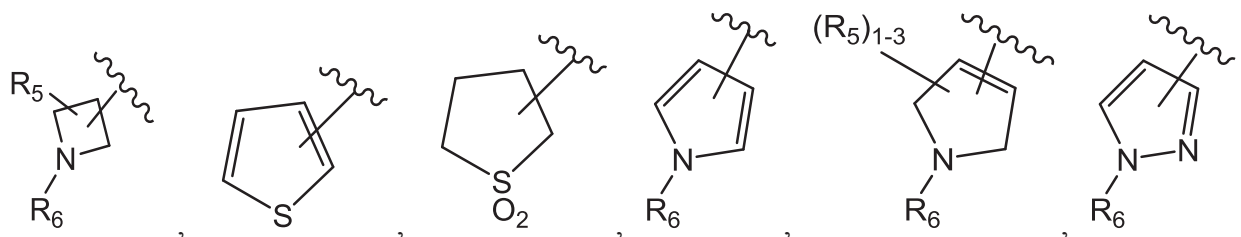
**[0081]** Como se definió anteriormente y se describió en la presente,  $R_2$  es hidrógeno, alquilo $\text{C}_{1-3}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , o cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$  sustituido por 0-5  $R_e$ . En algunas modalidades,  $R_2$  es hidrógeno. En algunas modalidades,  $R_2$  es alquilo  $\text{C}_{1-2}$  sustituido por cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ . En algunas modalidades,  $R_2$  es cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$ . En algunas modalidades,  $R_2$  es metilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es etilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclopropilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclobutilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclopentilo. En algunas

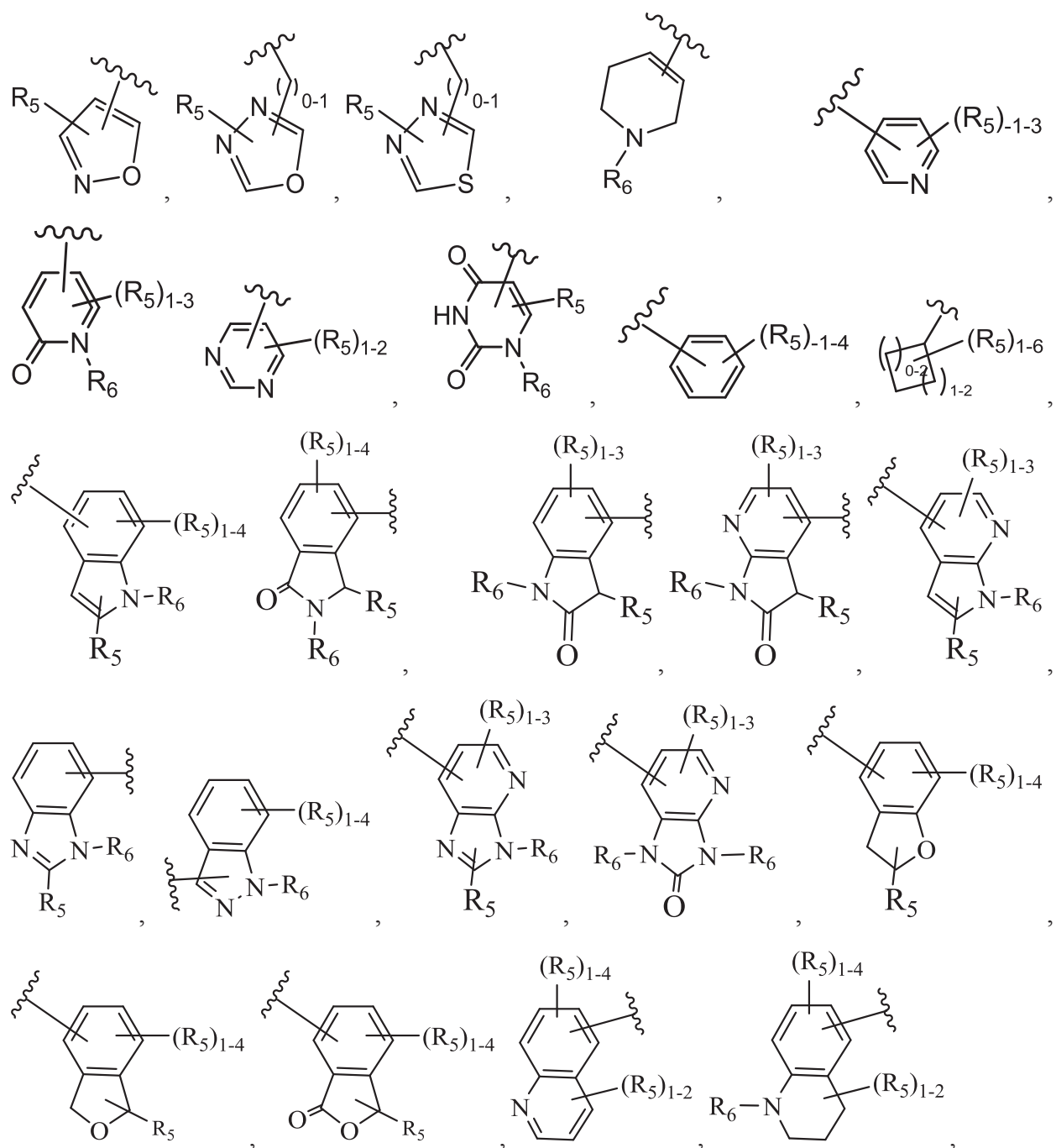
modalidades,  $R_2$  es ciclohexilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclopropilmetilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclobutilmetilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclopentilmetilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es cicloheximetilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclopropiletilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclobutiletilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclopentiletilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es ciclohexiletilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es  $-\text{CH}_2$ -ciclopropil o  $-\text{CH}_2$ -ciclobutilo. En algunas modalidades,  $R_2$  es  $-\text{CH}_2$ -ciclobutilo opcionalmente sustituido por metilo y  $-\text{OH}$ . En ciertas modalidades,  $R_2$  se selecciona de los grupos funcionales que se muestran en los ejemplos a continuación.

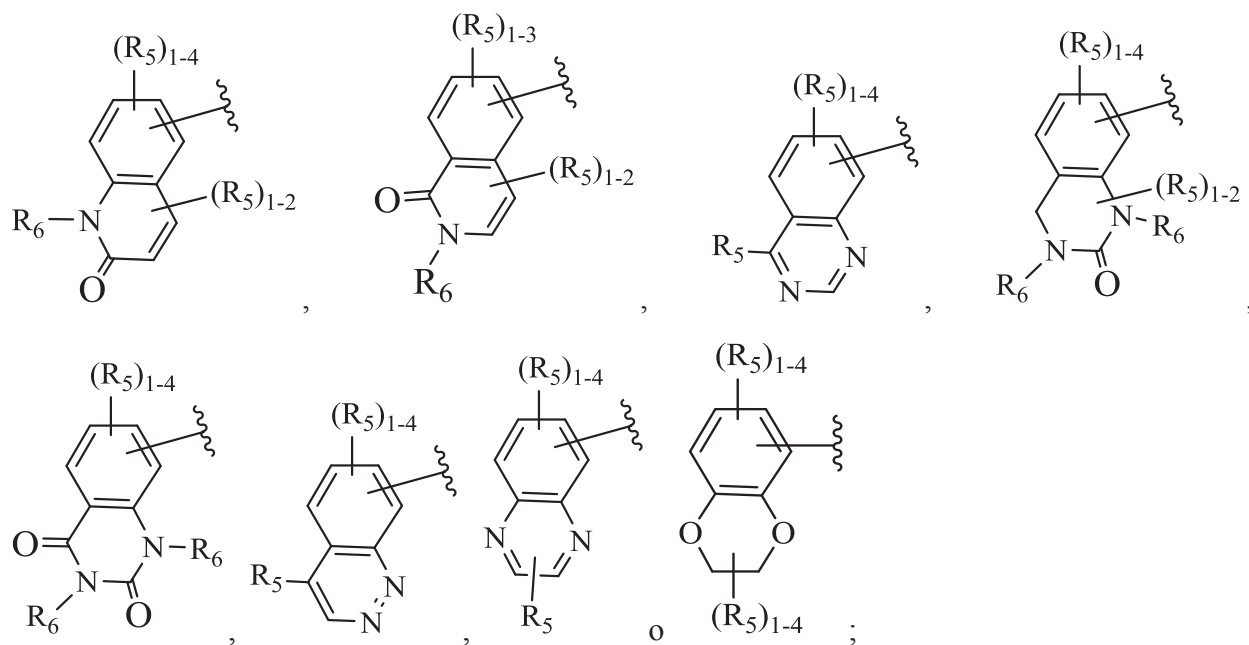
**[0082]** Como se definió anteriormente y se describe en este documento,  $R_3$  se selecciona de H, F, Cl, Br,  $-\text{OR}_b$ , y alquilo  $\text{C}_{1-3}$  sustituido por 0-5  $R_e$ . En algunas modalidades,  $R_3$  es H, F, Cl, Br. En algunas modalidades,  $R_3$  es F. En algunas modalidades,  $R^3$  es H. En algunas modalidades,  $R^3$  es alquilo  $\text{C}_{1-3}$ . En algunas modalidades,  $R_3$  es metilo. En algunas modalidades,  $R_3$  es etilo. En algunas modalidades,  $R_3$  es propilo. En algunas modalidades,  $R_3$  es  $\text{OR}_b$ . En algunas modalidades,  $R_3$  es  $-\text{OCH}_3$ . En algunas modalidades,  $R_3$  es  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ . En algunas modalidades,  $R_3$  es  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ . En ciertas modalidades,  $R_3$  es  $-\text{OCH}(\text{F})_2$ . En ciertas modalidades,  $R_3$  se selecciona de los grupos funcionales que se muestran en los ejemplos a continuación.

**[0083]** Como se definió y describió anteriormente, L esta ausente,  $-\text{NR}_a$ -,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d$ -, o  $-\text{S}(\text{O})_p$ -; En algunas modalidades, L esta ausente. En algunas modalidades, L es  $-\text{NR}_a$ -,  $R_a$  es H o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ . En algunas modalidades, L es  $-\text{O}-$ . En algunas modalidades, L es  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ . En algunas modalidades, L es  $-\text{S}(\text{O})_2$ -. En algunas modalidades, L es  $-\text{S}-$ . En ciertas modalidades, L se selecciona de aquellos grupos funcionales representados en los ejemplos a continuación.

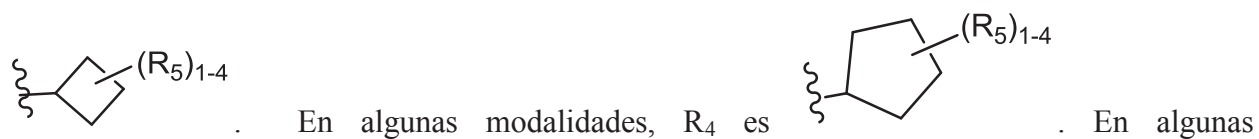
**[0084]** Como se definió anteriormente y se describe en este documento, cada  $R_4$  es

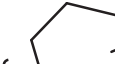
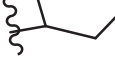


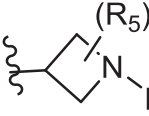


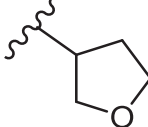


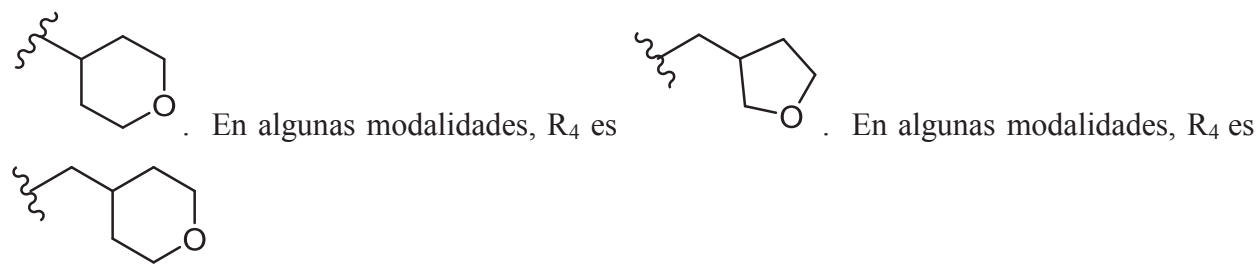
[0085] En algunas modalidades,  $R_4$  es . En algunas modalidades,  $R_4$  es

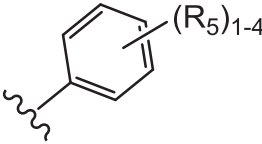


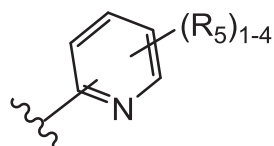
En algunas modalidades,  $R_4$  es . En algunas modalidades,  $R_4$  es .

[0086] En algunas modalidades,  $R_4$  es .

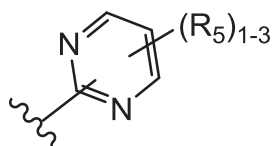
[0087] En algunas modalidades,  $R_4$  es . En algunas modalidades,  $R_4$  es



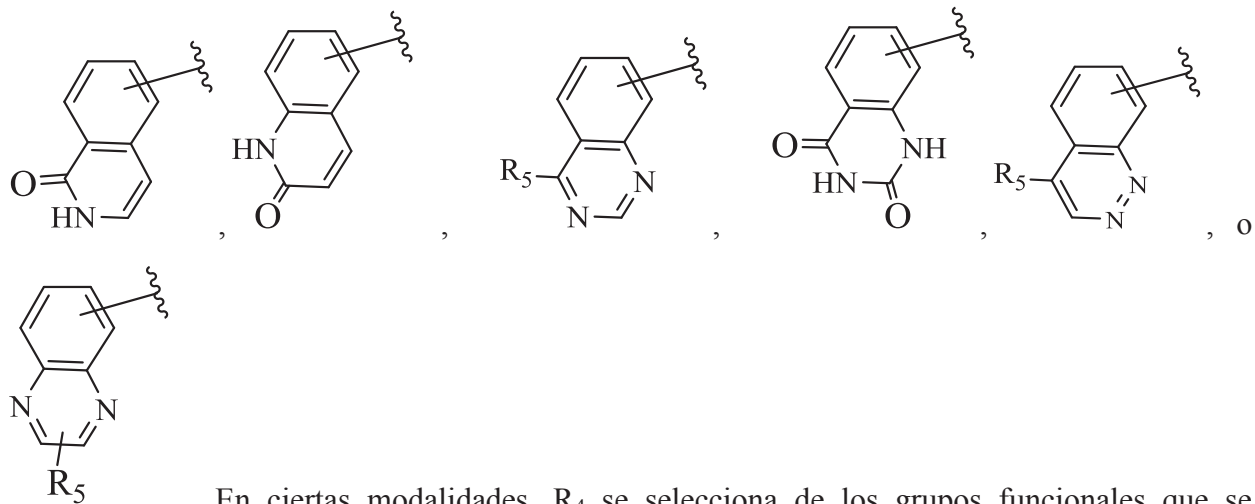
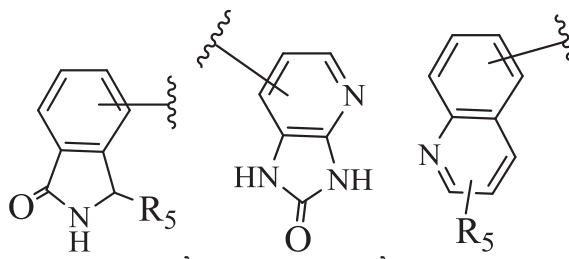
[0088] En algunas modalidades,  $R_4$  es . En algunas modalidades,  $R_4$  es



. En algunas modalidades,  $R_4$  es



[0089] En algunas modalidades,  $R_4$  es



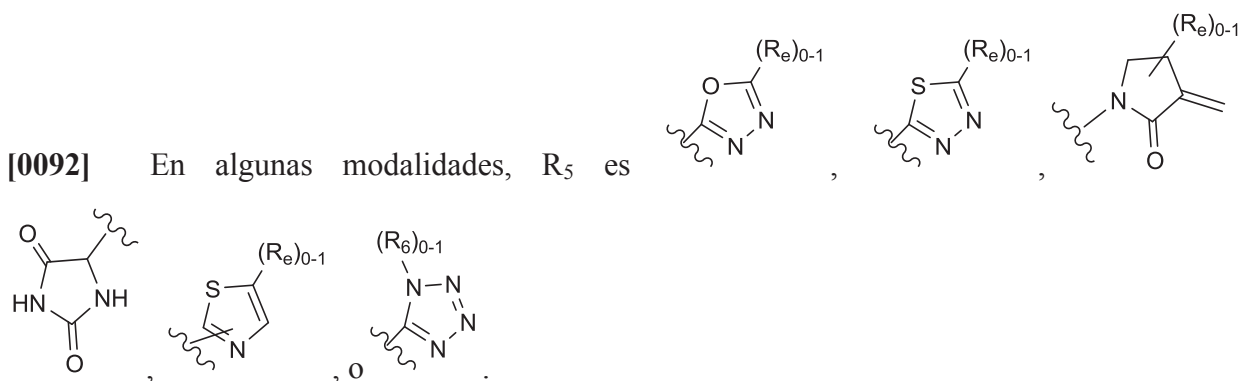
. En ciertas modalidades,  $R_4$  se selecciona de los grupos funcionales que se muestran en los ejemplos a continuación.

[0090] Como se definió anteriormente y se describe en la presente,  $R_5$  es H, F, Cl, Br, CN, alquilo $C_{1-4}$  sustituido por 0-5  $R_e$ , alqueno $C_{2-4}$ , alquino $C_{2-4}$ , nitro,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $C(=O)NR_aR_a$ ,  $-OC(=O)R_b$ , cicloalquilo $C_{3-6}$  sustituido por 0-4  $R_e$ , arilo sustituido por 0-4  $R_e$ , y heterociclilo sustituido por 0-4  $R_e$ .

[0091] En algunas modalidades,  $R_5$  es H, F, Cl, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo $C_{1-4}$  (sustituido por OH,  $NH_2$ , y COOH), Salquilo $C_{1-4}$ ,  $S(O)_2$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $S(O)_2NH$ -ciclopropilo,  $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $N(R_d)S(O)_2$ alqueno $C_{2-4}$ ,  $-(CH_2)_{0-1}OH$ , Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_{0-1}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-NR_dC(=O)$ alqueno $C_{2-4}$ ,  $-NHC(=O)$ alquino $C_{2-4}$ ,  $-(CH_2)_{0-1}$

$_1\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OalquiloC}_{1-4}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OalquiloC}_{1-4}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OalquiloC}_{1-4}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{-ciclopropilo}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NHalquiloC}_{1-4}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(=\text{O})\text{NHalquiloC}_{1-4}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH-piridina}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2\text{alquiloC}_{1-4}$ , y  $-\text{OC}(=\text{O})\text{alquiloC}_{1-4}$

**[0092]** En algunas modalidades,  $\text{R}_5$  es



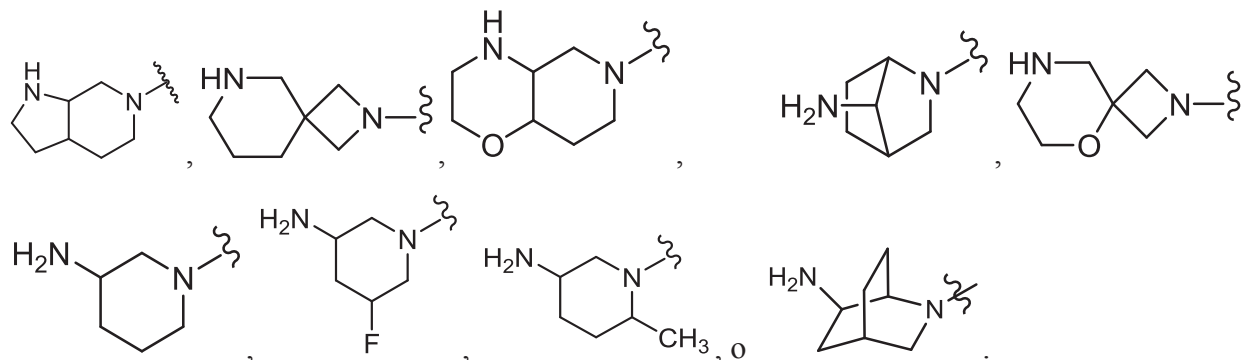
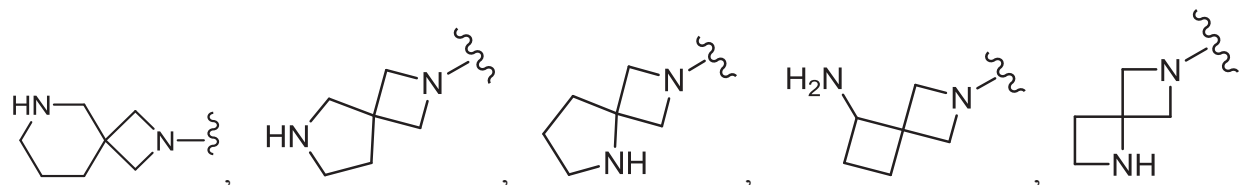
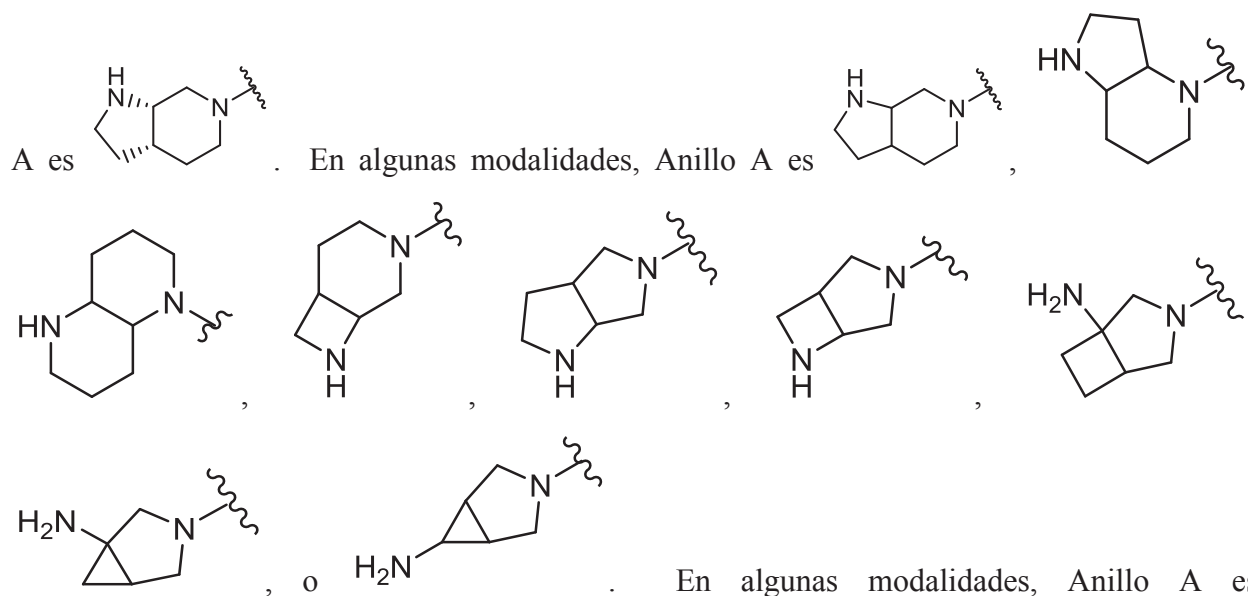
**[0093]** En algunas modalidades,  $\text{R}_5$  es F. En algunas modalidades,  $\text{R}_5$  alquilo $\text{C}_{1-4}$ . En algunas modalidades,  $\text{R}_5$  es  $-\text{OH}$  o  $-\text{OalquiloC}_{1-3}$ . En algunas modalidades,  $\text{R}_5$  es  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{alquenoC}_{2-4}$ . En ciertas modalidades,  $\text{R}_5$  se selecciona de los grupos funcionales que se muestran en los ejemplos a continuación.

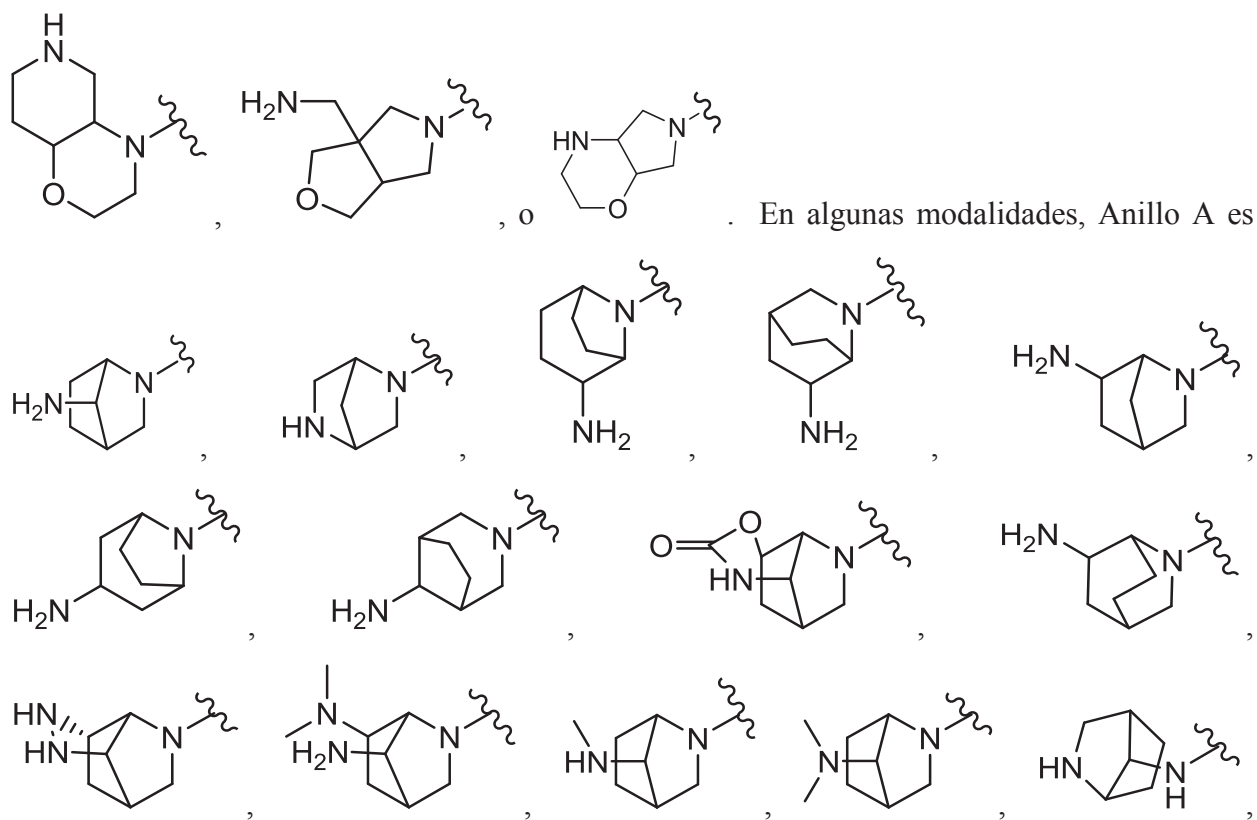
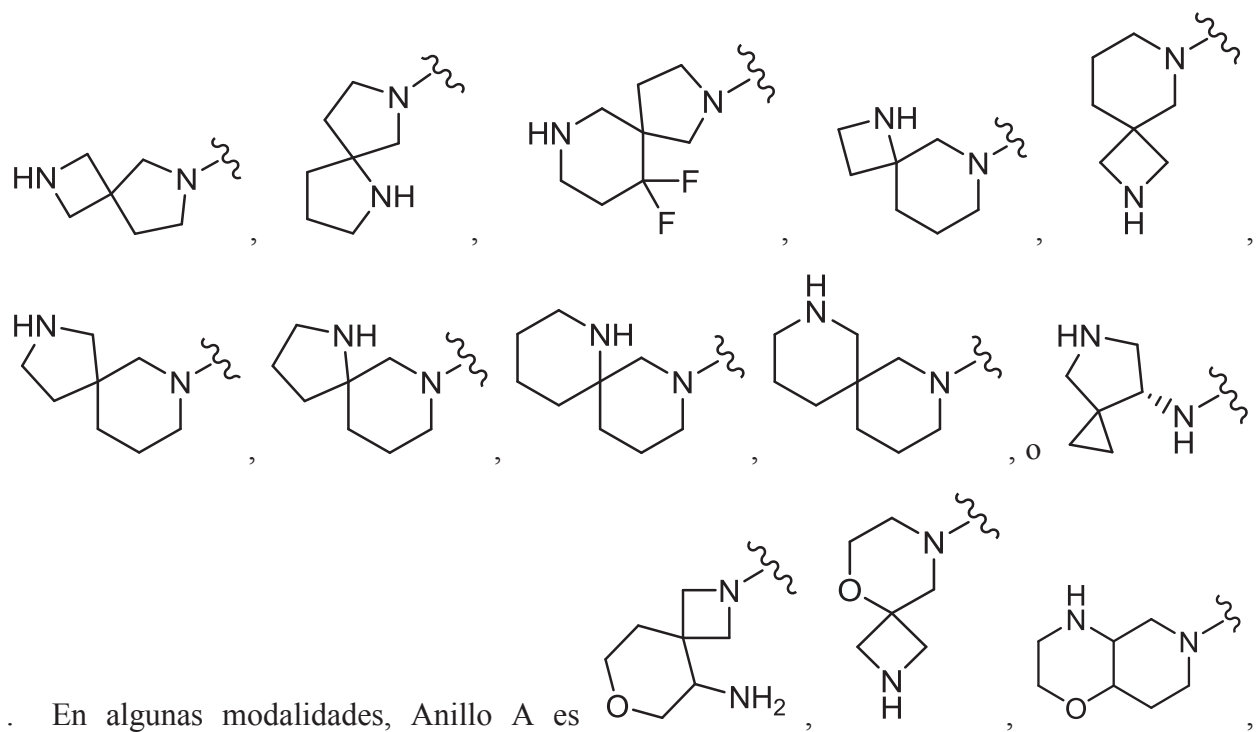
**[0094]** Como se definió anteriormente y describió en la presente,  $\text{R}_6$  es H,  $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$  sustituido por 0-4  $\text{R}_e$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ , arilo sustituido por 0-4  $\text{R}_e$ , o heterociclilo sustituido por 0-4  $\text{R}_e$ .

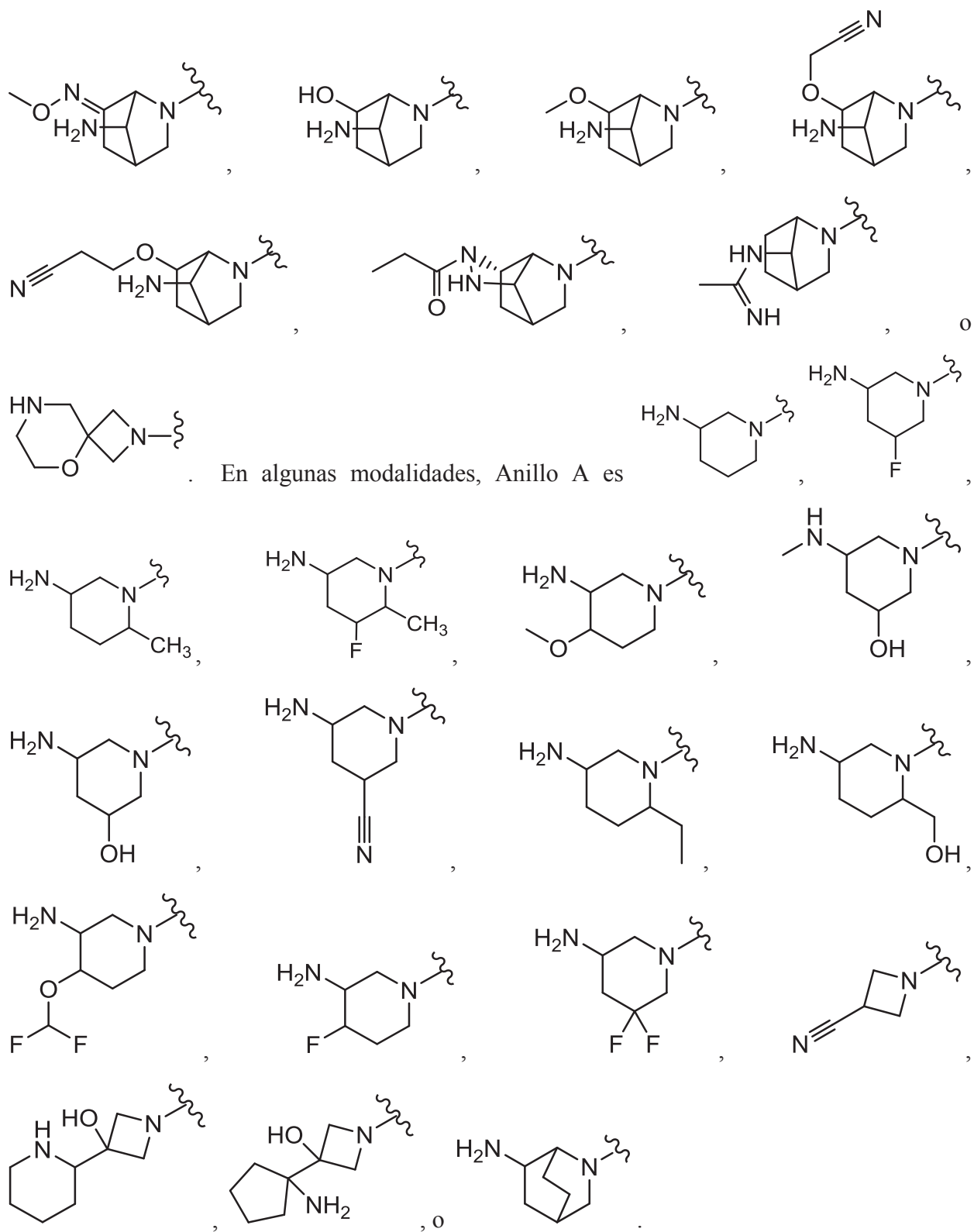
**[0095]** En algunas modalidades,  $\text{R}_6$  es H. En algunas modalidades,  $\text{R}_6$  es metilo o isopropilo. En algunas modalidades,  $\text{R}_6$  es  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ . En algunas modalidades,  $\text{R}_6$  es  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ . En algunas modalidades,  $\text{R}_6$  es  $\text{C}(=\text{O})\text{alquiloC}_{1-4}$ . En ciertas modalidades,  $\text{R}_6$  se selecciona de los grupos funcionales que se muestran en los ejemplos a continuación.

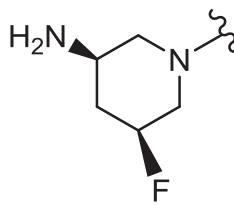
**[0096]** Como se definió anteriormente y describió en la presente,  $\text{R}_7$  es H, F, Cl, alquilo $\text{C}_{1-3}$ ,  $-\text{NR}_a\text{R}_a$ , o  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ . En algunas modalidades,  $\text{R}_7$  es  $\text{NH}_2$ . En algunas modalidades,  $\text{R}_7$  es F.

[0098] Como se definió anteriormente, el Anillo A incluye su sustituyente  $R_7$  es

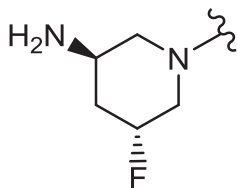
C1CN2C(C1)CCN2C3CCCC3





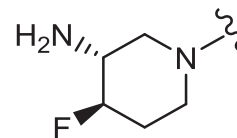


[00100] En algunas modalidades, Anillo A es . En algunas modalidades,

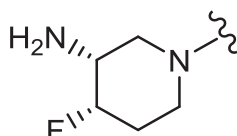


Anillo A es

. En algunas modalidades, Anillo A es

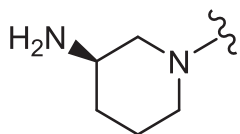


. En

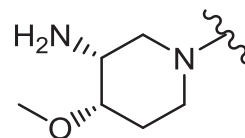


algunas modalidades, Anillo A es

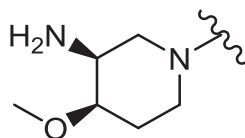
. En algunas modalidades, Anillo A es



. En algunas modalidades, Anillo A es

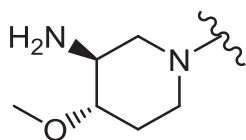


. En algunas

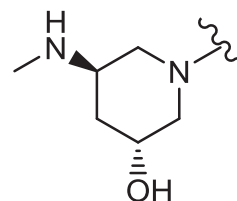


modalidades, Anillo A es

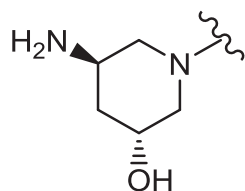
. En algunas modalidades, Anillo A es



. En algunas modalidades, Anillo A es

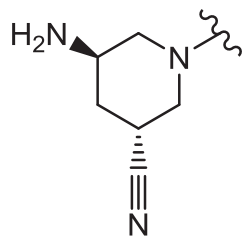


. En algunas

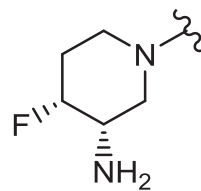


modalidades, Anillo A es

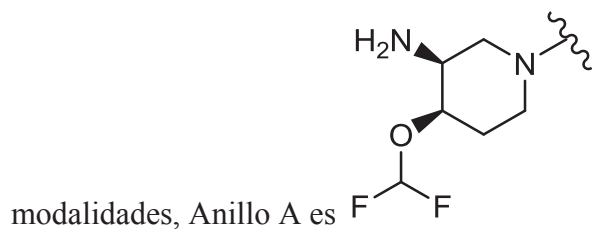
. En algunas modalidades, Anillo A es



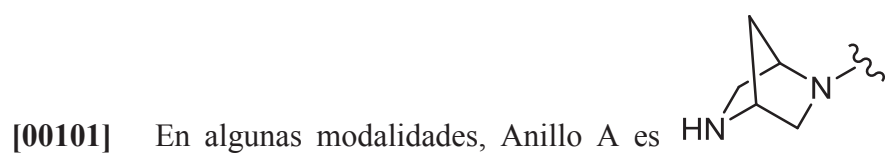
. En algunas modalidades, Anillo A es



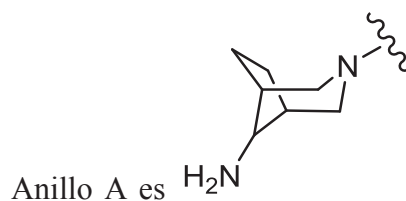
. En algunas



modalidades, Anillo A es



. En algunas modalidades,

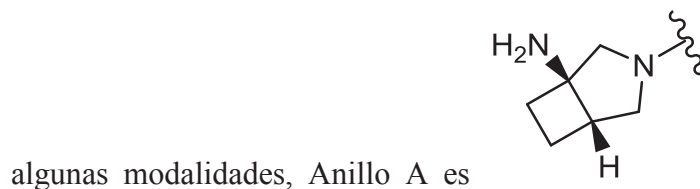


Anillo A es

. En algunas modalidades, Anillo A es

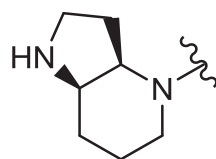


. En

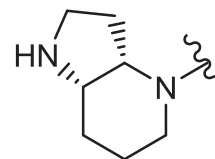


algunas modalidades, Anillo A es

. En algunas modalidades, Anillo A es



. En algunas modalidades, Anillo A es

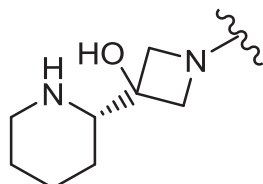


. En algunas

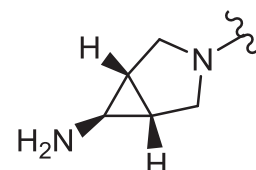


modalidades, Anillo A es

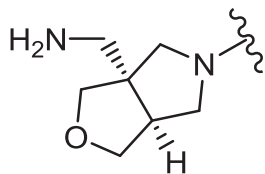
. En algunas modalidades, Anillo A es



. En algunas modalidades, Anillo A es

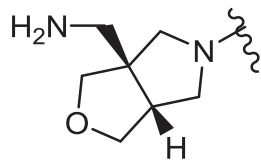


. En algunas

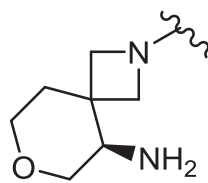


modalidades, Anillo A es

. En algunas modalidades, Anillo A es



[00102] En algunas modalidades, Anillo A es

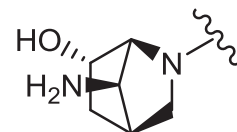


. En algunas modalidades,

Anillo A es

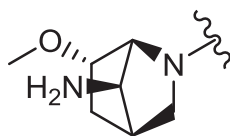


. En algunas modalidades, Anillo A es

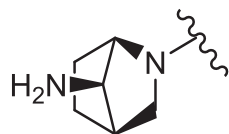


. En

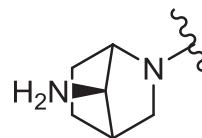
algunas modalidades, Anillo A es



. En algunas modalidades, Anillo A es

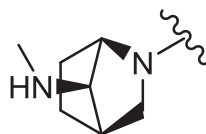


. En algunas modalidades, Anillo A es



. En algunas

modalidades, Anillo A es



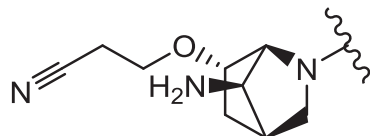
. En algunas modalidades, Anillo A es

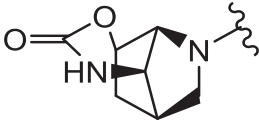


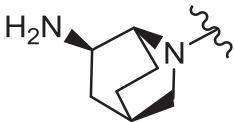
. En algunas modalidades, Anillo A es



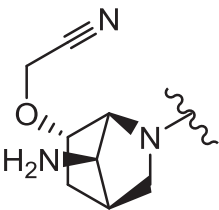
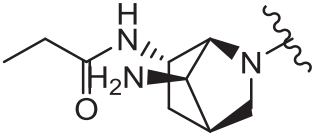
. En algunas modalidades, Anillo A es

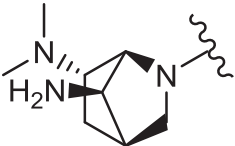


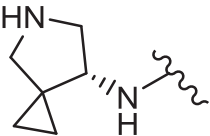
**[00103]** En algunas modalidades, Anillo A es  . En algunas modalidades,

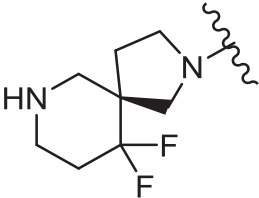
Anillo A es  . En algunas modalidades, Anillo A es  . En

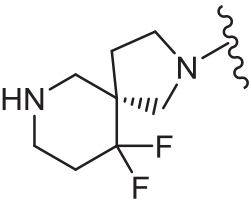
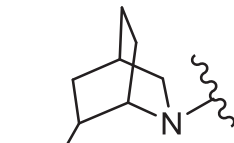
algunas modalidades, Anillo A es  . En algunas modalidades, Anillo A es

 . En algunas modalidades, Anillo A es  . En algunas

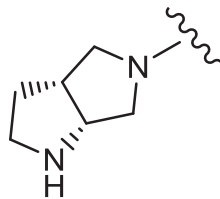
modalidades, Anillo A es  . En algunas modalidades, Anillo A es

 . En algunas modalidades, Anillo A es  .

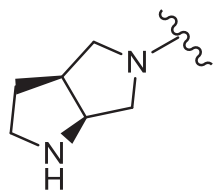
**[00104]** En algunas modalidades, Anillo A es  . En algunas modalidades,

Anillo A es  . En algunas modalidades, Anillo A es  . En

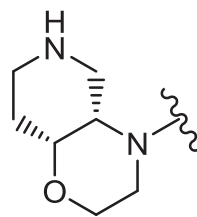
algunas modalidades, Anillo A es



. En algunas modalidades, Anillo A es

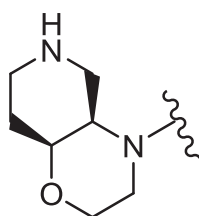


. En algunas modalidades, Anillo A es

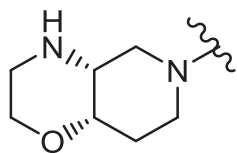


. En algunas

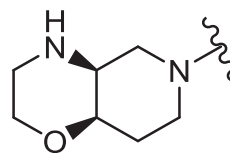
modalidades, Anillo A es



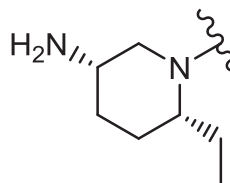
. En algunas modalidades, Anillo A es



. En algunas modalidades, Anillo A es

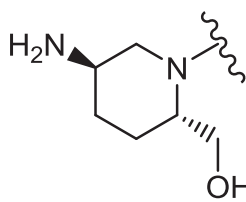


**[00105]** En algunas modalidades, Anillo A es

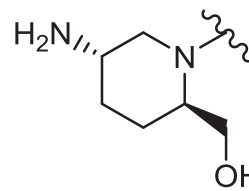


. En algunas modalidades,

Anillo A es

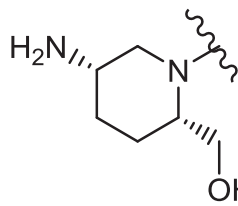


. En algunas modalidades, Anillo A es

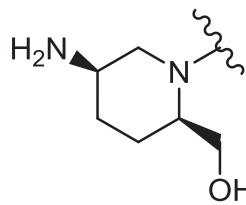


. En

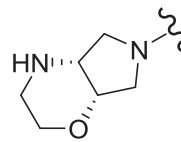
algunas modalidades, Anillo A es



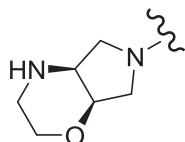
. En algunas modalidades, Anillo A es



En algunas modalidades, Anillo A es



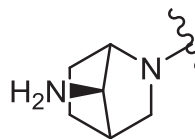
En algunas



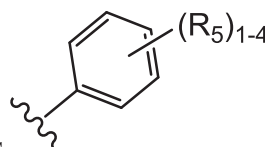
modalidades, Anillo A es

. En ciertas modalidades,  $R_4$  se selecciona de los grupos funcionales que se muestran en los ejemplos a continuación.

**[00106]** Como se definió y se describe en la presente,  $r$  es 0-4. En algunas modalidades,  $r$  es 0. En algunas modalidades,  $r$  es 1. En algunas modalidades,  $r$  es 2. En algunas modalidades,  $r$  es 3. En algunas modalidades,  $r$  es 4.



**[00107]** En algunas modalidades, el Anillo A es

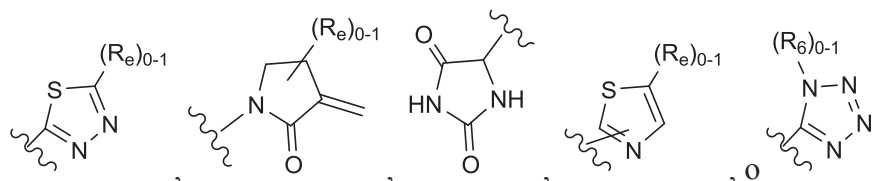
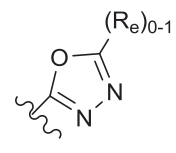


ciclopropilmetilo,  $R_3$  es H, F, o  $-OCH_3$ ,  $R_4$  es

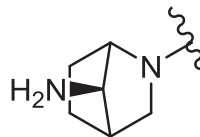
, y  $R_5$  es H, F, Cl, CN,

alquilo $C_{1-4}$ , alquilo $C_{1-4}$  sustituido por OH,  $NH_2$ , y  $COOH$ , Salquilo $C_{1-4}$ ,  $S(O)_2$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $S(O)_2NH$ -ciclopropilo,  $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $N(R_d)S(O)_2$ alqueno $C_{2-4}$ ,  $-(CH_2)_{0-1}OH$ , Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_{0-1}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-NR_dC(=O)$ alqueno $C_{2-4}$ ,  $-NHC(=O)$ alqueno $C_{2-4}$ ,  $-(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$ ,  $-C(=O)$ Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-NHC(=O)$ Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-NHC(=O)O(CH_2)_2$ Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-NHC(=O)OCH_2$ -ciclopropilo,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $C(=O)NH$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $C(=O)NH$ -piridina,  $-C(=O)NH(CH_2)_2N$ (alquilo $C_{1-4}$ ) $_2$ , -

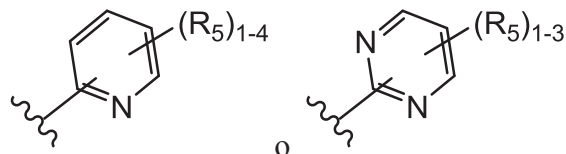
$C(=O)NH(CH_2)_2OH$ ,  $-C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2$ alquilo $C_{1-4}$ , y  $-OC(=O)$ alquilo $C_{1-4}$ ,



**[00108]** En algunas modalidades, el Anillo A es



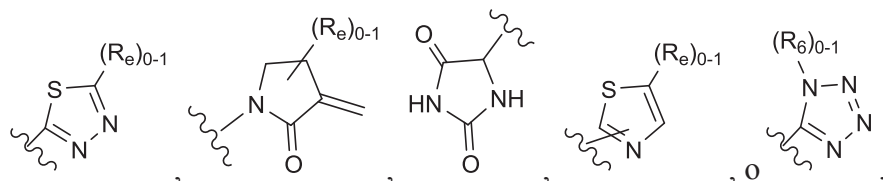
,  $R_1$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es



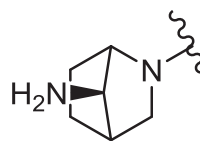
ciclopropilmetilo,  $R_3$  es H, F, o  $-\text{OCH}_3$ ,  $R_5$  es

es H, F, Cl, CN, alquilo $C_{1-4}$ , alquilo $C_{1-4}$  sustituido por OH,  $\text{NH}_2$ , y  $\text{COOH}$ , Salquilo $C_{1-4}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ -ciclopropilo,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NHS}(\text{O})_2$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $\text{N}(\text{R}_d)\text{S}(\text{O})_2$ alqueno $C_{2-4}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{OH}$ , Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NHC}(\text{=O})$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $-\text{NR}_d\text{C}(\text{=O})$ alqueno $C_{2-4}$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})$ alquino $C_{2-4}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{=O})$ Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})$ Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})\text{O}(\text{CH}_2)_2$ Oalquilo $C_{1-4}$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_2$ -ciclopropilo,  $-\text{NHC}(\text{=O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{=O})\text{NH}$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{=O})\text{NH}$ alquilo $C_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{=O})\text{NH}$ -piridina,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo}C_{1-4})_2$ ,

$\text{C}(\text{=O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2$ alquilo $C_{1-4}$ , y  $-\text{OC}(\text{=O})$ alquilo $C_{1-4}$ ,

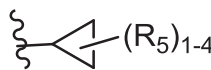


**[00109]** En algunas modalidades, el Anillo A es

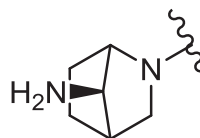


,  $R_1$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es

ciclopropilmetilo,  $R_3$  es H, F o  $-\text{OCH}_3$ ,  $R_4$  es

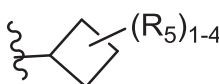


**[00110]** En algunas modalidades, el Anillo A es

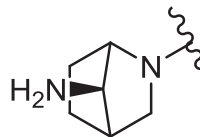


,  $R_1$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es

ciclopropilmetilo,  $R_3$  es H, F o  $-\text{OCH}_3$ ,  $R_4$  es

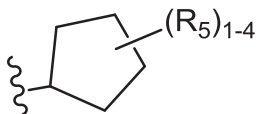


**[00111]** En algunas modalidades, el Anillo A es

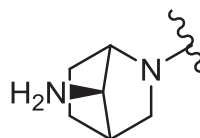


,  $R_1$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es

ciclopropilmetilo,  $R_3$  es H, F o  $-\text{OCH}_3$ ,  $R_4$  es

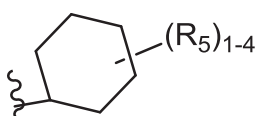


**[00112]** En algunas modalidades, el Anillo A es

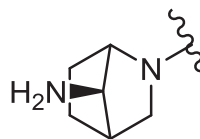


,  $R_1$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es

ciclopropilmetilo,  $R_3$  es H, F o  $-\text{OCH}_3$ ,  $R_4$  es

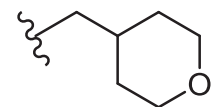
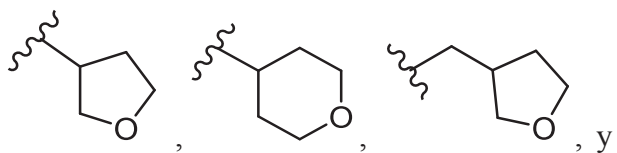


**[00113]** En algunas modalidades, el Anillo A es

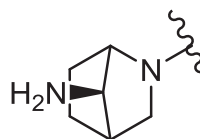


,  $R_1$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es

ciclopropilmetilo,  $R_3$  es H, F o  $-\text{OCH}_3$ ,  $R_4$  es

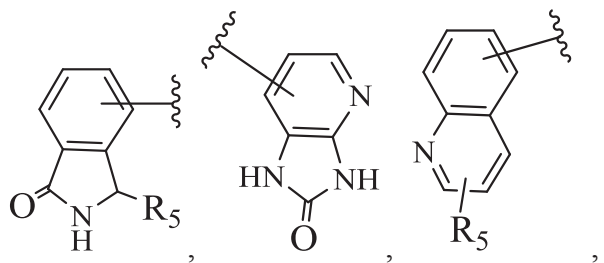


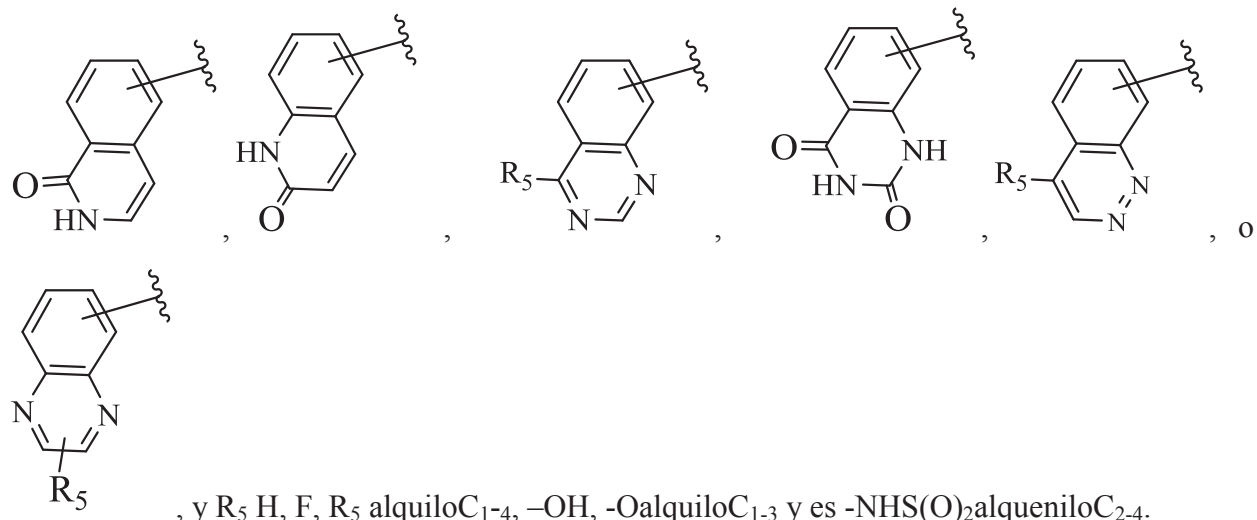
**[00114]** En algunas modalidades, el Anillo A es



,  $R_1$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es

ciclopropilmetilo,  $R_3$  es H, F o  $-\text{OCH}_3$ ,  $R_4$  es





[00115] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de los ejemplos que se muestran a continuación. En ciertas modalidades, la presente invención proporciona cualquier compuesto descrito anteriormente y en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente invención proporciona cualquier compuesto descrito anteriormente y aquí en forma aislada.

#### 4. Usos, Formulación y Administración.

##### **Composiciones farmacéuticamente aceptables**

[00116] De acuerdo con otra modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir mensurablemente PAD4, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas modalidades la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir mensurablemente PAD4, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas modalidades, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas modalidades, una composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

[00117] El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se usa de manera intercambiable con el término "paciente" y significa un animal, preferiblemente un mamífero. En algunas modalidades, un sujeto o paciente es un humano. En otras modalidades, un sujeto (o

paciente) es un sujeto veterinario (o paciente). En algunas modalidades, un sujeto veterinario (o paciente) es un sujeto canino, felino o equino.

**[00118]** El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como el sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

**[00119]** Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en este documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o solvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio solvente o de suspensión.

**[00120]** Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales

farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, como la carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. También se pueden usar otros tensioactivos usados comúnmente, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticas aceptables, para los fines de la formulación.

**[00121]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, también suelen agregarse. Para la administración oral en forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

**[00122]** Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el medicamento. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

**[00123]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el blanco del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante la aplicación tópica, que incluyen enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

**[00124]** La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches tópicos transdérmicos.

**[00125]** Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas 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 cetílicos, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

**[00126]** Para uso oftálmico, siempre que las composiciones farmacéuticamente aceptables puedan formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, con ajuste de pH o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con ajuste de pH, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

**[00127]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, que emplean alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

**[00128]** Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

**[00129]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, pomadas o gotas), bucalmente, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la severidad de la infección a tratar. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg aproximadamente y preferiblemente de 1 mg/kg a 25 mg/kg aproximadamente, del peso corporal del sujeto por Día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

**[00130]** Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, 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, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

**[00131]** Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según 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 no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

**[00132]** Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, 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.

**[00133]** Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable retardar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices de microencapsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del compuesto se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

**[00134]** Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto fundirán en el recto o la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

**[00135]** Formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos uno excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes desintegrantes, tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes

retardantes de solución, tales como parafina, f) aceleradores de 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 de bentonita, y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, la forma de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores.

**[00136]** Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas blandas y duras de gelatina usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ser preparadas con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de incorporación de composiciones que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas blandas y duras de gelatina usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

**[00137]** Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ser preparadas con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de entrega controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de entabletado y otras ayudas de entabletado tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal,

opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de incorporación de composiciones que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

**[00138]** Formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de este invento incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches o inhaladores. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o buffers que puedan ser necesarios. La formulación oftálmica, las gotas para oídos y gotas para los ojos también se consideran dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse al disolver o dispersar el compuesto en el medio apropiado. También pueden utilizarse mejoradores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

**[00139]** La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis entre 0.01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

**[00140]** Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos diferentes, la posible terapia de combinación que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos distintos se escalonan o administran independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas (CSAID), interleuquina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, como la desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida,

FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- $\alpha$  tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos. Un compuesto de la presente invención se puede administrar además o en adición especialmente para la terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de éstas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

**[00141]** Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene un compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada con un compuesto de esta invención en una composición única. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden enviarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

**[00142]** Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una forma de dosificación unitaria única. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[00143]** La cantidad tanto de un compuesto de la invención como de un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que se puede combinar con los materiales del vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de la administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deben formularse de modo que pueda administrarse una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

**[00144]** En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia utilizando solo ese agente terapéutico.

**[00145]** La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

**[00146]** También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de la administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad en particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

#### ***Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables***

**[00147]** Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de PAD4.

**[00148]** La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de PAD4, puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de PAD4. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de PAD4 se exponen en los Ejemplos a continuación. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado inhibe PAD4 selectivamente en comparación con PAD2.

**[00149]** Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se

hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras modalidades, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de síntomas (ej., a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su reaparición.

**[00150]** Los compuestos proporcionados son inhibidores de PAD4 y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de PAD4. Por lo tanto, en ciertas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por PAD4 que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[00151]** En una modalidad, un trastorno mediado por PAD4 es una enfermedad, afección o trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4. En algunas modalidades, un trastorno mediado por PAD4 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematosus cutáneo y psoriasis. En una modalidad adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es la artritis reumatoide. En una modalidad adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es el lupus sistémico. En una modalidad adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es vasculitis. En una modalidad adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es el lupus eritematoso cutáneo. En una modalidad adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es psoriasis.

**[00152]** En una modalidad, se proporciona un método de tratamiento de la artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematosus cutáneo, o psoriasis, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[00153]** En una modalidad, se proporciona un método de tratamiento de la artritis reumatoide, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, se proporciona un método de tratamiento de lupus sistémico, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, se proporciona un método de tratamiento de vasculitis, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, se proporciona un método de tratamiento de lupus eritematosus cutáneo, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, se proporciona un método de tratamiento de psoriasis, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[00154]** En algunas modalidades, un trastorno mediado por PAD4 se selecciona del grupo que consiste en lesión pulmonar inducida por ácido, acné (PAPA), leucemia linfocítica aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, envejecimiento, SIDA hepatitis alcohólica, hepatopatía alcohólica, asma inducida por alérgenos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, conjuntivitis alérgica, alopecia, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, y pérdida de peso, angina de pecho, angioedema, displasia ectodérmica anhidrótica-ID, espondilitis anquilosante, segmento anterior, inflamación, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes, hepatitis autoinmune, inflamación provocada por picadura de abeja, enfermedad de behcet, síndrome de Behcet, síndrome de Bells, berilliosis, síndrome de Blau, dolor óseo, bronquiolitis, quemaduras, bursitis, cáncer, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel arpal, trastornos catabólicos, cataratas, aneurisma cerebral, inflamación inducida por sustancias químicas irritantes, coriorretinitis, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, leucemia linfocítica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad del tejido conectivo, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a la criopirina, citoprocosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleuquina-1 (DIRA), dermatitis, endotoxemia por dermatitis, dermatomiositis, glioma pontino intrínseco difuso, endometriosis, endotoxemia, epicondilitis, eritroblastopenia, polineuropatía amiloidótica familiar, urticarial frío familiar, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, glaucoma, enfermedad

glomerular, nefritis glomerular, gota, artritis gotosa, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades intestinales, lesión de cabeza, dolor de cabeza, pérdida de audición, enfermedad cardíaca, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Scholein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditario, herpes zóster y simplex, VIH-1, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington, enfermedad de membrana hialina, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), hipoplástica y otras anemias, anemia hipoplástica, púrpura trombocitopénica idiopática, incontinencia pigmenti, mononucleosis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pulmonar, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picadura de insecto, iritis, inflamación inducida por platas irritantes, isquemia/reperfusión, artritis reumatoide juvenil, queratitis, enfermedad renal, lesión renal causada por infecciones parasitarias, lesión renal causada por infecciones parasitarias, profilaxis de rechazo de trasplante renal, leptospirosis, leucemia, síndrome de Loeffler, lesión pulmonar, lupus, nefritis por lupus, linfoma, meningitis, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Muckle-Wells (urticaria sordera amiloidosis), esclerosis múltiple, desgaste muscular, distrofia muscular, miastenia grave, miocarditis, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID), síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, neuritis óptica, trasplante de órganos, osterartritis, otitis media, enfermedad de Paget, dolor, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pénfigo, pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, pertusis, faringitis y adenitis (Síndrome de PFAPA), inflamación inducida por platas irritantes, neumonía, neumonitis, infección por neumosistas, hiedra venenosa/inflamación inducida por el aceite de /urushiol, poliarteritis nodosa, policondritis, enfermedad renal poliquística, polimiositis, psoriasis, enfermedades por estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, pioderma gangrenoso, artritis piógena estéril, enfermedad renal, enfermedad de la retina, carditis reumática, enfermedad reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, seborrea, sepsis, dolor severo, células falciformes, anemia de células falciformes, enfermedad inducida por sílice, síndrome de Sjogren, enfermedad de la piel, apnea del sueño, tumores sólidos, lesión de la médula espinal, síndrome de Stevens-Johnson, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, quemadura solar, arteritis temporal, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroiditis, trasplante de tejido, síndrome

periódico asociado con el receptor de TNF (TRAPS), toxoplasmosis, trasplante, lesión cerebral traumática, tuberculosis, tipo 1 diabetes, diabetes tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, uveítis y granulomatosis de Wegener.

**[00155]** En una modalidad, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematosus cutáneo o psoriasis. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del lupus sistémico. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de vasculitis. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de lupus eritematosus cutáneo. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la psoriasis. En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad de PAD4 inapropiada. En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, Asma, lupus eritematosus cutáneo o psoriasis. En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de lupus

sistémico. En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de vasculitis. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de lupus eritematosus cutáneo. En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de psoriasis. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de un trastorno mediado por una actividad inadecuada de PAD4 que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de la artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematosus sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematosus cutáneo, o psoriasis, que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de la artritis reumatoide que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de lupus sistémico que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de la vasculitis que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de lupus eritematosus cutáneo que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de la psoriasis que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[00156]** Todas las características de cada uno de los aspectos de la invención se aplican a todos los demás aspectos mutatis mutandis.

A fin de que la invención aquí descrita pueda ser entendida más completamente, los siguientes ejemplos se exponen. Se debe entender que estos ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no se deben interpretar de ninguna manera como limitantes de esta invención.

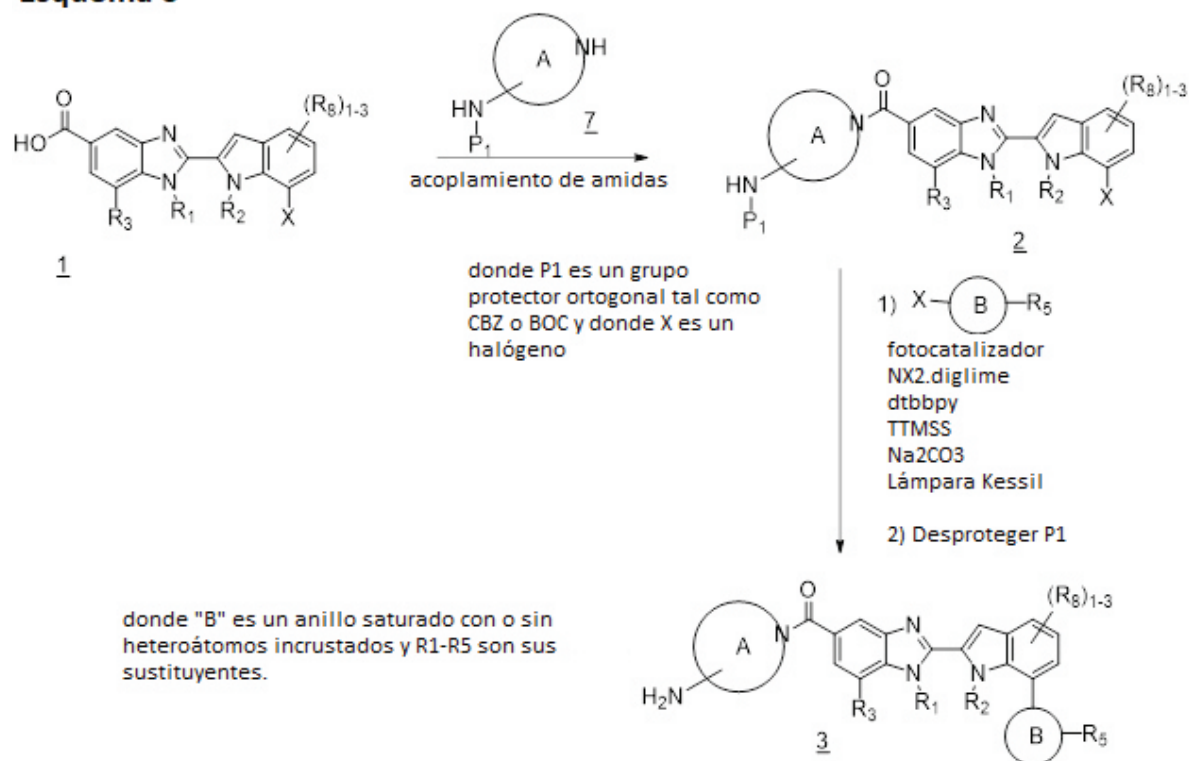
**[00157]** Como se muestra en los Ejemplos a continuación, en ciertas modalidades de ejemplo, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales ilustran la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

### **Esquemas Sintéticos**

**[00158]** Los siguientes esquemas elucidan la síntesis de compuestos de ejemplo incorporados en esta solicitud.

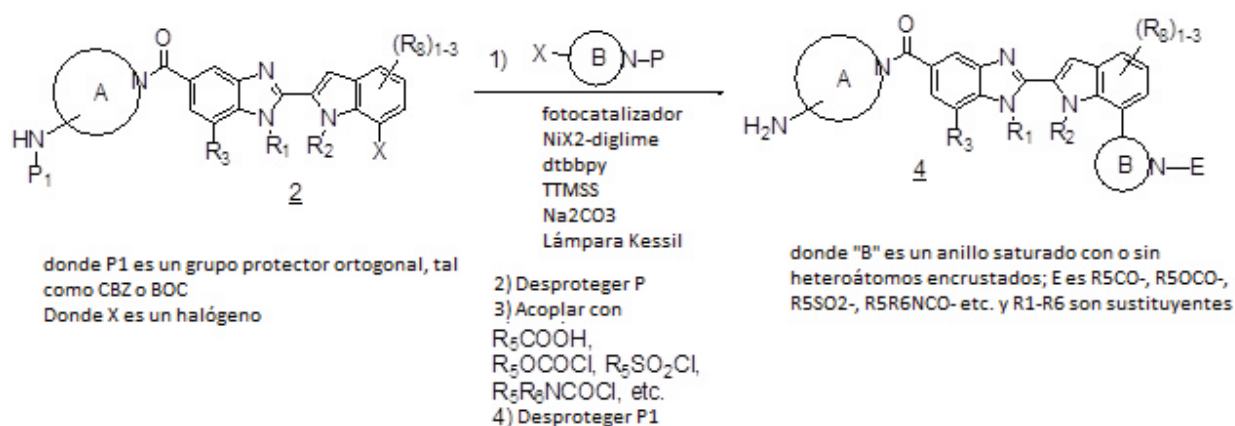
**[00159]** Para la síntesis de compuestos relacionados con la química del fotoredox, consulte el Esquema 6.

## Esquema 6



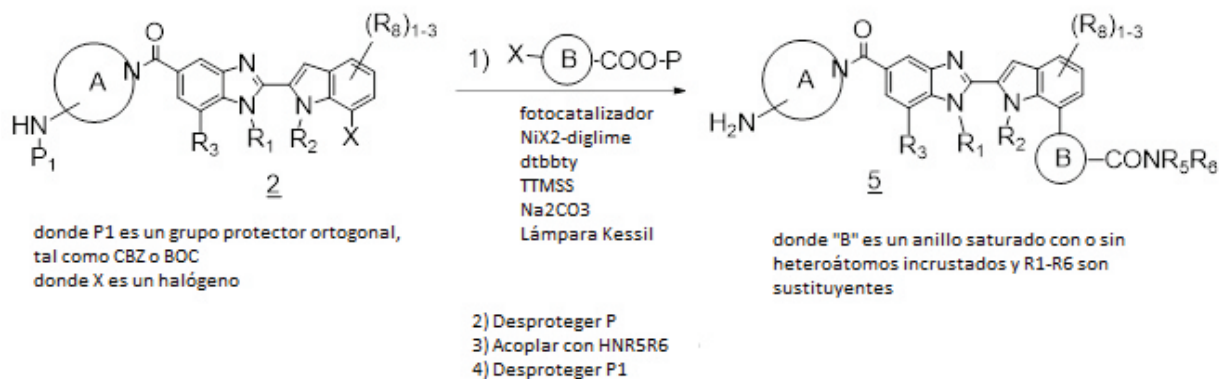
**[00160]** Para la síntesis de compuestos relacionados con la química fotorresistente de aminas protegidas cíclicas, bicíclicas o tricíclicas, seguido de desprotección y posterior acoplamiento, consulte el Esquema 7. Tenga en cuenta que la amina cíclica utilizada en el paso fotoredox también puede estar en una forma completamente elaborada que no requiera pasos posteriores de desprotección y acoplamiento.

## Esquema 7



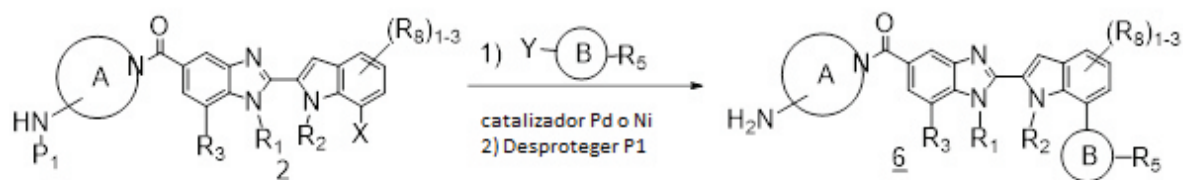
[00161] Para la síntesis de compuestos que involucran la química química fotoredox de los ácidos carboxílicos protegidos cíclicos, bicíclicos o tricíclicos (por ejemplo, ésteres), seguido de la desprotección y posterior acoplamiento, véase el Esquema 8. Tenga en cuenta que el ácido carboxílico cíclico utilizado en la etapa fotoredox también puede estar en una forma completamente derivada que no requiere etapas posteriores de desprotección y acoplamiento.

## Esquema 8



[00162] Para la síntesis de compuestos que involucran las reacciones de Suzuki, Stille u otras reacciones aromáticas de acoplamiento cruzado, véase el Esquema 9.

## Esquema 9

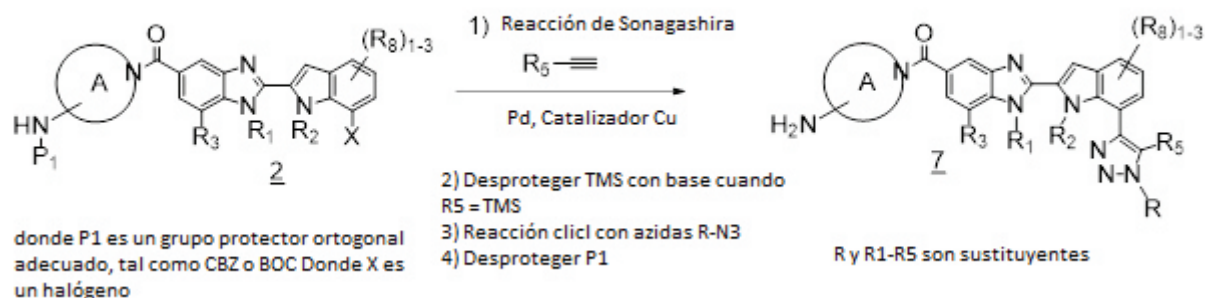


donde P1 es un grupo protector ortogonal tal como CBZ o BOC donde X es un halógeno y donde Y es ester borónico o ácido, sal de trifluoroborato, haluro de zinc, haluro de magnesio, trialquilestaño, u otro socio de acoplamiento familiar para el experto en la técnica

donde "B" es un anillo aromático o heteroaromático o un anillo parcialmente insaturado que contiene cero a un heteroátomos y R1-R5 son sustituyentes

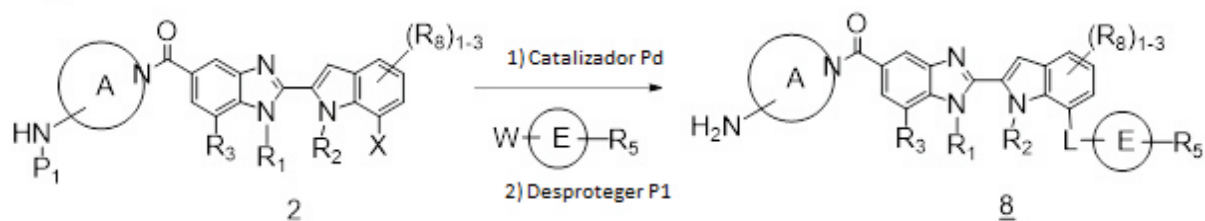
Para la síntesis de 1,2,3-triazoles, véase Esquema 10.

## Esquema 10



[00163] Para la síntesis de productos acoplados de tipo de reacción de Buchwald, véase el Esquema 11.

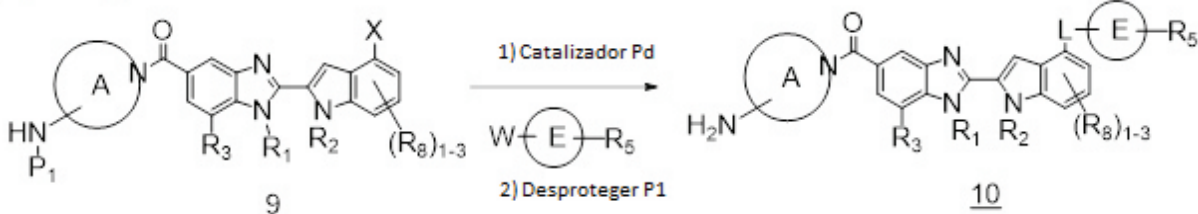
## Esquema 11



donde P1 es un grupo protector ortogonal adecuado, tal como CBZ o BOC donde X es un halógeno

E es un anillo aromático monocíclico o bicíclico o heteroaromático o parcialmente heteroaromático y W = -NHR o -OH o -SH

, Y por analogía:



[00164] Para la síntesis de productos acoplados a nitrilo, véase Esquema 12. Posteriormente, el nitrilo se puede convertir en muchos otros grupos funcionales diferentes conocidos por los expertos en la técnica.

## Esquema 12



donde P1 es un grupo protector ortogonal tal como CBZ o BOC y donde X es un halógeno

R1-R4 son sustituyentes

## VI. EJEMPLOS

**[00165]** Los siguientes Ejemplos se ofrecen como ilustrativos, como un alcance parcial y modalidades particulares de la invención y no pretenden ser limitativos del alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen su significado habitual y habitual, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado utilizando los esquemas y otros métodos descritos en el presente documento o pueden prepararse utilizando los mismos.

|                                 |                                                                     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| AcOH o HOAc                     | ácido acético                                                       |
| ACN                             | acetonitrilo                                                        |
| Alk                             | Alquilo                                                             |
| AlMe <sub>3</sub>               | Trimetilaluminio                                                    |
| BBr <sub>3</sub>                | tribromuro de boro                                                  |
| Bn                              | bencilo                                                             |
| Boc                             | <i>tert</i> -butiloxicarbonilo                                      |
| reactivo BOP                    | Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio |
| Bu                              | butilo                                                              |
| <i>i</i> -Bu                    | isobutilo                                                           |
| <i>t</i> -Bu                    | <i>tert</i> -butilo                                                 |
| <i>t</i> -BuOH                  | <i>tert</i> -butanol                                                |
| Cbz                             | carbobenciloxi                                                      |
| CDCl <sub>3</sub>               | deutero-cloroformo                                                  |
| CD <sub>3</sub> OD              | deutero-metanol                                                     |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | diclorometano                                                       |
| CH <sub>3</sub> CN              | acetonitrilo                                                        |
| CHCl <sub>3</sub>               | cloroformo                                                          |
| DCM                             | diclorometano                                                       |

|                                                                  |                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DIEA, DIPEA o Base de Hunig                                      | diisopropiletilamina                                                                                                         |
| DMF                                                              | dimetilformamida                                                                                                             |
| DMSO                                                             | Dimetil sulfoxido                                                                                                            |
| Et                                                               | etilo                                                                                                                        |
| Et <sub>3</sub> N o TEA                                          | triethylamina                                                                                                                |
| Et <sub>2</sub> O                                                | éter dietílico                                                                                                               |
| EtOAc                                                            | acetato de etilo                                                                                                             |
| EtOH                                                             | Etanol                                                                                                                       |
| HATU                                                             | 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxi hexafluorofosfato                                      |
| HCl                                                              | ácido hidroclicóric                                                                                                          |
| HPLC                                                             | Cromatografía líquida de alto desempeño                                                                                      |
| Ir(dF(CF <sub>3</sub> )ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)PF <sub>6</sub> | Hexafluorofosfato de (4,4'-Di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluor-2-(5-trifluormetil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                                   | Carbonato de potasio                                                                                                         |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>                                  | hidrogenofosfato de potasio                                                                                                  |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>                                   | fosfato de potasio, tribásico                                                                                                |
| LCMS                                                             | cromatografía líquida- espectrometría de masas                                                                               |
| LiHMDS                                                           | bis(trimetilsilil)amida de litio                                                                                             |
| LG                                                               | grupo saliente                                                                                                               |
| Me                                                               | metilo                                                                                                                       |
| MeOH                                                             | metanol                                                                                                                      |
| MgSO <sub>4</sub>                                                | sulfato de magnesio                                                                                                          |
| MsOH o MSA                                                       | ácido metilsulfónico                                                                                                         |
| NaCl                                                             | cloruro de sodio                                                                                                             |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                                  | carbonato de sodio                                                                                                           |
| NaHCO <sub>3</sub>                                               | bicarbonato de sodio                                                                                                         |
| NaOH                                                             | hidróxido sódico                                                                                                             |

|                                    |                                                             |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | sulfato sódico                                              |
| NH <sub>3</sub>                    | amoníaco                                                    |
| NH <sub>4</sub> Cl                 | Cloruro de amonio                                           |
| NH <sub>4</sub> OAc                | acetato de amonio                                           |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>               | acetato de paladio(II)                                      |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | Dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)                         |
| PG                                 | Grupo protector                                             |
| Ph                                 | fenilo                                                      |
| Pr                                 | propilo                                                     |
| <i>i</i> -Pr                       | isopropilo                                                  |
| <i>i</i> -PrOH o IPA               | isopropanol                                                 |
| Rt                                 | tiempo de retención                                         |
| SiO <sub>2</sub>                   | óxido de sílice                                             |
| Si-piridina                        | Piridina SiliaBond <sup>®</sup>                             |
| SFC                                | Cromatografía de fluido supercrítico                        |
| TBAI                               | Yoduro de tetrabutilamonio                                  |
| TEA                                | triethylamina                                               |
| TFA                                | ácido trifluoroacético                                      |
| TFAA                               | Anhídrido trifluoroacético                                  |
| THF                                | tetrahidrofurano                                            |
| TiCl <sub>4</sub>                  | tetracloruro de titanio                                     |
| T3P                                | Anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico-1              |

#### Descripción de métodos analíticos de LCMS:

**[00166]** Método 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm).

**[00167]** Método 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm).

**[00168]** Método A Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 µm partículas; Fase móvil A: 5:95 ACN:agua con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; Fase Móvil B: 95:5 ACN:agua con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.11 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

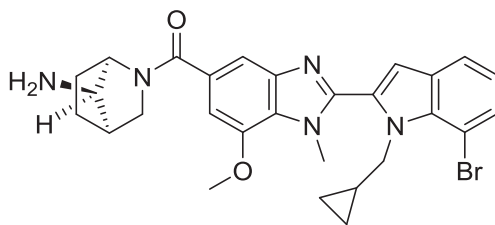
**[00169]** Método B Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 µm partículas; Fase móvil A: 5:95 ACN:agua con 0.1% TFA; Fase Móvil B: 95:5 ACN:agua con 0.1% TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.11 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

**[00170]** Método C: Columna: PHENOMENEX® Luna 3 µm C18 (2.0 x 30 mm); Fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% TFA; Fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% TFA; Gradiente: 0-100% de B durante 2 minutos, luego una retención de 1 minutos a 100% de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

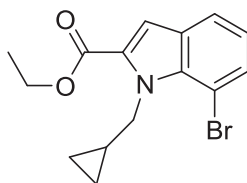
**[00171]** Método D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 µm partículas; Fase móvil A: agua con 0.05% TFA; Fase móvil B: ACN con 0.05% TFA; Gradiente: 2-98% B durante 1 minuto, seguido de una retención de 0.5 minutos a 98% B; Flujo: 0.8 mL/min; Detección: UV a 220 o 254 nm.

#### Ejemplo 1

((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

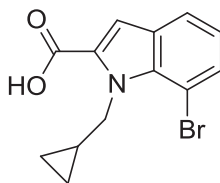


Intermedio 1A: 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



[00172] Una mezcla en agitación de 7-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.8 g, 10.44 mmol) y carbonato de potasio (4.33 g, 31.3 mmol) en DMF (20 mL) se trató con (bromometil) ciclopropano (2.026 ml, 20.89 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (200 mL) y la solución turbia se lavó 3X con cloruro de litio al 10% y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se secó a alto vacío para producir 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3.36 g, 10.43 mmol, 100% de rendimiento). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, cloroformo-d) δ 7.65 (dd, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.12 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.39 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 0.42 (d, *J*=6.6 Hz, 4H). MS ESI *m/z* =322 (M+H).

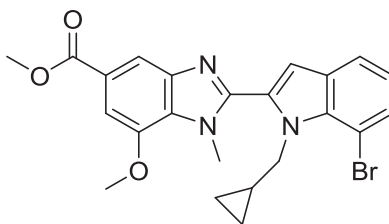
Intermedio 1B: Ácido 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



[00173] Una solución agitada de 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (5.2 g, 16.14 mmol) en metanol /THF (2:1) (75 mL) se trató con hidróxido de sodio 1 M (48.4 mL, 48.4 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. Los solventes orgánicos se evaporaron y la solución acuosa restante se lavó dos veces con éter dietílico y luego se trató con HCl 1 M (50 mL). La mezcla turbia se extrajo 4X con acetato de etilo, luego las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para producir ácido 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-carboxílico. (4.64 g, 15.77 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (499 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  13.17 (br s, 1H), 7.74 (dd,  $J=7.9$ , 1.0 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J=7.5$ , 1.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.05 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.29 - 1.11 (m, 1H), 0.45 - 0.35 (m, 2H), 0.34 - 0.30 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  =294 (M+H).

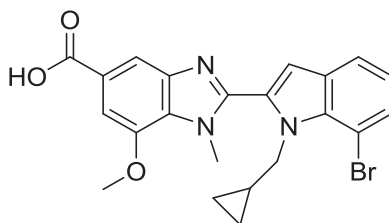
Intermedio 1C: 2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



**[00174]** Una solución en agitación de clorhidrato de 3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo (4.0 g, 16.21 mmol), ácido 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-carboxílico (4.64 g, 15.77 mmol) y la Base de Hunig (6.89 ml, 39.4 mmol) en DMF (20 mL) se trató con HATU (7.20 g, 18.93 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS basándose en la desaparición del material de partida y la formación de un pico de producto único con  $m/z$  = 487 (M +H para carboximida intermedia). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (350 mL) y agua (100 mL). La mezcla turbia se agitó durante 15 minutos, y los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se enjuagaron abundantemente con acetato de etilo y agua y se secaron al vacío para proporcionar 2.7 g de un sólido incoloro. LCMS de este material detecta un solo pico con  $m/z$  = 487. El filtrado y los enjuagues combinados se transfirieron a un embudo de decantación, las capas se separaron y la fase de acetato de etilo se lavó dos veces con cloruro de litio al 10% y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo y los sólidos de la filtración se suspendieron en ácido acético (30 mL). La mezcla se calentó a 75 °C, dando como resultado una solución homogénea, y la reacción se agitó durante 90 minutos, momento en el cual se considero que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recolectó en acetato de etilo (200 mL) y agua (50 mL). Se añadió una barra de agitación magnética al matraz, y la mezcla en agitación se trató cuidadosamente con carbonato de sodio semisaturado hasta que cesó la evolución del gas. La mezcla se agitó durante otros 10 minutos, tiempo durante el cual precipitó un sólido incoloro. Los sólidos se recolectaron

mediante filtración, se enjuagaron a fondo con agua, acetato de etilo y metanol, y luego se secaron al vacío para producir 4.42 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. El filtrado y los enjuagues combinados se transfirieron a un embudo de separación y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (75 mL), luego las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con carbonato de sodio saturado, una vez con agua y una vez con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se absorbió en metanol a ebullición (100 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración, se enjuagaron 3X con metanol y se secaron al vacío para proporcionar 1.50 g del compuesto del título en forma de un sólido color ámbar claro. Combinados, los dos cultivos produjeron 2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (5.9 g, 12-60 mmol, rendimiento del 80%).  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J=7.9$ , 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J=7.5$ , 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 1H), 0.30 - 0.22 (m, 2H), -0.14 - -0.21 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 468 (M+H).

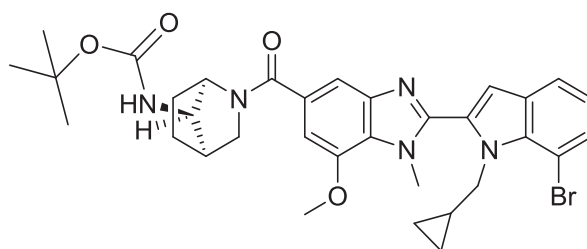
Intermedio 1D: Ácido 2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



**[00175]** Una solución en agitación de 2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (1.47 g, 3.14 mmol) en 1:1 metanol/THF (10 mL) se trató con hidróxido de sodio 1 M (9.42 mL, 9.42 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante tres horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. Los solventes orgánicos se eliminaron en el evaporador rotatorio y la suspensión acuosa restante se ajustó a pH 5 con HCl 1 M. La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente durante 20 minutos, luego se extrajo 3X con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para

producir 2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (1.34 g, 2.95 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blancuzco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J=7.9$ , 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J=7.6$ , 0.9 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 1.07 - 0.98 (m, 1H), 0.29 - 0.21 (m, 2H), -0.16 - -0.22 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 454 (M+H).

Intermedio 1E: ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo



**[00176]** Una solución en agitación de ((1R,4R,7R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il) carbamato de terc.butilo (0.689 g, 3.24 mmol), ácido 2- (7-bromo-1- (ciclopropilmetilo)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (1.34 g, 2.95 mmol) y trietilamina (1.233 mL, 8.85 mmol) en DMF (20 mL) se trató con BOP (1.370 g, 3.10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recolectó en acetato de etilo (150 mL). La solución turbia se lavó 3X con agua, 3X con hidróxido de sodio 1 M y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatograficó a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 120 g, eluyendo a 85 ml/min con un gradiente del 0% al 10% metanol/diclorometano en 15 volúmenes de columna, manteniendo un 4% de metanol como producto eluido. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para producir ((1R,4R,7R) -2- (2- (7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il) -7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d] imidazol-5-carbonil) -2-azabicyclo [2.2.1] heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (1.86g, 2.87 mmol, 97% de rendimiento) como blanco sólido.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.87 - 4.70 (m, 2H), 4.68 - 4.46 (m, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.54 (br s,

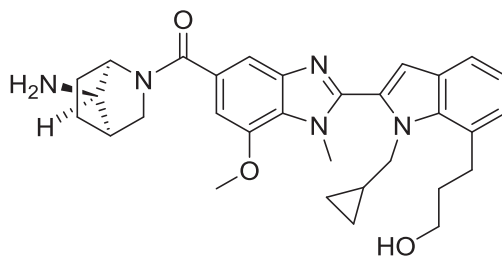
1H), 2.11 - 1.83 (m, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 9H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 0.37 - 0.23 (m, 2H), -0.02 - -0.25 (m, 2H). MS ESI m/z = 648 (M+H).

Ejemplo 1: ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

**[00177]** Una solución en agitación de ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (1.6 g, 2.467 mmol) en diclorometano (10 mL) se trató con HCl 4M en dioxano (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recolectó en agua (15 mL). La solución se trató cuidadosamente con carbonato de sodio saturado hasta que una adición adicional no pudo producir la evolución del gas. La solución turbia se extrajo 3X con acetato de etilo, luego las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona (1.23 g, 2.243 mmol, rendimiento del 91%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, cloroformo-d) δ 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.87 - 4.71 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 1H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H), 0.35 - 0.24 (m, 2H), -0.08 - -0.21 (m, 2H). MS ESI m/z 548 (M+H). Anal. Tiempo de retención de HPLC: 0.82 minutos, Método D.

Ejemplo 2

((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxipropil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

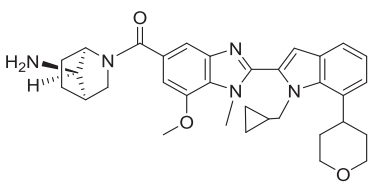
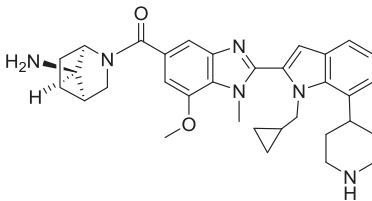
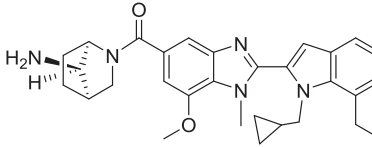


**[00178]** En un frasco de 2-dram, una mezcla agitada de 3-bromo-1-propanol (10.05  $\mu$ l, 0.116 mmol), (2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.077 mmol), tris (trimetilsilil)silano (0.036 ml, 0.116 mmol), Ir(dF (CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy) PF<sub>6</sub> (4.32 mg, 3.85  $\mu$ mol) y carbonato de sodio (32.7 mg, 0.308 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 10 minutos. En un segundo vial, una mezcla de cloruro de níquel (II) complejo etilenglicol dimetil éter (4.23 mg, 0.019 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (6.21 mg, 0.023 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. El complejo de níquel se transfirió a través de una jeringa al primer vial, y la mezcla se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 5 minutos adicionales. El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo dos lámparas Kessil azules durante 18 horas, momento en el cual se determinó que se había completado por LCMS basándose en la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (3 mL). Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se enjuagaron con diclorometano, y los filtrados y enjuagues combinados se trataron con HCl 4 M en dioxano (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20% B, 20-60% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para obtener ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxipropil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona (19.9 mg, 0.036 mmol, 47.0% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 4.26 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (br t, J=6.0 Hz, 2H), 2.94 -

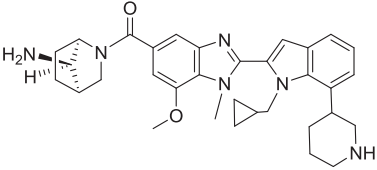
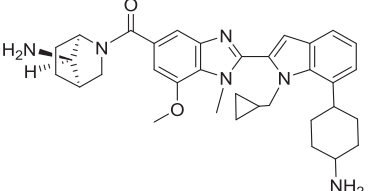
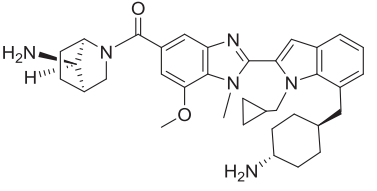
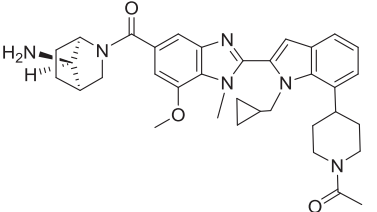
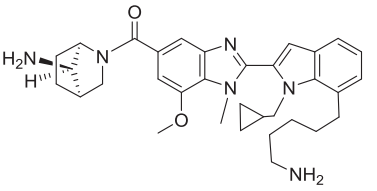
2.82 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.44 (m, 6H), 1.39 - 1.14 (m, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 1H), 0.01 (br d, J=7.6 Hz, 2H), -0.43 - -0.69 (m, 2H). MS ESI m/z 528 (M+H). Anal. Tiempo de retención de HPLC: 1.56 minutos, Método 1.

**[00179]** Los siguientes compuestos en la Tabla 1 pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, sustituyendo el haluro de alquilo apropiado por 3-bromo-1-propanol. Para los ejemplos en los que el sustituyente en la posición 7 del indol contiene una amina básica, se usó el haluro de aminoalquilo protegido con Boc apropiado, y el grupo Boc se escindió durante la etapa de desprotección final.

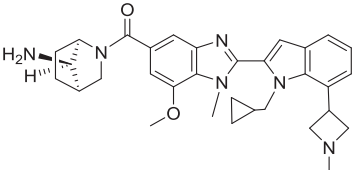
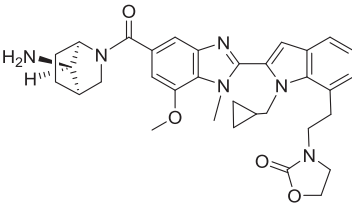
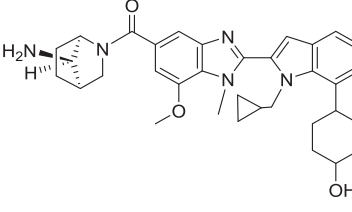
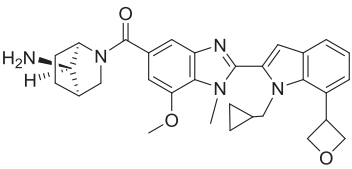
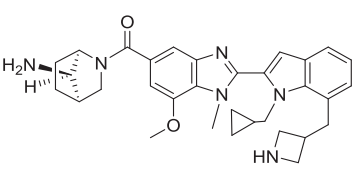
Tabla 1

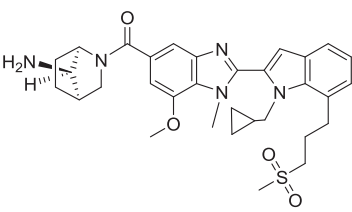
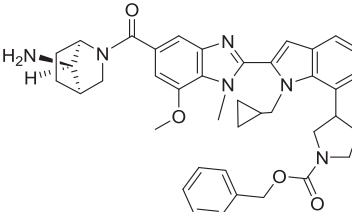
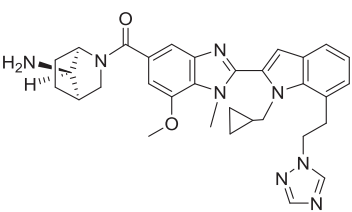
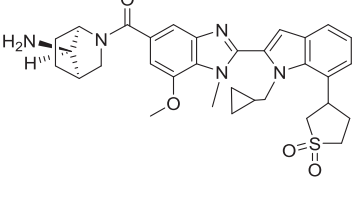
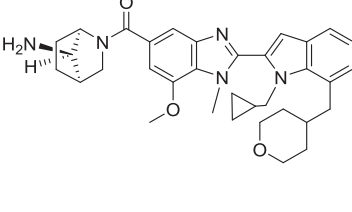
| Ej<br># | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                     | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método: | M+H<br>(ión obs) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|------------------|
| 3       |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1.49                 | 2                | 554.5            |
| 4       |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                  | 1.03                 | 2                | 553.2            |
| 5       |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-propil-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                            | 1.80                 | 2                | 512.5            |

|    |  |                                                                                                                                                                   |      |   |       |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 6  |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-ciclopentil-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-amina             | 2.11 | 1 | 538.5 |
| 7  |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-ciclobutil-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-amina              | 1.96 | 1 | 524.5 |
| 8  |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(azetidin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-amina         | 1.25 | 1 | 525.0 |
| 9  |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(3-aminociclobutil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-amina     | 1.13 | 1 | 539.4 |
| 10 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-[(piperidin-4-il)metil]-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-amina | 1.32 | 1 | 567.4 |
| 11 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(3-aminopropil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-amina         | 1.24 | 1 | 527.1 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |      |   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
|    |                                                                                     | azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                                                                                                                                                    |      |   |       |
| 12 |    | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(piperidin-3-il)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                          | 1.07 | 2 | 553.4 |
| 13 |    | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(4-aminociclohexil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                       | 1.09 | 2 | 567.4 |
| 14 |   | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-(((trans)-4-aminociclohexil)metil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1.46 | 1 | 581.5 |
| 15 |  | 1-[4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il]etan-1-ona       | 1.32 | 2 | 594.9 |
| 16 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(5-aminopentil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                           | 1.41 | 1 | 555.5 |

|    |  |                                                                                                                                                                                              |           |   |       |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---|-------|
| 17 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(6-aminohexil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-amina                                     | 1.24      | 2 | 569.6 |
| 18 |  | <i>cis-</i> y <i>trans</i> -3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutan-1-ol | 1.59/1.63 | 1 | 539.9 |
| 19 |  | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)propanenitrilo                              | 1.42      | 2 | 523.2 |
| 20 |  | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)propanamida                                 | 1.36      | 1 | 541.4 |
| 21 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-metilbutan-2-ol                          | 1.35      | 2 | 556.5 |

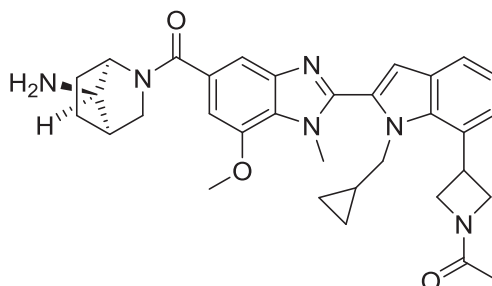
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                               |      |   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 22 |    | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(1-metilazetidín-3-il)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-amina               | 1.17 | 1 | 539.5 |
| 23 |    | 3-[2-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)etil]-1,3-oxazolidín-2-ona | 1.41 | 1 | 583.5 |
| 24 |   | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclohexan-1-ol               | 1.67 | 1 | 568.4 |
| 25 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(oxetan-3-il)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-amina                        | 1.68 | 1 | 526.1 |
| 26 |  | (1R,4R,7R)-2-(2-{7-[(azetidín-3-il)metil]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-amina               | 1.44 | 1 | 538.9 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                      |      |   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 27 |    | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                    | 1.63 | 1 | 590.3 |
| 28 |    | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo | 1.85 | 2 | 673.0 |
| 29 |   | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina             | 1.48 | 1 | 565.0 |
| 30 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona   | 1.7  | 1 | 588.4 |
| 31 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-[(oxan-4-il)metil]-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                          | 1.55 | 2 | 568.2 |

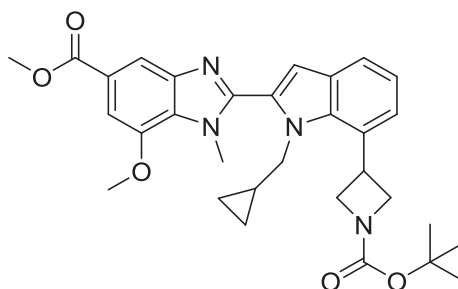
|    |  |                                                                                                                                                                                |      |   |       |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 32 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-[2-(piperidin-3-il)etil]-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina              | 1.38 | 1 | 581.3 |
| 33 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina | 1.66 | 1 | 592.5 |
| 34 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(oxan-3-il)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                           | 1.62 | 2 | 554.0 |
| 35 |  | 2-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)etan-1-ol                      | 1.46 | 1 | 514.3 |
| 36 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-[(oxan-2-il)metil]-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                    | 2.05 | 1 | 568.3 |

### Ejemplo 37

1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il)etan-1-ona



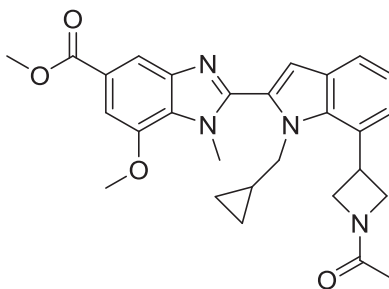
**[00180]** Intermedio 37A: 2-(7-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



**[00181]** En un frasco de 1-dram, una mezcla agitada de cloruro de níquel(II) complejo etilenglicol dimetil éter (10.31 mg, 0.047 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (15.11 mg, 0.056 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 20 minutos. En un vial de centelleo de 20 mL separado, una mezcla en agitación de 2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo [d]imidazol-5-carboxilato de metilo (293 mg, 0.626 mmol), 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (354 mg, 1.251 mmol), Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> (10.53 mg, 9.38 μmol) se desgasificó con nitrógeno tris(trimetilsilil)silano (0.290 ml, 0.938 mmol) y carbonato de sodio (265 mg, 2.502 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) con nitrógeno durante 10 minutos. El complejo de níquel se transfirió al vial que contenía la mezcla de reacción, el vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una lámpara Kessil azul durante 60 horas, momento en el cual determinó que la LCMS había completado el proceso basándose en la desaparición. de material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL). Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se enjuagaron con diclorometano, y los filtrados y enjuagues

combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente de metanol/diclorometano del 0% al 5% en 20 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el pico principal se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)metilo -metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (278 mg, 0.510 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.18 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 4H), 4.27 (br s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.47 - 1.43 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.30 - 0.24 (m, 2H), -0.26 (br s, 2H). MS ESI *m/z* = 545 (M+H).

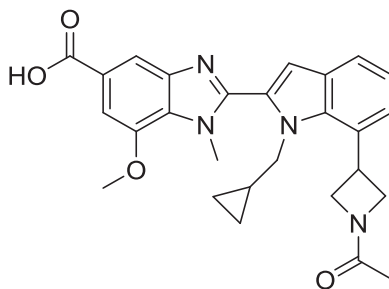
Intermedio 37B: 2-(7-(1-acetilazetidin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



**[00182]** Una solución en agitación de 2-(7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-metilo El benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (0.39 g, 0.716 mmol) en diclorometano (4 mL) se trató con TFA (0.4 mL, 5.19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se absorbió en diclorometano. La mezcla se trató con trietilamina (0.399 mL, 2.86 mmol) y se agitó durante 5 minutos, luego se trató con anhídrido acético (0.068 mL, 0.716 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se trató con metanol y se concentró al vacío, y el residuo se cromatografió a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente de metanol/diclorometano del 0% al 2% en 5 volúmenes de columna, luego 2%.

metanol/diclorometano para 7 volúmenes de columna a medida que las impurezas se eluyeron, luego un gradiente 2 a 3.5% metanol/diclorometano sobre 3 volúmenes de columna, luego 3.5% metanol/diclorometano para eluir completamente el producto deseado. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(7-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (270 mg, 0.555 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J=7.8$ , 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 2H), 4.61 - 4.31 (m, 5H), 4.18 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.36 - 0.21 (m, 2H), -0.16 (dq,  $J=9.7$ , 4.9 Hz, 1H), -0.35 (dq,  $J=9.7$ , 4.9 Hz, 1H). MS ESI  $m/z$  = 487 (M+H).

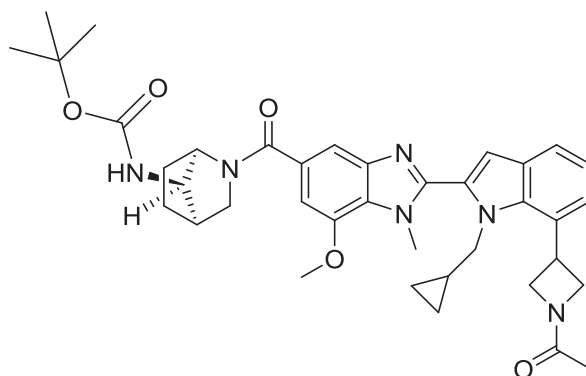
Intermedio 37C: Ácido 2-(7-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



**[00183]** Una solución en agitación de 2-(7-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (105 mg, 0.216 mmol) en metanol (2 mL) se trató con hidróxido de sodio 1 M (0.259 mL, 0.259 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el cual se consideró que se completó por LCMS. El metanol se evaporó y la mezcla acuosa restante se diluyó con agua (4 mL) y se trató con HCl 1 M (0.26 mL). La mezcla heterogénea se extrajo 5X con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar Ácido 2-(7-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (70 mg, 0.148 mmol, 68.6% de rendimiento) como un sólido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.12 - 12.21 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J=7.6$  Hz,

1H), 7.11 (s, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.50 - 4.33 (m, 4H), 4.15 - 4.06 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 0.86 - 0.73 (m, 1H), 0.28 - 0.16 (m, 2H), -0.24 - -0.41 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 473 (M+H).

Intermedio 37D: ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo



**[00184]** Una solución en agitación de ((1R,4R,7R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il) carbamato de terc.butilo (47.2 mg, 0.222 mmol), ácido 2- (7-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetilo)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (70 mg, 0.148 mmol) y trietilamina (0.062 mL, 0.444 mmol) en diclorometano (2 mL) se trató con BOP (79 mg, 0.178 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL) y la solución se lavó dos veces con HCl 1 M, dos veces con NaOH 1 M y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatograficó a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente de metanol/diclorometano del 0% al 7% en 13 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetilo)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.59 - 4.29 (m, 7H), 4.16 (s, 3H), 4.04 (d,  $J=1.0$  Hz, 3H), 3.92 - 3.72 (m, 2H), 3.28 (dd,  $J=11.3$ , 1.9

Hz, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.97 (d,  $J=2.6$  Hz, 5H), 1.61 - 1.35 (m, 10H), 0.96 - 0.76 (m, 2H), 0.38 - 0.18 (m, 2H), -0.06 - -0.46 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 667 (M+H).

Ejemplo 37: 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il)etan-1-ona

**[00185]** Una solución en agitación de ((1R,4R,7R)-2-(2- (7-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il) -7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1] heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (79 mg, 0.118 mmol) en diclorometano (2 mL) se trató con TFA (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recolectó en agua (3 mL). La solución se trató con bicarbonato de sodio saturado (5 mL) y la solución homogénea se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo 4X con acetato de etilo (5 mL) (no se pudo extraer completamente el producto), luego 3X con 9:1 diclorometano/metanol (se extrajo completamente el producto). Todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron al vacío. El residuo se cromatograficó a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de 3% a 10% metanol/diclorometano en 10 volúmenes de columna, luego con un 10% metanol/diclorometano para eluir completamente el producto. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío. El residuo se absorbió en 5:1 diclorometano/metanol y se trató con resina de Si-piridina. La mezcla se agitó durante 4 horas para que la resina pudiera eliminar cualquier contaminante metálico, luego la resina se eliminó mediante filtración y se enjuagó con 5:1 de diclorometano/metanol. El filtrado combinado y los enjuagues se concentraron al vacío y el residuo se absorbió en acetonitrilo/agua 2:1. La solución se liofilizó para proporcionar 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-

(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il)etan-1-ona (51 mg, 0.088 mmol, 74.4% de rendimiento) como un sólido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.44 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.54 (br t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 4H), 4.19 - 4.15 (m, 3H), 4.04 (s, 4H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m,

1H), 2.14 - 1.89 (m, 6H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.31 - 0.76 (m, 2H), 0.37 - 0.20 (m, 2H), -0.11 - -0.24 (m, 1H), -0.28 - -0.44 (m, 1H). MS ESI m/z = 567,2 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 0.66 minutos, Método D.

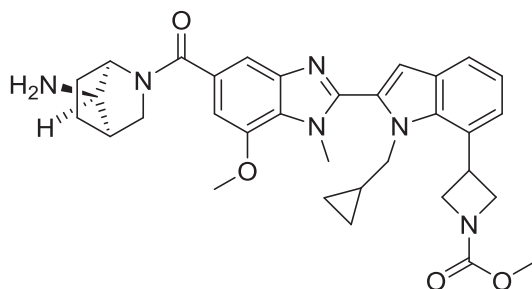
**[00186]** Los siguientes compuestos de la Tabla 2 pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 37, sustituyendo el 3-yodopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por el 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo en el paso 1, y el anhídrido o isocianato apropiado para anhídrido acético en el paso 2.

Tabla 2

| Ej<br># | Estructura | Nombre                                                                                                                                                                       | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|---------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 38      |            | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il]etan-1-ona | 1.71                 | 1                    | 595.2            |
| 39      |            | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidina-1-carboxamida     | 1.49                 | 1                    | 596.3            |

#### Ejemplo 40

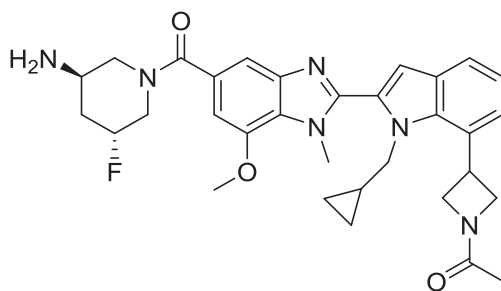
3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-carboxilato de metilo



**[00187]** El compuesto del título se preparó a través de los mismos procedimientos utilizados para preparar el Ejemplo 37, sustituyendo cloroformiato de metilo por anhídrido acético en la etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.46 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 4.68 (quin,  $J=7.4$  Hz, 1H), 4.52 (t,  $J=8.5$  Hz, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.32 (br d,  $J=4.4$  Hz, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 4H), 3.79 - 3.65 (m, 4H), 3.50 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 1.88 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 0.92 - 0.77 (m, 1H), 0.33 - 0.22 (m, 2H), - 0.17 - -0.37 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 583,6 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 0.80 minutos, Método D.

#### Ejemplo 41

1-[3-(2-{5-[(3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il]etan-1-ona



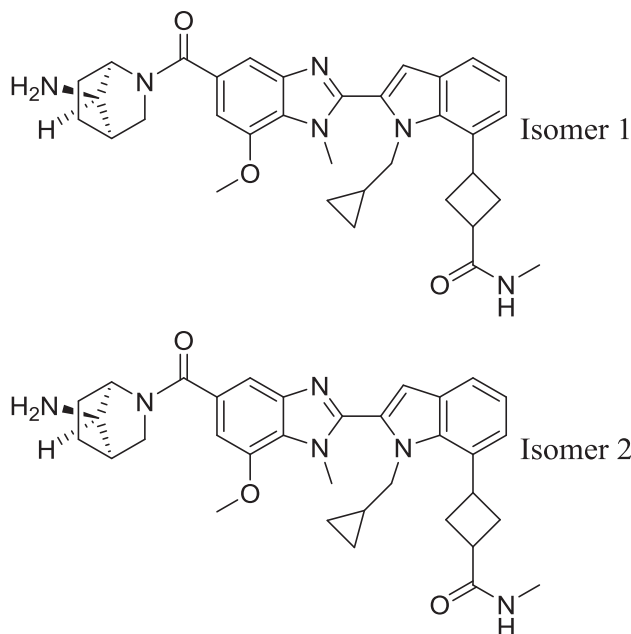
**[00188]** El compuesto del título se preparó mediante los mismos procedimientos utilizados para preparar el Ejemplo 37, sustituyendo ((3R, 5R)-5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo por ((1R,4R,7R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato en el paso 4.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 4H), 3.84 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (br s, 6H), 2.80 (br t,  $J=10.8$  Hz, 1H), 1.95 (br t,  $J=11.1$  Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.42 - 1.21 (m, 1H), 0.62 - 0.50 (m, 1H), -0.01 (br d,  $J=8.1$  Hz, 2H), -0.51 (br dd,

### Ejemplo 42

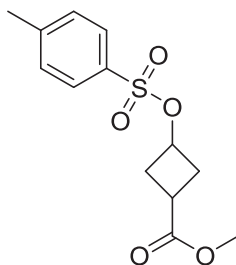
CN[C@H]1CC[C@H](C)N(C1)C(=O)c2cc(OC)c3nc(C4C5C=CC=C5N4C6C7C=CC=C6C(=O)N7C8CC8)c3c2

Ejemplos 43 y 44:

124

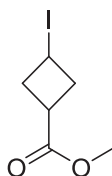


Intermedio 43/44A: 3-(Tosiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo



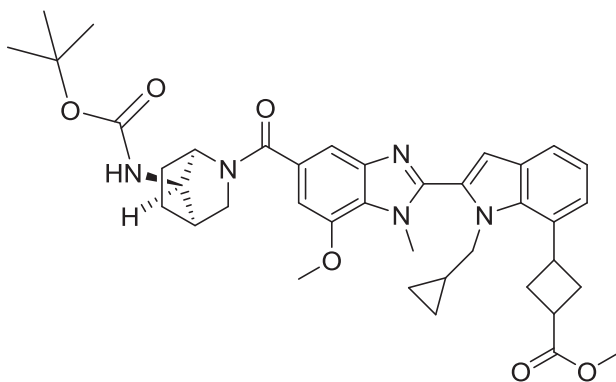
**[00190]** En un vial de centelleo de 40 mL, una solución agitada de 3-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (834 mg, 6.41 mmol), Ts-Cl (1833 mg, 9.61 mmol) y trietilamina (1.786 ml, 12.82 mmol) en diclorometano (10 mL) se trató con DMAP (78 mg, 0.641 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. TLC (50% EtOAc/hexano, UV,  $\text{KMnO}_4$ ) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró en celite y se cromatografió a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo a 60 mL/min con un gradiente de 0%-50% acetona/hexanos sobre 15 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(tosiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (1.55 g, 5.45 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.39 (m, 7H).

Intermedó 43/44B: 3-Iodociclobutano-1-carboxilato de metilo



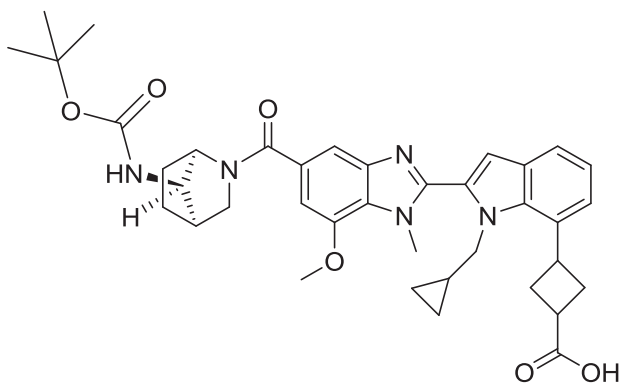
[00191] Una mezcla de 3-(tosiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (1.1 g, 3.87 mmol) y yoduro de sodio (2.320 g, 15.48 mmol) en 2-butanona (4 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (25 mL), y los sólidos resultantes se eliminaron mediante filtración. El residuo se cromatografió a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de 0% a 70% acetato de etilo/hexanos en 15 volúmenes de columna. Los isómeros *cis* y *trans* se separaron parcialmente en la columna, pero todas las fracciones se combinaron para producir 3-yodociclobutano-1-carboxilato de metilo (805 mg, 3.35 mmol, rendimiento del 87%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, cloroformo -d) δ 4.73 - 4.34 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 3.49 - 3.10 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 1H).

Intermedio 43/44C: 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-iodociclobutano-1-carboxilato de metilo y ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, paso 1. MS ESI *m/z* = 682,3 (*M*+*H*). Tiempo de retención de HPLC de 0.94 y 0.95 minutos, Método D.

Intermedio 43/44D: Ácido 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxílico



**[00192]** En un frasco de 2-dram, una solución de 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il) ciclobutano-1-carboxilato de metilo (213 mg, 0.312 mmol) ) se trató con hidróxido de sodio 1 M (0.937 ml, 0.937 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, momento en el cual se consideró completa por LCMS. La mezcla se diluyó con agua (3 mL) y el metanol se evaporó. La solución turbia restante se lavó 3X con acetato de etilo (las capas se separaron muy lentamente, por lo que esto tomó dos días). La LCMS de los lavados combinados detectó parte del producto deseado. Los lavados se extrajeron 3X con NaOH 1 M (2 mL) (un material amorfo amarillo se depositó en el fondo del vial durante la primera extracción; esto se eliminó y se combinó con las fases acuosas combinadas del tratamiento inicial y estas extracciones de hidróxido de sodio combinadas. Todas las fases acuosas se combinaron y la mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1M. La mezcla se trató con tampón de pH 7 (5 mL) y se extrajo 5X con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il) ciclobutano-1-carboxílico ( 103 mg, 0,154 mmol, 49-4% de rendimiento) como un sólido de color ámbar, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI m/z = 668,3 (M+H). Tiempo de retención de HPLC de 0.86 y 0.87 minutos, Método D.

Ejemplos 43 y 44: 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 1, y 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 2.

**[00193]** Una mezcla de agitación ácido 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxílico (30 mg, 0.045 mmol), clorhidrato de metanamina (6.07 mg, 0.090 mmol), y trietilamina (0.025 mL, 0.180 mmol) en DMF (2 mL) se trató con BOP (23.84 mg, 0.054 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se absorbió en diclorometano (2 mL). La mezcla se trató con HCl 4 M en dioxano (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado con LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 19% B, 19-45% B durante 35 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Se separaron dos isómeros, y cada uno se manejó por separado durante el resto del proceso. Las fracciones se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionar:

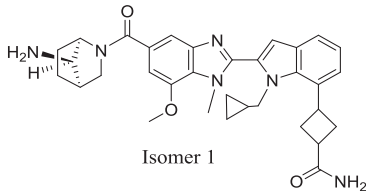
**[00194]** Primer eluyente: 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 1 (8.2 mg, 0.014 mmol, 31.4% de rendimiento). <sup>1</sup>H RM (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.60 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 4.29 (br d,

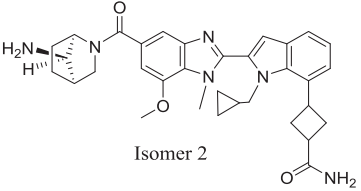
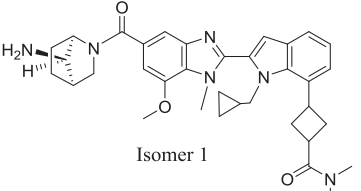
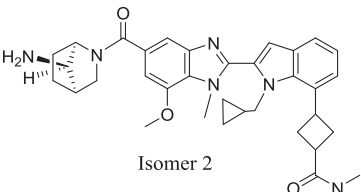
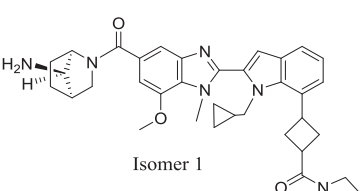
$J=6.4$  Hz, 2H), 3.97 - 3.55 (m, 7H), 3.31 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 2.41 (d,  $J=4.3$  Hz, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 1H), 1.30 - 1.11 (m, 1H), 0.65 - 0.50 (m, 1H), 0.01 (br d,  $J=7.6$  Hz, 2H), -0.48 - -0.63 (m, 2H). MS ESI  $m/z = 581,1$  (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.31 minutos, Método 2.

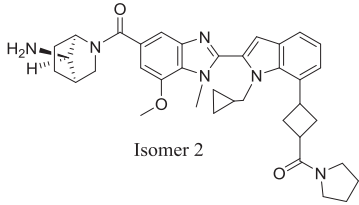
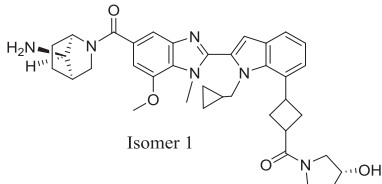
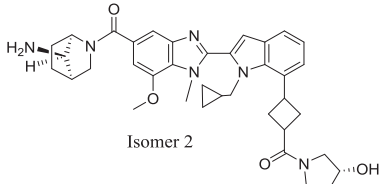
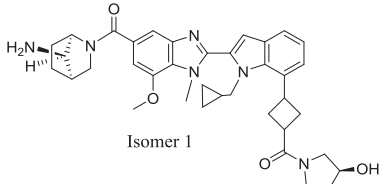
**[00195]** Segunda elución: 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 2 (5.9 mg, 9.84  $\mu$ mol, rendimiento del 21.91%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.39 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 6.99 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 4.23 (br d,  $J=6.7$  Hz, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.83 - 3.69 (m, 3H), 3.62 - 3.31 (m, 1H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.14 (m, 1H), 0.64 - 0.47 (m, 1H), 0.01 (br d,  $J=7.6$  Hz, 2H), -0.45 - -0.59 (m, 2H). MS ESI  $m/z = 581,0$  (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.34 minutos, Método 2.

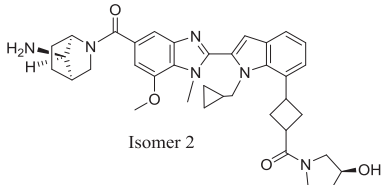
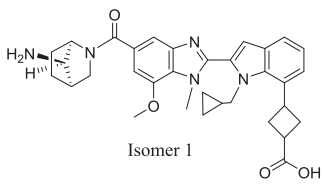
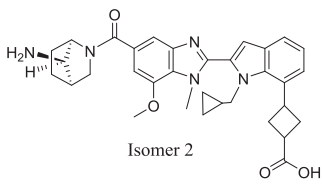
**[00196]** Los siguientes compuestos en la Tabla 3 pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 43, sustituyendo la amina apropiada por clorhidrato de metanamina en la etapa 2. Los ejemplos 55 y 56 resultaron de material de partida sin reaccionar de la etapa 5 en la reacción que dio los ejemplos 45 y 46, respectivamente, llevados a cabo a través de la etapa de desprotección posterior.

Tabla 3

| Ej<br># | Estructura                                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                               | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 45      |  <p>Isomer 1</p> | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 1 | 1.28                 | 1                    | 567.4            |

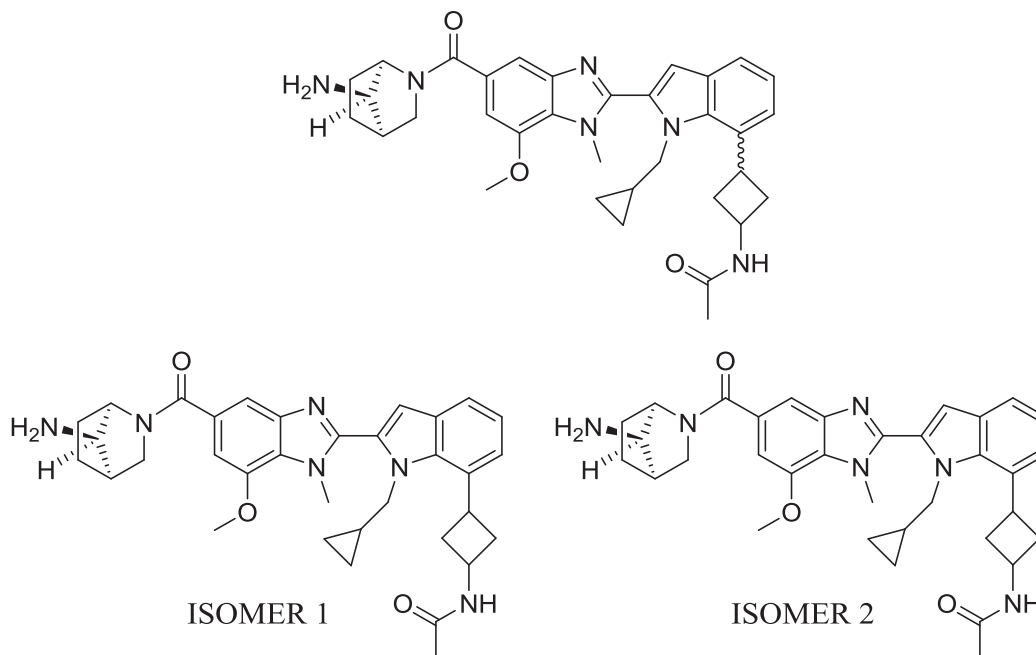
|    |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                   |      |   |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 46 |  <p>Isomer 2</p>   | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 2              | 1.39 | 1 | 567.2 |
| 47 |  <p>Isomer 1</p>   | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N,N-dimetilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 1  | 1.40 | 2 | 595.0 |
| 48 |  <p>Isomer 2</p> | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N,N-dimetilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 2  | 2,55 | 1 | 595,4 |
| 49 |  <p>Isomer 1</p> | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona, ISOMERO 1 | 1,40 | 2 | 621,3 |

|    |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                |      |   |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 50 |  <p>Isomer 2</p>   | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona, ISOMERO 2              | 1,47 | 2 | 621,3 |
| 51 |  <p>Isomer 1</p>   | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona, ISOMERO 1 | 1,18 | 2 | 637,1 |
| 52 |  <p>Isomer 2</p> | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona, ISOMERO 2 | 1,25 | 2 | 637,1 |
| 53 |  <p>Isomer 1</p> | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona, ISOMERO 2 | 1,19 | 2 | 637,3 |

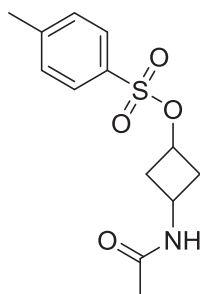
|    |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                |      |   |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 54 |  <p>Isomer 2</p>   | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona, ISOMERO 2 | 1,25 | 2 | 637,1 |
| 55 |  <p>Isomer 1</p>   | Ácido 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxílico, ISOMERO 1                     | 1,18 | 1 | 568,3 |
| 56 |  <p>Isomer 2</p> | Ácido 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxílico, ISOMERO 2                     | 1,25 | 1 | 568,3 |

Ejemplos 57, 58, y 59

N-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil]acetamida (mezcla *cis/trans*, ISOMERO 1, ISOMERO 2)



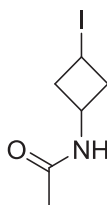
Paso 1: 4-metilbencenosulfonato de 3-acetamidociclobutilo



**[00197]** Una mezcla en agitación de 3-aminociclobutan-1-ol (170 mg, 1.951 mmol) y trietilamina (0.816 mL, 5.85 mmol) en diclorometano (5 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con anhídrido acético (0.184 mL, 1.951 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 7 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se absorbió en diclorometano (5 mL). La solución turbia se trató con tosil-Cl (409 mg, 2.145 mmol) y trietilamina (0.544 mL, 3.90 mmol), seguido de DMAP (11.91 mg, 0.098 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g, y se cromatografió mediante MPLC eluyendo a 40 mL/min con un gradiente de 0% a 10% metanol/diclorometano en 14 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 3-acetamidociclobutilo (226 mg, 0.798 mmol, 40,9% de rendimiento) en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H

RMN (499 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 5.71 (br d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 4.51 (quin,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). MS ESI  $m/z$  = 284,0 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 0.74 minutos, Método D.

Paso 2: N-(3-iodociclobutil)acetamida



**[00198]** El compuesto del título se preparó a través del procedimiento usado en el Ejemplo 43, etapa 2, sustituyendo 3-metilbencenosulfonato de 3-acetamidociclobutilo por 3-(tosiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) (RMN indica una mezcla de isómeros.)  $\delta$  6.00 - 5.77 (m, 0.6H), 5.76 - 5.59 (m, 0.4H), 4.87 - 4.76 (m, 0.3H), 4.56 - 4.32 (m, 1H), 4.11 (tt,  $J=9.2, 7.3$  Hz, 0.7H), 3.27 - 3.07 (m, 1.3H), 2.94 - 2.75 (m, 0.7H), 2.71 - 2.58 (m, 0.7H), 2.56 - 2.40 (m, 1.3H), 1.99 - 1.97 (m, 3H).

Ejemplo 57: N-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil]acetamida, mezcla *cis/trans*

**[00199]** El compuesto del título se preparó a partir de N-(3-iodociclobutil)acetamida y ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona a través del procedimiento descrito en el Ejemplo 2.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (El recuento de protones es bajo debido al algoritmo de supresión de agua utilizado durante el procesamiento de datos)  $\delta$  8.11 - 7.86 (m, 1H), 7.35 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 1H), 6.81 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.26 (br d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 4.18 (br d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (br dd,  $J=8.8, 4.1$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 2.77 (br d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 2.54 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 2.36 (br d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 4H), 1.30 - 1.10 (m, 1H), 0.62 - 0.44 (m, 1H), 0.06 - -

0.09 (m, 2H), -0.46 - -0.62 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 581,2 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.42 minutos, Método 2.

Ejemplos 58 y 59: Los dos isómeros del Ejemplo 57 se resolvieron utilizando las siguientes condiciones:

**Condiciones de la Cromatográficas Waters 100 Prep SFC**

**Preparativa: Instrumento:**

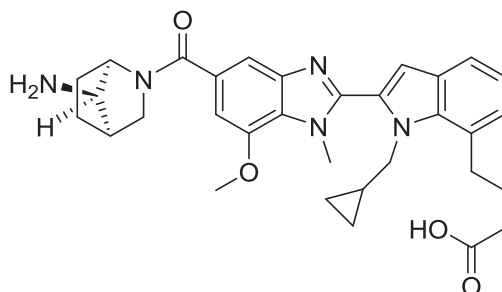
|                                |                                                |
|--------------------------------|------------------------------------------------|
| Columna:                       | Chiral OD, 30 x 250 mm. 5 micron               |
| Fase móvil:                    | 75% CO <sub>2</sub> / 25% MeOH w/0.1%DEA       |
| Condiciones de flujo:          | 100 mL/min                                     |
| Longitud de onda del detector: | 220 nm                                         |
| Detalles de inyección:         | 1300 $\mu$ L 13.5 mg disueltos en 2 mL de MeOH |

**[00200]** Isómero 1 (primer eluyente): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.00 (br d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.37 (br d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (br d,  $J$ =7.3 Hz, 1H), 6.98 (br t,  $J$ =7.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 4.31 (br d,  $J$ =6.1 Hz, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.90 (br s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.53 - 3.15 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.55 (br d,  $J$ =6.7 Hz, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.28 (br s, 1H), 1.05 (br s, 3H), 0.72 - 0.51 (m, 2H), 0.01 (br d,  $J$ =7.6 Hz, 2H), -0.42 - -0.70 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 581,2 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.41 minutos, Método 2.

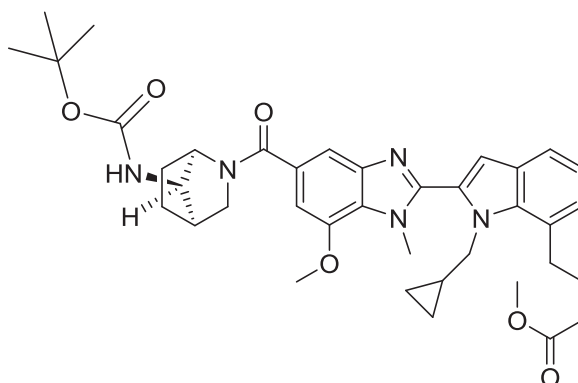
**[00201]** Isómero 2 (segundo eluyente): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.15 (br d,  $J$ =7.0 Hz, 1H), 7.40 (br d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 6.99 (br t,  $J$ =7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 4.22 (br d,  $J$ =6.1 Hz, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.91 (br s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.90 (br d,  $J$ =10.7 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 4H), 1.29 (br d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 1.06 (br s, 4H), 0.73 - 0.52 (m, 2H), 0.01 (br d,  $J$ =7.6 Hz, 2H), -0.56 (br d,  $J$ =4.0 Hz, 2H). MS ESI  $m/z$  = 581,2 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.41 minutos, Método 2.

Ejemplo 60

Ácido 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)butanoico



Intermedio 60A; 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)butanoato de metilo



**[00202]** El compuesto del título se preparó a partir de ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo y 4-bromobutanoato de metilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, paso 1. MS ESI  $m/z$  = 670,4 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 0.95 minutos, Método D.

Ejemplo 60: Ácido 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)butanoico

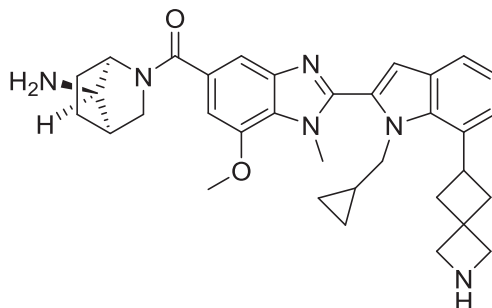
**[00203]** Una solución agitada de 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil) amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7 metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)butanoato de metilo (100 mg, 0.15 mmol) en metanol (2 mL) se trató con hidróxido de sodio 1 M (0.750 ml, 0.750 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 3

horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. Se dejó evaporar el metanol y la mezcla acuosa restante se lavó dos veces con éter dietílico. La fase acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 1 M y se extrajo 5X con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se absorbió en diclorometano y la solución se trató con HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8.00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 9% B, 9-49% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

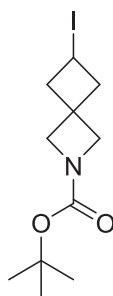
**[00204]** El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (26.4 mg, 0.048 mmol, 31.7% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.33 (br t, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 1H), 6.86 (br d, *J*=4.5 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.26 (br d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 5H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.14 (br t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 5H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.29 - 1.08 (m, 1H), 0.60 (br s, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.8 Hz, 2H), -0.52 (br s, 2H). MS ESI *m/z* = 556,4 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.30 minutos, Método 1.

#### Ejemplo 61

(1R,4R,7R)-2-[2-(7-{2-azaspiro[3.3]heptan-6-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina

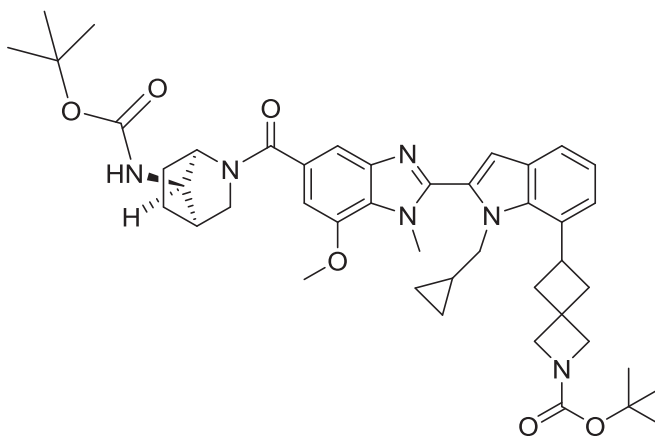


Intermedio 61A; 6-Iodo-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tec-butilo



**[00205]** El compuesto del título se preparó a partir de 6-hidroxí-2-azaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 43, pasos 1 y 2. <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, cloroformo-d) δ 4.31 (quin, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.96 (d, *J*=15.1 Hz, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Intermedio 61B: 6-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



**[00206]** El compuesto del título se preparó a partir de 6-yodo-2-azaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo y ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-

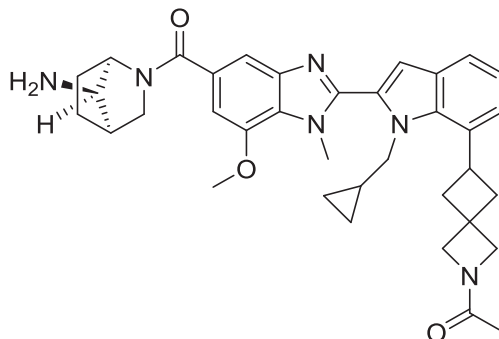
metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, paso 1.

Ejemplo 61: (1R,4R,7R)-2-[2-(7-{2-azaspiro[3.3]heptan-6-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina

**[00207]** 6-(2-(5 -((1R,4R,7R)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (27 mg, 0.035 mmol) se disolvió en TFA al 10% / diclorometano (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró 3X en diclorometano para eliminar el TFA residual. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 7% B, 7-47% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionarr el compuesto del título (19.3 mg, 0.034 mmol, 97 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 4.23 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.54 - 3.23 (m, 2H), 2.59 (br t, J=10.4 Hz, 2H), 2.53 - 2.38 (m, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.45 (br s, 1H), 1.15 - 0.68 (m, 1H), 0.61 - 0.46 (m, 1H), -0.01 (br d, J=7.9 Hz, 2H), -0.52 (br s, 2H). (El recuento de protones es bajo debido al algoritmo de supresión de agua utilizado durante el procesamiento de datos). MS ESI m/z = 565.4 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.02 minutos, Método 2.

Ejemplo 62

1-[6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]etan-1-ona

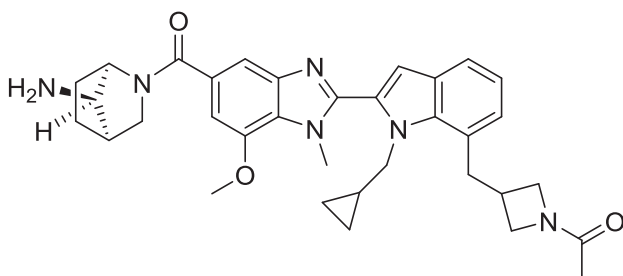


**[00208]** 6-(2-(5 -((1R,4R,7R)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (54 mg, 0.071 mmol) se disolvió en TFA al 10% / diclorometano (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en diclorometano (3 mL). La mezcla se trató con fosfato de potasio 1.5 M (dibásico) (3 mL) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 3X con diclorometano (2 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío, y el residuo se absorbió en diclorometano (2 mL). Se añadió trietilamina (0.013 mL, 0.096 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C y se trató con anhídrido acético (3.38 µL, 0.036 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con metanol para inactivar cualquier anhídrido acético residual, luego se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18% B, 18-58% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para

proporcionarr el compuesto del título (22.9 mg, 0.038 mmol, 79 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.38 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (br d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.96 (br t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 4.27 (br d,  $J=4.9$  Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 9H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.30 (m, 1H), 3.02 - 2.80 (m, 1H), 2.53 (br d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.51 (m, 6H), 1.30 - 1.12 (m, 1H), 0.56 (br s, 1H), 0.01 (br d,  $J=7.9$  Hz, 2H), -0.54 (br d,  $J=3.7$  Hz, 2H). (El recuento de protones es bajo debido al algoritmo de supresión de agua utilizado durante el procesamiento de datos). MS ESI  $m/z$  = 607.0 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.69 minutos, Método 1.

### Ejemplo 63

1-{3-[(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)metil]azetidin-1-il}etan-1-ona

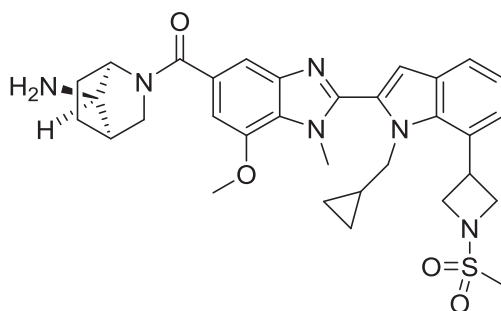


**[00209]** Una solución en agitación de ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-(azetidin-3-ilmetil)-1-(ciclopropilmetilo)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona (Ejemplo 26) (68 mg, 0.126 mmol) y trietilamina (0.070 mL, 0.505 mmol) en diclorometano (2 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con anhídrido acético (9.53  $\mu\text{L}$ , 0.101 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, momento en cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con metanol para inactivar cualquier anhídrido acético residual, luego se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12% B, 12-52% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

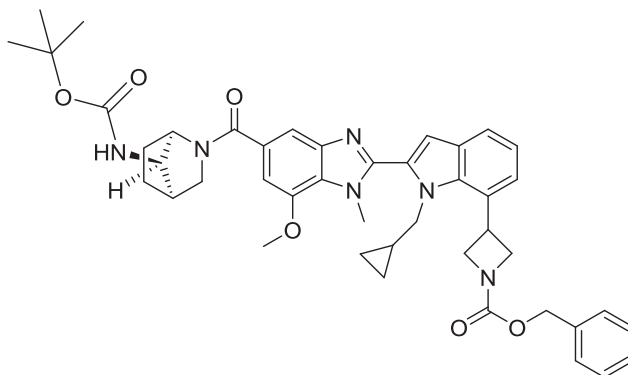
El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionarr el compuesto del título (43 mg, 0.072 mmol, 57,3 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 6.85 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.23 (br d, *J*=6.3 Hz, 2H), 4.00 (br t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 - 3.61 (m, 5H), 3.40 (br dd, *J*=9.0, 5.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 1.70 (br s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 0.63 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), -0.53 (br s, 2H). (El recuento de protones es bajo debido al algoritmo de supresión de agua utilizado durante el procesamiento de datos). MS ESI *m/z* = 581.0 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.29 minutos, Método 2.

#### Ejemplo 64

(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(1-metanosulfonilazetidín-3-il)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-amina

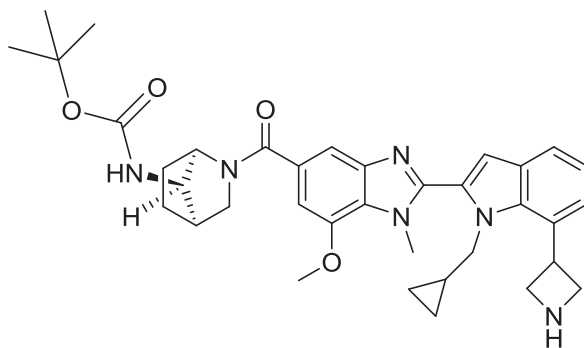


**[00210]** Intermedio 64A; 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo



**[00211]** En un vial de centelleo de 40 mL, una mezcla agitada de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de bencilo (0.782 g, 2.467 mmol), ((1R, 4R,7R)-2- (2- (7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo [2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (0.8 g, 1.233 mmol), tris(trimetilsilil)silano (0.571 ml, 1.850 mmol), Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> (0.042 g, 0.037 mmol) y carbonato de sodio (0.523 g, 4.93 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 10 minutos. En un frasco de 2-dram separado, una mezcla agitada de cloruro de níquel(II) etilenglicol dimetil éter (0.041 g, 0.185 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (0.056 g, 0.210 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. El complejo de níquel se transfirió a la otra mezcla que contenía, el vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una lámpara Kessil azul durante 18 horas,,momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y los sólidos se eliminaron mediante filtración y se enjuagaron a fondo con acetato de etilo. El filtrado combinado y los enjuagues se concentraron al vacío y el residuo se concentró 3X en metanol para eliminar completamente los otros solventes. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI m/z = 759.5 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 0.98 minutos, Método D.

Intermedio 64B: ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(azetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo



**[00212]** Una mezcla en agitación de 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il) azetidina-1-carboxilato de bencilo (0.936 g, 1.233 mmol) y

10% de Pd C, tipo Degussa (1 g, 0.940 mmol) en metanol (15 mL) se desgasificó 3 veces con nitrógeno/vacío. La reacción se hidrogenó a presión atmosférica durante 48 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de 3 capas de papel de filtro Whatman GF/A y se enjuagó a fondo con metanol y acetato de etilo, y el filtrado combinado y los enjuagues se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente de 0% a 10% (amoníaco 7 M en metanol)/diclorometano en 15 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (407 mg, 0.651 mmol, 52.8% de rendimiento) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, cloroformo-d) δ 7.62 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 4.77 (quin, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 3H), 4.35 (br s, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 5H), 4.05 - 3.97 (m, 5H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.12 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.31 (m, 10H), 0.89 - 0.78 (m, 1H), 0.32 - 0.18 (m, 2H), -0.17 - -0.41 (m, 2H). MS ESI *m/z* = 625.3 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 0.75 minutos, Método D.

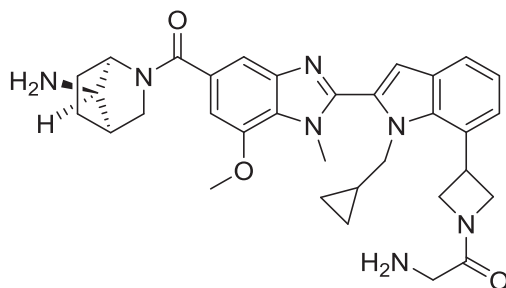
Ejemplo 64: (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(1-metanosulfonilazetidín-3-il)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-amina

**[00213]** En un vial de 2-dram, una solución agitada de ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-(azetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0.024 mmol) y trietilamina (5.02 µL, 0.036 mmol) en diclorometano (1 mL) se trataron con cloruro de metanosulfonilo (1.777 µL, 0.023 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se trató con TFA (100 µL, 1.298 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se concentró al vacío, y el residuo se concentró dos veces en DCM para eliminar el TFA residual. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas

de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17% B, 17-57% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionarr el compuesto del título (7.2 mg, 0.011 mmol, 47.3 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.45 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.28 (br d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (br t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 4H), 3.94 (br s, 2H), 3.87 (br s, 3H), 3.78 (br s, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 5H), 2.72 - 2.48 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 1H), 1.02 (br s, 1H), 0.57 (br s, 1H), 0.01 (br d,  $J=7.6$  Hz, 2H), -0.56 (br d,  $J=4.0$  Hz, 2H). MS ESI  $m/z$  = 603.1 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.44 minutos, Método 2.

#### Ejemplo 65

2-amino-1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il]etan-1-ona



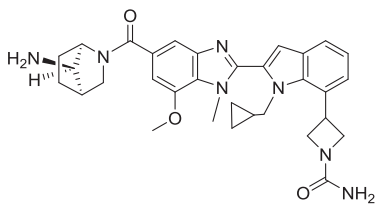
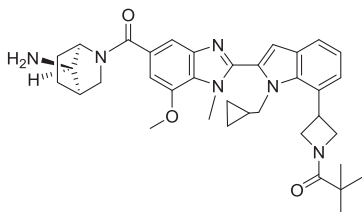
**[00214]** En un vial de 2-dram, una solución agitada de ((1R,4R,7R)-2- (2- (7- (azetidín-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2 -il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo [2.2.1] heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0.024 mmol), (terc-butoxicarbonil)glicina (4.63 mg, 0,026 mmol) y la trietilamina (8,37  $\mu$ l, 0.060 mmol) en diclorometano (1 mL) se trataron con BOP (13 mg, 0.030 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el

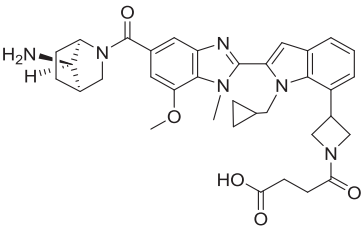
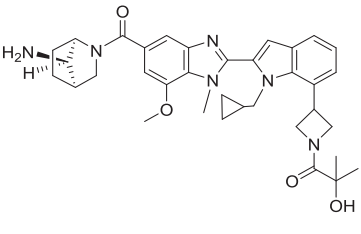
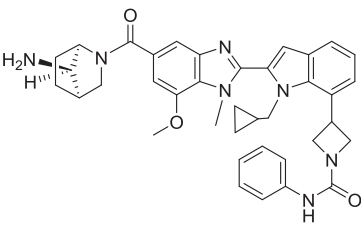
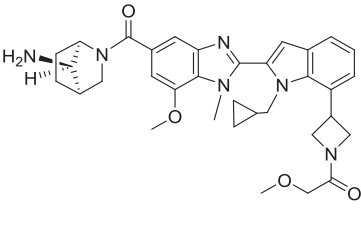
cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se trató con TFA (100  $\mu$ L, 1.298 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se concentró al vacío, y el residuo se concentró dos veces en DCM para eliminar el TFA residual. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 7% B, 7-47% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 150 mm x 30 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 8% B, 8-48% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 2 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 40 mL/min; temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionarr el compuesto del título (3.8 mg, 5.25  $\mu$ mol, 21.85 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.40 (br d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.98 (br t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.45 (br s, 2H), 4.30 - 4.07 (m, 3H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.78 - 3.48 (m, 3H), 3.36 - 2.91 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.58 (m, 5H), 1.56 - 1.39 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 2H), 0.89 - 0.69 (m, 1H), 0.56 (br s, 1H), -0.01 (br d,  $J=7.6$  Hz, 2H), -0.12 - -0.35 (m, 1H), -0.51 (br s, 2H). (El recuento de protones es bajo debido al algoritmo de supresión de agua utilizado durante el procesamiento de datos). MS ESI  $m/z$  = 582.6 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.10 minutos, Método 1.

**[00215]** Los siguientes compuestos de la Tabla 4 pueden prepararse utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 64 y 65, sustituyendo el cloruro de ácido, isocianato,

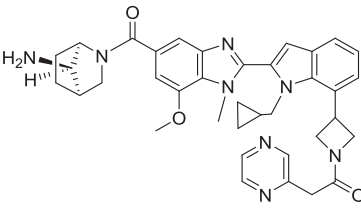
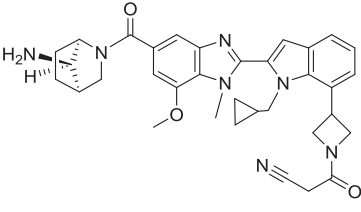
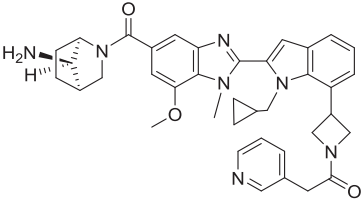
anhídrido o cloruro de sulfonilo apropiado por cloruro de metanosulfonilo en el Ejemplo 64, etapa 2, o el ácido carboxílico apropiado para (terc-butoxicarbonil)glicina en el Ejemplo 65.

Tabla 4

| Ej.<br># | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                                     | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 66       |   | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-carboxamida                    | 1.27                 | 1                    | 568,4            |
| 67       |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona | 1.86                 | 1                    | 609,3            |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                 |      |   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 68 |    | Ácido 4-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il]-4-oxobutanoico          | 1,29 | 2 | 625,2 |
| 69 |    | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona | 1,34 | 1 | 611,5 |
| 70 |  | 3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-fenilazetidina-1-carboxamida                 | 1,48 | 2 | 644,1 |
| 71 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il]-2-metoxietan-1-ona            | 1,49 | 1 | 597,4 |

|    |  |                                                                                                                                                                                               |      |   |       |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 72 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-il]-2-feniletan-1-ona          | 1,56 | 2 | 643,2 |
| 73 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-il]-2-(piridin-4-il)etan-1-ona | 1,43 | 1 | 644,6 |
| 74 |  | (1R,4R,7R)-2-{2-[7-(1-benzotiazolidin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina                             | 1,38 | 2 | 629,3 |
| 75 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-il]-2-(piridin-2-il)etan-1-ona | 1,23 | 2 | 644,4 |

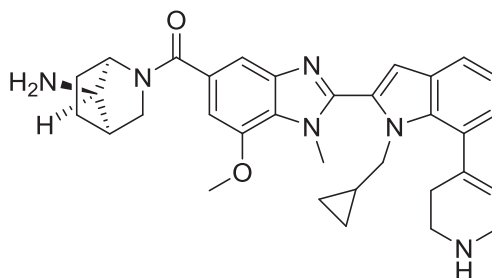
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                              |      |   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 76 |    | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidin-1-il]-2-(pirazin-2-il)etan-1-ona | 1,46 | 1 | 645,1 |
| 77 |    | 3-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo        | 1,52 | 1 | 592,0 |
| 78 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidin-1-il]-2-(piridin-3-il)etan-1-ona | 1,18 | 2 | 643,9 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                           |      |   |       |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 79 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonyl]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-il]-3-fenilpropan-1-ona                    | 1,45 | 2 | 657,2 |
| 80 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-il]-3-idroxiopropan-1-ona                  | 1,25 | 2 | 597,1 |
| 81 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-il]-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etan-1-ona | 1,26 | 2 | 635,3 |

|    |  |                                                                                                                                                                                       |      |   |       |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 82 |  | 1-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidín-1-il]-2-hidroxietan-1-ona | 1,24 | 2 | 583,0 |
| 83 |  | (1R,4R,7R)-2-(2-{7-[1-(bencenosulfonil)azetidín-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina           | 1,79 | 1 | 665,0 |

#### Ejemplo 84

(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina



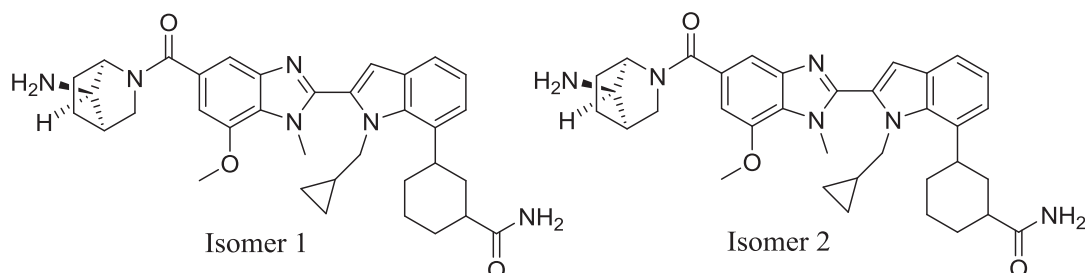
**[00216]** En un vial de 2-dram, una mezcla agitada de terc-butilo ((1R,4R,7R)-2- (2- (7-bromo-1- (ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il) -7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.077 mmol), 4- (4, 4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H) -carboxilato de terc-butilo (28.6 mg, 0.093 mmol) y fosfato de potasio 2 M, tribásico (0.116 mL, 0.231 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 5 minutos. La mezcla se trató con precatalizador XPhos de 2ª generación (2.96 mg, 3.85 µmol) y se desgasificó durante otros cinco minutos, luego se selló el vial. La reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas, momento en el cual se

consideró completo por LCMS. La mayor parte del dioxano se evaporó y el residuo se absorbió en acetato de etilo (5 mL). La solución turbia se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatograficó a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo a 30 mL/min con un gradiente de metanol/diclorometano del 0% al 6% en 40 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(2-(5-((1R,4R,7R,7R)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2. 1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) -1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (46 mg, 0.061 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido incoloro. MS ESI  $m/z$  = 751.5 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.03 minutos, Método D. El material se absorbió en diclorometano (2 mL) y se trató con HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8.00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10% B, 10-50% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para producir el compuesto del título,

**[00217]** (3.7 mg, 5.85  $\mu$ mol, rendimiento del 24.39 %.)  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 3H), 6.90 - 6.74 (m, 2H), 5.80 - 5.15 (m, 1H), 3.99 (br d,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.87 (br d,  $J=3.4$  Hz, 2H), 3.29 - 2.83 (m, 4H), 2.80 - 2.55 (m, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 1.08 (m, 3H), 1.03 - 0.71 (m, 2H), 0.49 (br s, 1H), 0.11 - -0.22 (m, 4H), -0.32 - -0.60 (m, 1H). (El recuento de protones es bajo debido al algoritmo de supresión de agua utilizado durante el procesamiento de datos). MS ESI  $m/z$  = 551.4 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.23 minutos, Método 1.

Ejemplos 85 (Isómero 1) y 86 (Isómero 2)

3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclohexano-1-carboxamida, ISOMEROS 1 y 2



**[00218]** Una solución en agitación de ((1R,4R,7R)-2- (2-(7-(3-cianociclohexil)-1-(ciclopropilmetil) -1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil) -2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (33 mg, 0.049 mmol) (preparado a partir de 3-yodociclohexano-1-carbonitrilo y ((1R, 4R,7R) 2- (2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo usando las condiciones descritas en el Ejemplo 37, paso 1) en DMSO/agua 1:1 (1 mL) se trató con carbonato de potasio ( 13.48 mg, 0.098 mmol) y peróxido de hidrógeno (4.98  $\mu$ l, 0.049 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. LCMS indicó que la reacción no se había completado. La mezcla se trató con carbonato de potasio (13.48 mg, 0.098 mmol) y peróxido de hidrógeno (4.98  $\mu$ l, 0.049 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. Las adiciones/calentamiento anteriores a 50 °C se repitieron cada día durante cinco días, hasta que la reacción se consideró esencialmente completa por LCMS. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y la solución turbia se lavó 3X con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en diclorometano (2 mL) y la solución se trató con HCl 4 M (2 mL). La reacción se agitó durante 1 hora, momento en el cual se consideró completa por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 30% B, 30-60% B durante 30 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Se resolvieron los

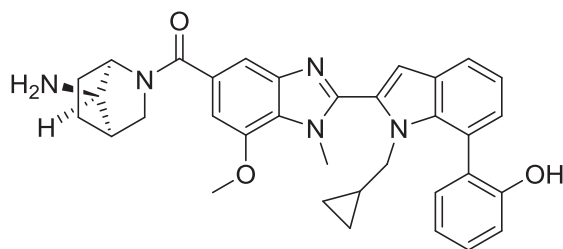
isómeros cis y trans. Los dos isómeros se manejaron por separado durante el resto del proceso. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga.

**[00219]** Ejemplo 85, ISOMERO 1 (primera elución), (2.0 mg, 3.34  $\mu$ mol, 6.85% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.01 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.39 - 3.06 (m, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.03 (br d,  $J=10.4$  Hz, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 5H), 1.60 - 1.20 (m, 8H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.04 - -0.06 (m, 2H), -0.36 - -0.55 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 595.0 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.75 minutos, Método 1.

**[00220]** Ejemplo 86, ISOMERO 2 (segunda elución), (4.3 mg, 6,15  $\mu$ mol, 12.60% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.44 (br d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.81 - 6.70 (m, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 5H), 2.11 (br d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 2.01 - 1.61 (m, 6H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.50 (br d,  $J=8.1$  Hz, 2H), -0.01 (br s, 2H). MS ESI  $m/z$  = 595.4 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.37 minutos, Método 2.

Ejemplo 87

2-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)fenol

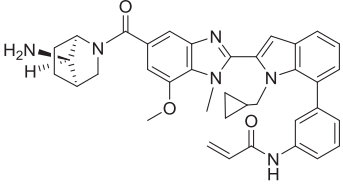
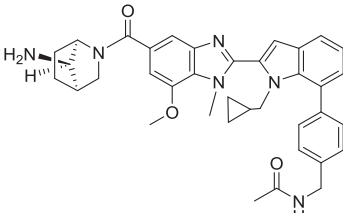
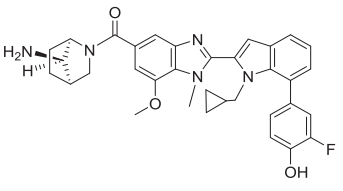
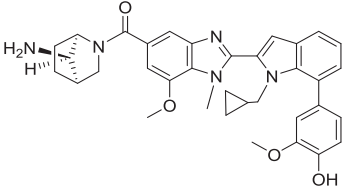


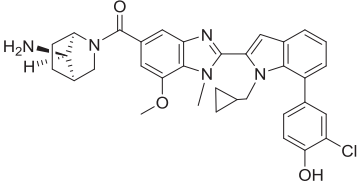
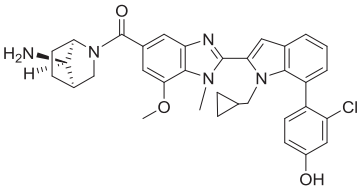
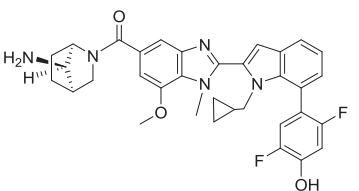
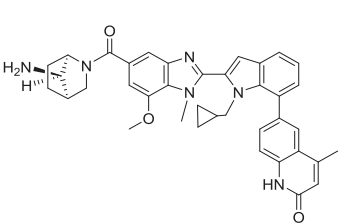
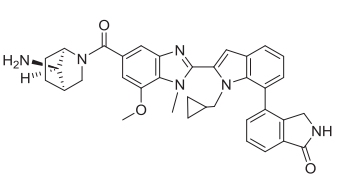
**[00221]** En un frasco de 2-dram, una mezcla agitada de 2- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (15 mg, 0.068 mmol), ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-il)(2- (7-bromo-1- (ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-

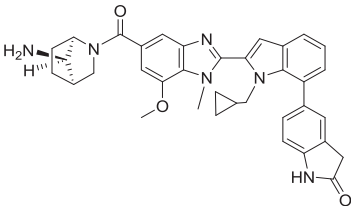
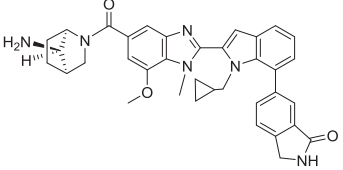
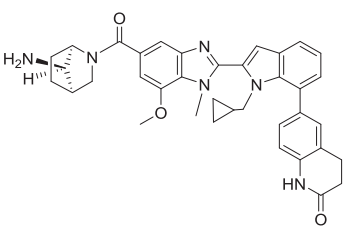
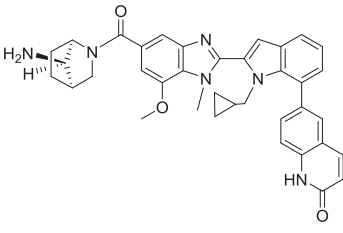
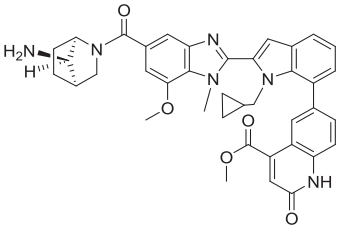
il)metanona (32 mg, 0.058 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (4.27 mg, 5.83 μmol) y fosfato de potasio 2 M, tribásico (0.117 mL, 0.233 mmol) (previamente desgasificado) en 1,4-dioxano (2 mL) se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 10 minutos. El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas, momento en el cual se consideró completa por LCMS. Los solventes se evaporaron y el residuo se absorbió en DMF (2 mL). El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 16% B, 16-56% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-57% B durante 25 minutos, luego una retención de 2 minutos al 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionarr el compuesto del título (3.2 mg, 5.70 μmol, 9.76 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (br s, 1H), 7.75 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.21 (m, 4H), 7.16 (br s, 1H), 7.11 - 6.93 (m, 3H), 4.16 (br s, 3H), 4.10 - 3.92 (m, 4H), 3.85 - 3.43 (m, 2H), 3.28 - 3.05 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 0.93 (br s, 1H), 0.52 (br s, 1H), 0.27 - 0.06 (m, 2H), -0.38 - -0.75 (m, 2H). MS ESI *m/z* = 562.2 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.86 minutos, Método 1.

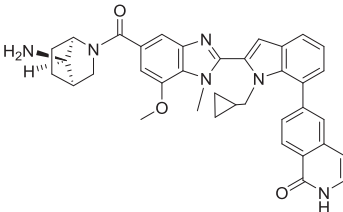
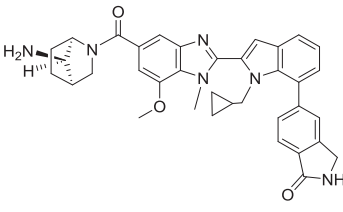
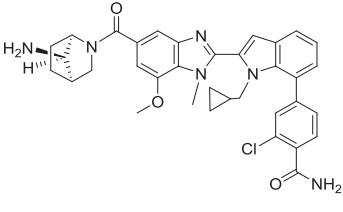
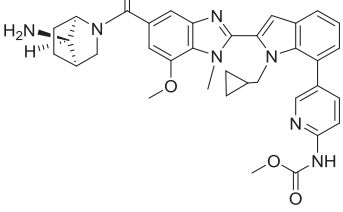
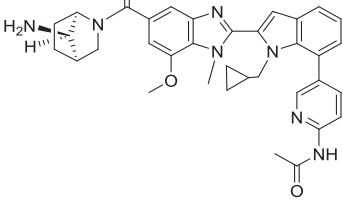
**[00222]** Los siguientes compuestos en la Tabla 5 pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 87, sustituyendo el ácido borónico o éster borónico apropiado por 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo). )fenol.

Tabla 5

| Ej.<br># | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                    | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 88       |    | N-[3-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)fenil]prop-2-enamida   | 1,78                 | 1                    | 615,2            |
| 89       |   | N-{[4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)fenil]metil}acetamida | 1,60                 | 1                    | 617,0            |
| 90       |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-fluorofenol            | 1,71                 | 1                    | 580,3            |
| 91       |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-metoxifenol            | 1,49                 | 2                    | 592,3            |

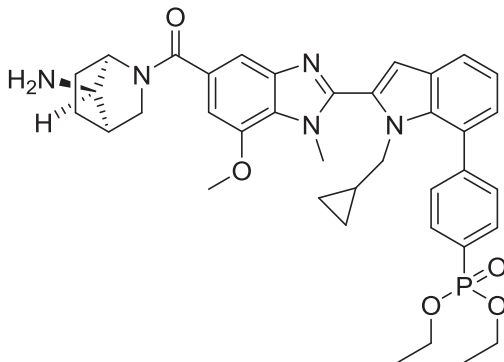
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |      |   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 92 |    | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-clorofenol                      | 1,81 | 1 | 596,3 |
| 93 |    | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3-clorofenol                      | 1,55 | 2 | 596,3 |
| 94 |   | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2,5-difluorofenol                 | 1,50 | 2 | 598,0 |
| 95 |  | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-4-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona | 1,51 | 2 | 627,3 |
| 96 |  | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona     | 1,46 | 2 | 601,2 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |      |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 97  |    | 2'-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1'-(ciclopropilmetil)-2,3-dihidro-1H,1'H-[5,7'-biindol]-2-ona                            | 1,74 | 1 | 601,3 |
| 98  |    | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona                      | 1,41 | 2 | 601,2 |
| 99  |   | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona                   | 1,36 | 2 | 615,2 |
| 100 |  | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-1,2-dihidroquinolin-2-ona                          | 1,45 | 2 | 613,1 |
| 101 |  | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxilato de metilo | 1,37 | 2 | 671,3 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                     |      |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 102 |    | 6-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona       | 1,35 | 2 | 613,4 |
| 103 |    | 5-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona      | 1,28 | 2 | 601,3 |
| 104 |   | 4-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-clorobenzamida                   | 1,68 | 1 | 623,4 |
| 105 |  | N-[5-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piridin-2-il]carbamato de metilo | 1,68 | 1 | 620,2 |
| 106 |  | N-[5-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piridin-2-il]acetamida           | 1,64 | 1 | 604,1 |

### Ejemplo 107

(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)fosfonato de dietilo

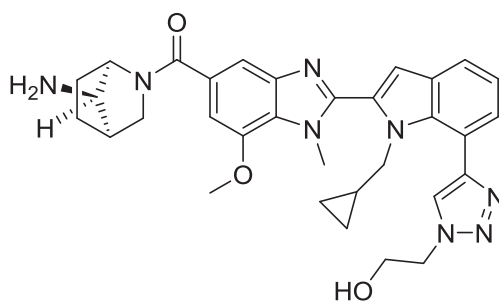


**[00223]** En un vial de 40 mL, una mezcla de ((1R, 4R, 7R)-2-(2- (7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il) -7-metoxi- 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil) -2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il) carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.154 mmol), fosfito de dietilo (0.070 mL, 0.540 mmol), trietilamina (0.071 mL, 0.509 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6 mg, 8,20 µmol) en tolueno (2 mL) se colocó en un sonicador y se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 1 minuto. El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. LCMS detectó principalmente material de partida, pero detectó un rastro del producto deseado. La mezcla se trató con dietilfosfito (0.070 mL, 0.540 mmol), trietilamina (0.071 mL, 0.509 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6 mg, 8.20 µmol) y se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos. El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 120 °C durante 18 horas, momento en el cual se consideró completa por LCMS. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en diclorometano (2 mL). La solución se trató con TFA (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 19% B, 19-59% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante

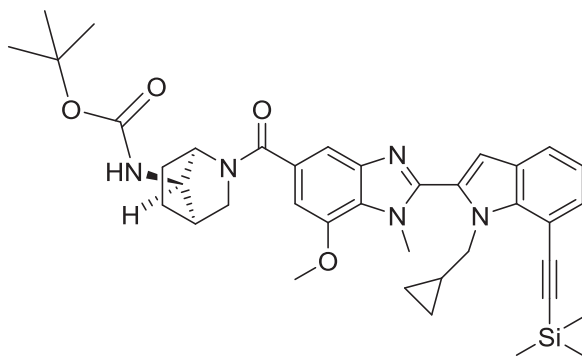
LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 25% B, 25-46% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 2 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0.019 mmol, 12,14 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br dd, *J*=16.2, 7.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (br t, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 2H), 4.02 (br t, *J*=6.7 Hz, 4H), 3.98 (br s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.69 - 3.35 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.06 (m, 8H), 0.61 (br s, 1H), 0.01 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), -0.44 - -0.63 (m, 2H). MS ESI *m/z* = 606.0 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.49 minutos, Método 2.

#### Ejemplo 108

2-{4-[2-(5-{7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etan-1-ol

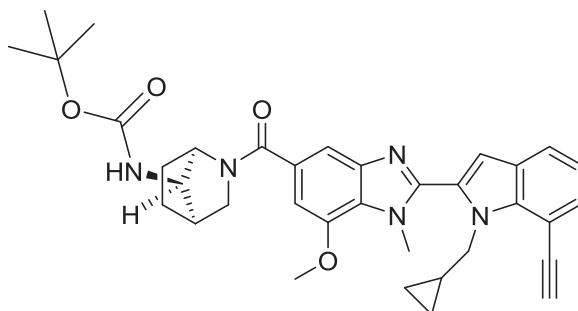


Intermedio 108A; (2-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((trimetilsilil)etnil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo



**[00224]** En un frasco de microondas de 2 ml, una solución de (2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1] heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (265 mg, 0.409 mmol) y yoduro de cobre (I) (9 mg, 0.047 mmol) en DMF (1.5 mL) ) se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 10 minutos. La mezcla se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (31.5 mg, 0.045 mmol) y trietilamina (1.139 ml, 8.17 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió trimetilsililacetileno (0.113 ml, 0.817 mmol), el vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 120 °C a través de un microondas durante 25 minutos, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recolectó en acetato de etilo (35 mL). La solución se filtró, luego se lavó dos veces con cloruro de litio al 10% y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de 20% a 100% acetato de etilo/hexanos en 25 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar 256 mg de un sólido de color ámbar, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS ESI  $m/z$  = 666.7 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.27 minutos, Método D.

Intermedio 108B: (2-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-etinil-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo



**[00225]** Una solución en agitación de (2-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((trimetilsilil)etnil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (256 mg, 0.384 mmol) en metanol (5 mL) se trató con carbonato de potasio (26.6 mg, 0.192 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mayor parte del metanol se evaporó y el residuo se absorbió en acetato de etilo. La solución turbia se lavó 3X con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatograficó a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente de metanol/diclorometano del 0% al 5% en 12 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color ámbar (80 mg, 0.135 mmol, 35.0% de rendimiento). . MS ESI  $m/z$  = 594.6 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.07 minutos, Método D.

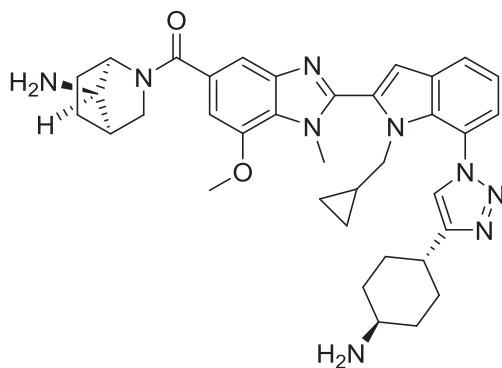
Ejemplo 108: 2-{4-[2-(5-{7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etan-1-ol

**[00226]** En un vial de 2 drams, una mezcla de (2-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-etnil-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (13 mg, 0.022 mmol), 2-azidoetan-1-ol (10% en etanol) (38.1 mg, 0.044 mmol) y ascorbato de sodio (0.51 M en agua) (0.013 ml, 6.57  $\mu$ mol) en 5: 1 THF/agua (0.2 mL) se trató con sulfato de cobre(II) (0.62 M en agua) (3.53  $\mu$ l, 2.190  $\mu$ mol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se trató con 2-azidoetan-1-ol (10% en etanol) (38.1 mg, 0.044 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas, momento en el cual se consideró que estaba esencialmente completa por LCMS. La mezcla se diluyó con

acetato de etilo (5 mL) y se filtró, y el filtrado se lavó una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en diclorometano (3 mL) y la solución se trató con HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8.00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 10-50% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (5.5 mg, 8.90 µmol, 40,5 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 7.79 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 4.53 (t, *J*=5.4 Hz, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 5H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.34 (m, 1H), 1.09 - 0.78 (m, 1H), 0.42 (br s, 1H), -0.01 (br d, *J*=7.8 Hz, 2H), -0.50 (br s, 2H). MS ESI *m/z* = 581.4 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.28 minutos, Método 1.

#### Ejemplo 109

(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-7-{4-[(1R,4R)-4-aminociclohexil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-1H-indol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina

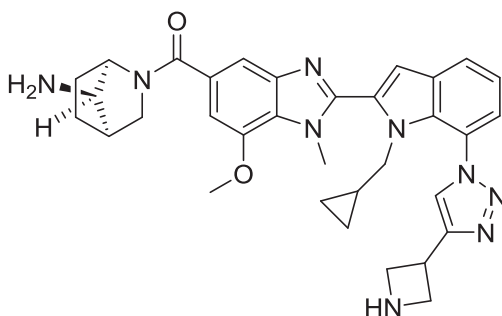


**[00227]** En un vial de centelleo, una mezcla de ((1*r*,4*r*)-4-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (31.0 mg, 0.139 mmol), ((1*r*,4*r*)-4-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (31.0 mg, 0.139 mmol), trans-*n,n'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.036 ml, 0.231 mmol) y azida sódica (7.89 mg, 0.112 mmol) en DMSO (0.4 ml) y agua (0.1 mL) se trató con yoduro de cobre(I) (24.22 mg, 0.127 mmol) y ascorbato de sodio (25.2 mg, 0.127 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas. LCMS indicó que la reacción no se había completado. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se trató con ((1*r*,4*r*)-4-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (31.0 mg, 0.139 mmol), azida sódica (7.89 mg, 0.121 mmol), yoduro de cobre(I). (24.22 mg, 0.127 mmol) y ascorbato de sodio (25.2 mg, 0.127 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 70 °C durante 7 horas, luego a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución turbia se lavó 3X con agua, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en diclorometano (5 ml) y la solución se trató con HCl 4 M en dioxano (7.05  $\mu$ l, 0.232 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 7% B, 7-47% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó

mediante evaporación centrífuga para proporcionarr el compuesto del título (17.7 mg, 0.028 mmol, 24,07 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.47 (br d,  $J=10.9$  Hz, 2H), 3.20 - 2.91 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 3H), 1.91 (br d,  $J=13.0$  Hz, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.16 (m, 3H), 0.41 (br d,  $J=5.4$  Hz, 1H), -0.01 (br d,  $J=7.8$  Hz, 2H), -0.57 (br s, 2H). (El recuento de protones es bajo debido al algoritmo de supresión de agua utilizado durante el procesamiento de datos). MS ESI  $m/z$  = 634.2 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.42 minutos, Método 1.

#### Ejemplo 110

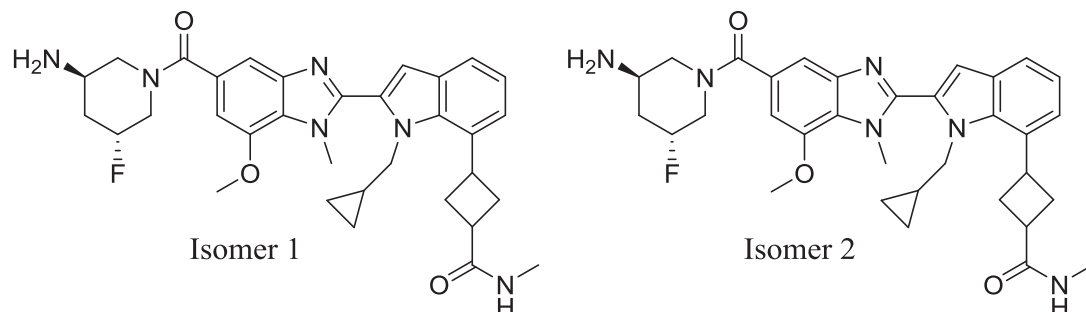
(1R,4R,7R)-2-(2-{7-[4-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il}-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina



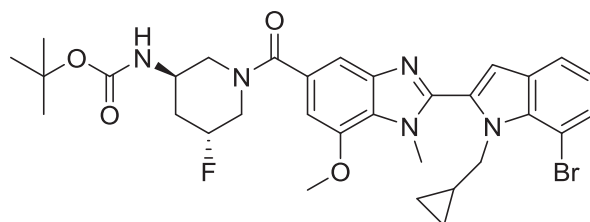
**[00228]** El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 109. MS ESI  $m/z$  = 592.5 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.10 minutos, Método 2.

#### Ejemplos 111 (Isómero 1) y 112 (Isómero 2)

3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 1, y 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 2

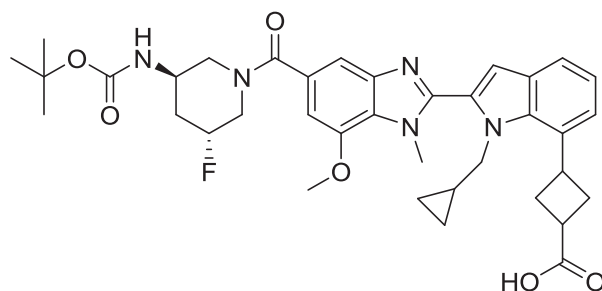


Intermedio 111/112 A: ((3R,5R)-1-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo



**[00229]** El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico y ((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo usando las condiciones descritas en el Ejemplo 1, Paso 5. <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, cloroformo-d) δ 7.66 (dd, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.05 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.02 - 4.30 (m, 5H), 4.12 (s, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 4H), 3.45 - 3.29 (m, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.02 - 1.74 (m, 1H), 1.56 - 1.24 (m, 9H), 1.19 - 1.07 (m, 1H), 0.29 (br dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 2H), -0.14 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H). MS ESI *m/z* = 654.4 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.00 minutos, Método D.

Intermedó 111/112 B: Acido 3-(2-(5-((3R,5R)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxílico (mezcla *cis/trans*)



**[00230]** El compuesto del título se preparó a partir de ((3R,5R)-1-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H -benzo[d]imidazol-5-carbonil)-5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo y 3-yodociclobutano-1-carboxilato de metilo usando las condiciones descritas en los Ejemplos 43 y 44, Pasos 3 y 4. MS ESI m/z = 674.6 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 0.85, 0.86 minutos, Método D.

Ejemplos 111 y 112: 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 1, y 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 2

**[00231]** Los compuestos del título se prepararon a partir de ácido 3-(2-(5-((3R,5R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutano-1-carboxílico (mezcla cis/trans) y clorhidrato de metanamina usando el procedimiento descrito en los Ejemplos 43 y 44. , Paso 5.

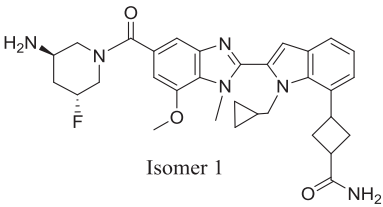
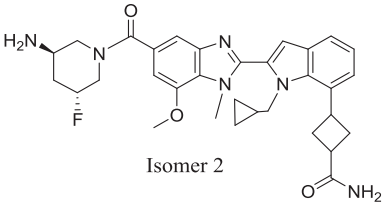
Ejemplo 111, primera elución: 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.01 - 4.48 (m, 1H), 4.26 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 3H), 3.31 (br d, J=1.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.38 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.35 - 2.32 (m, 4H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 1H), 0.64 - 0.50 (m, 1H), -0.01 (br d, J=7.9 Hz, 2H), -0.49 - -0.64 (m, 2H). MS ESI m/z = 587.3 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.22 minutos, Método 2.

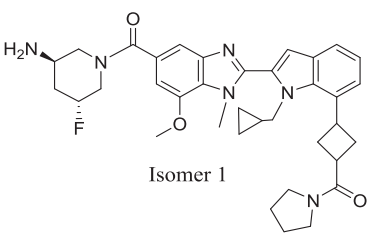
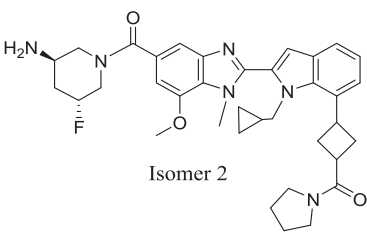
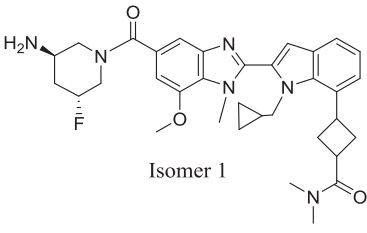
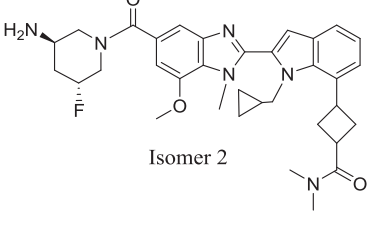
Ejemplo 112, segunda elución: 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-metilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (t, J=7.6 Hz,

1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.99 - 4.51 (m, 1H), 4.20 (br d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 5H), 2.38 - 2.33 (m, 5H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 1H), 0.64 - 0.48 (m, 1H), -0.01 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), -0.55 (br d,  $J=2.6$  Hz, 2H). MS ESI  $m/z$  = 587.3 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.27 minutos, Método 2.

**[00232]** Los siguientes compuestos en la Tabla 6 pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 111 y 112, sustituyendo la amina apropiada por clorhidrato de metanamina en la etapa 3.

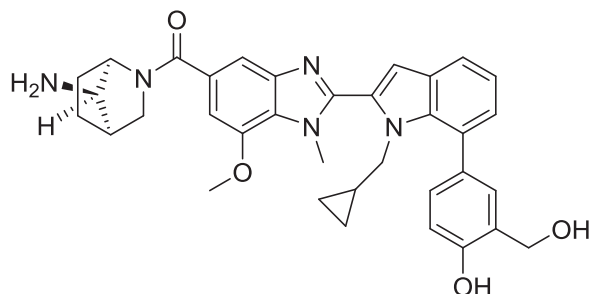
Tabla 6

| Ej. # | Estructura                                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                     | LC/MS Rt (min) | LC/MS Método : | M+H (ión obs) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| 113   |  <p>Isomer 1</p> | 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutana-1-carboxamida, ISOMERO 1 | 1.17           | 2              | 573.2         |
| 114   |  <p>Isomer 2</p> | 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutana-1-carboxamida, ISOMERO 2 | 1.22           | 2              | 573.3         |

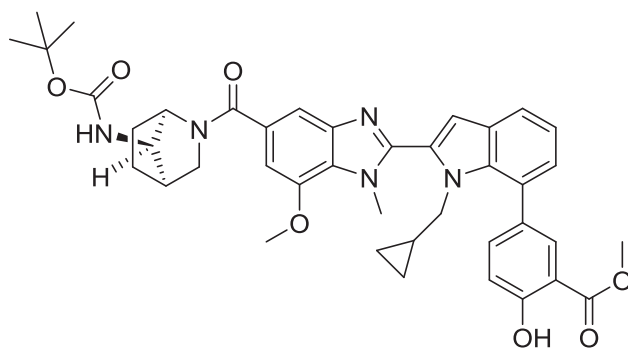
|     |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                        |      |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 115 |  <p>Isomer 1</p>   | ((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(3-(pirrolidina-1-carbonil)ciclobutil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, ISOMERO 1 | 1.41 | 2 | 627.4 |
| 116 |  <p>Isomer 2</p>   | ((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(3-(pirrolidina-1-carbonil)ciclobutil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona, ISOMERO 2 | 1.50 | 2 | 627.3 |
| 117 |  <p>Isomer 1</p> | 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N,N-dimetilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 1 | 1,33 | 2 | 601,3 |
| 118 |  <p>Isomer 2</p> | 3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N,N-dimetilciclobutano-1-carboxamida, ISOMERO 2 | 1,41 | 2 | 601,4 |

Ejemplo 119

((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona



**[00233]** Intermedio 119A; 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxycarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-hidroxibenzoato



**[00234]** En un vial de 2-dram, una mezcla agitada de 2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (129 mg, 0,463 mmol), ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0.308 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (22.56 mg, 0.031 mmol) y fosfato de potasio 2 M, tribásico (0.694 ml, 1.388 mmol) (previamente desgasificado) en DMF (2 mL) se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 10 minutos. El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 80 °C durante una hora, momento en el cual se consideró completo por LCMS. Se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (5 mL) y se filtró. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con cloruro de litio al 10% y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatografico a través de MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 mL/min con un gradiente de 0% a 100% acetato de etilo/hexanos en 14 volúmenes de columna, luego con acetato de etilo para eluir

completamente el producto. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 0.107 mmol, 34.7% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  10.88 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J=7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J=8.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.68 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 5H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.76 - 1.59 (m, 4H), 1.46 - 1.27 (m, 9H), 0.51 - 0.39 (m, 1H), -0.37 - -0.73 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 720.5 ( $M+H$ ). Tiempo de retención de HPLC 1.03 minutos, Método D.

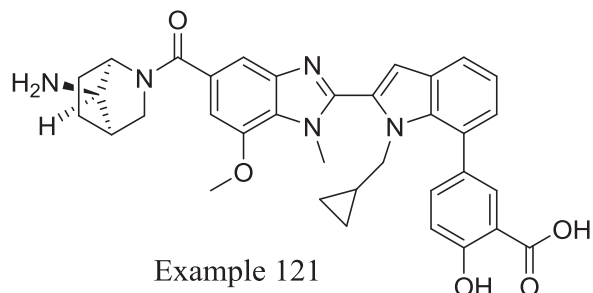
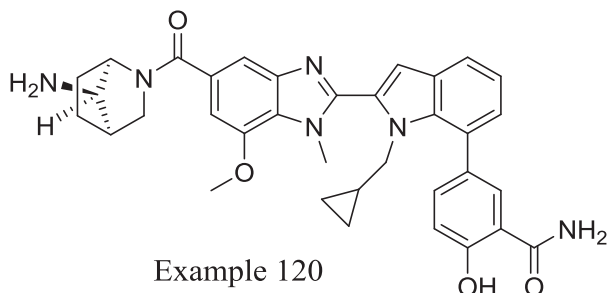
Ejemplo 119: ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

**[00235]** Una solución con agitación de 5-(2- (5-((1R,4R,7R)-7- ((terc-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il) -2-hidroxibenzoato de metilo (38 mg, 0.053 mmol) en THF anhidro (1.5 mL) ) se enfrió a 0 °C y se trató con borohidruro de litio (2 M en THF) (0.053 ml, 0.106 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La reacción se detuvo con metanol (2 mL) y se agitó durante 30 minutos, luego la mezcla se concentró al vacío. El residuo se absorbió en diclorometano (2 mL) y la solución se trató con HCl 4 M en dioxano (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17% B, 17-57% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó

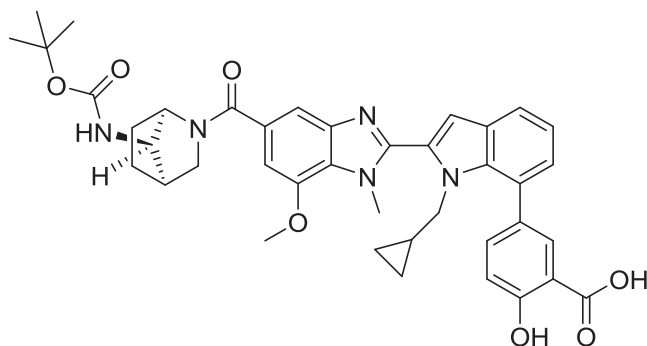
mediante evaporación centrífuga para producir el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.56 (br s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.57 (br d,  $J=3.5$  Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (br d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.67 - 3.47 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 1H), 0.46 - 0.34 (m, 1H), -0.05 (br d,  $J=8.1$  Hz, 2H), -0.45 - -0.73 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 592.2 ( $M+H$ ). Tiempo de retención de HPLC 1.30 minutos, Método 2.

Ejemplos 120 y 121:

5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-hidroxibenzamida y ácido 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-hidroxibenzoico



Intermedio 120/121 A: Ácido 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-hidroxibenzoico



**[00236]** En un frasco de 2 dram, una solución agitada de 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-hidroxibenzoato de metilo (38 mg, 0.053

mmol) en metanol (1 ml) se trató con hidróxido de sodio 1 M (0.158 ml, 0.158 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con agua (1 mL) y el metanol se dejó evaporar. La mezcla acuosa se acidificó a pH 5 con HCl 1 M y el producto se extrajo en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. MS ESI m/z = 706.3 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 0.91 minutos, Método D.

Ejemplos 120 y 121: 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-hidroxibenzamida y ácido 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-hidroxibenzoico

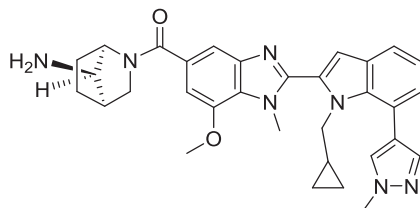
**[00237]** Una mezcla de agitación ácido 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-hidroxibenzoico (30 mg, 0.043 mmol), hidróxido de amonio (0.017 mL, 0.425 mmol), y trietilamina (0.024 mL, 0.170 mmol) en DMF (2 mL) se trató con BOP (22.56 mg, 0.051 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el cual LCMS detectó el producto deseado y el ácido carboxílico de partida sin reaccionar. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se absorbió en diclorometano (2 mL). La mezcla se trató con HCl 4 M en dioxano (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado con LCMS. La mezcla se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17% B, 17-57% B durante 24 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de UV. Las fracciones que contenían el Ejemplo 120 se combinaron y se secaron mediante

evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionarr el compuesto del título Ejemplo 120 (9.1 mg, 0.014 mmol, 33.7 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.49 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.78 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (br t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (br d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 4.61 - 4.20 (m, 1H), 4.15 (br s, 3H), 4.03 (br s, 3H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 2.97 (br d,  $J=5.2$  Hz, 4H), 2.08 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 0.60 - 0.40 (m, 1H), 0.07 - -0.09 (m, 2H), -0.57 (br d,  $J=0.9$  Hz, 2H). MS ESI  $m/z$  = 605.3 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.41 minutos, Método 2.

**[00238]** Las fracciones que contenían el Ejemplo 121 se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11% B, 11-51% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 6 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 horas. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga para proporcionarr el compuesto del título Ejemplo 121 (4.2 mg, 6.64  $\mu\text{mol}$ , 15.63 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7.83 (s, 1H), 7.72 (br d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.25 (br t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (br d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.84 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.81 - 3.52 (m, 3H), 3.29 - 3.11 (m, 3H), 2.17 - 1.83 (m, 4H), 1.80 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 1H), 0.58 - 0.35 (m, 1H), -0.01 (br d,  $J=7.6$  Hz, 2H), -0.45 - -0.69 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 606.1(M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.48 minutos, Método 1.

Ejemplo 122

((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

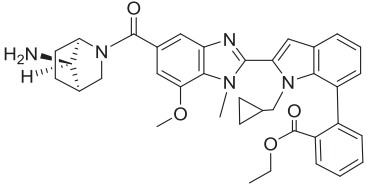
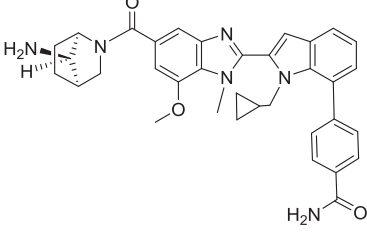
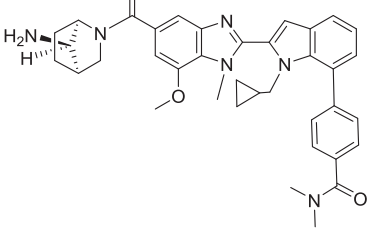


**[00239]** Un vial se cargó con terc-butilo-((1R,4R,7R)-2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metilo-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1] heptan-7-il)carbamato (30 mg, 0.046 mmol), 1-metil-4- (4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9.62 mg, 0.046 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3.38 mg, 4.63 μmol) y dioxano (2 mL). La suspensión se roció con argón durante 5 min. se añadió K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 2 M (0.060 ml, 0.120 mmol) y el vial se tapó y se calentó a 85 °C durante 4 horas. LC/MS detecta (M+H)<sup>+</sup> = 650.60 para el compuesto del título. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en dioxano (2 mL) y luego se añadió HCl 4 N en dioxano (0.116 ml, 0.463 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas hasta que la LC/MS no detectó material de partida. La reacción se concentró 3 veces en cloruro de metileno para eliminar trazas de HCl para producir un aceite de color ámbar. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 16-56% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del compuesto del título Ejemplo 122 fue de 7.0 mg (26%), y su pureza estimada por análisis analítico de LC/MS fue de 97.3% (Método 1) y 98-3% (Método 2). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 5H), 3.95 - 3.90 (m, 3H), 3.90 - 3.87 (m, 3H), 3.74 - 3.43 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.23 (m, 1H), 1.23 - 1.08 (m, 1H), 0.43 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 0.02 - -0.13 (m, 2H), -

0.51 - -0.66 (m, 2H). MS ESI m/z 550,10 (M+H). LC/MS analítica, tiempo de retención: 1.51 min (Método 1).

**[00240]** Los siguientes compuestos de la Tabla 7 pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 122 utilizando los materiales de partida apropiados.

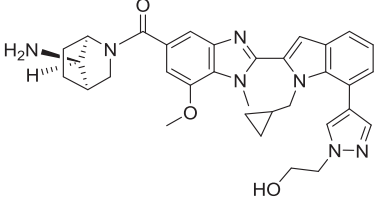
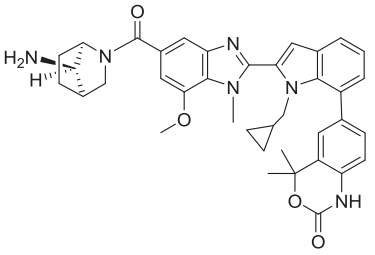
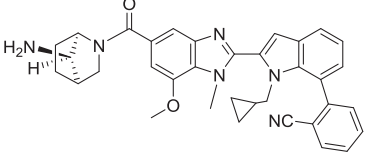
Tabla 7

| Ej.<br># | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                 | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 123      |    | 2-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)benzoato de etilo     | 1,96                 | 1                    | 618,38           |
| 124      |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)benzamida             | 1,46                 | 1                    | 589,35           |
| 125      |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N,N-dimetilbenzamida | 1,65                 | 1                    | 617,23           |

|     |  |                                                                                                                                                                                                       |      |   |        |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 126 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1'-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H,1'H-[6,7'-biindol]-2'-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                        | 2,06 | 1 | 599,47 |
| 127 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                     | 1,49 | 1 | 536,41 |
| 128 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1-(2-hidroxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)propil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1.49 | 1 | 648,27 |
| 129 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(furan-3-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                                | 1,87 | 1 | 536,15 |
| 130 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(furan-2-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                                | 1,91 | 1 | 536,33 |

|     |  |                                                                                                                                                                                        |      |   |        |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 131 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(cyclopropilmetil)-7-(tiofen-2-il)-1H-indol-2-il)-7-metoksi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                         | 2,00 | 1 | 552,35 |
| 132 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoksi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                  | 1,57 | 1 | 620,42 |
| 133 |  | N-(4-(2-(5-(((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoksi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)fenil)acetamida                        | 1,71 | 1 | 603,44 |
| 134 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(piridin-3-il)-1H-indol-2-il)-7-metoksi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                              | 1,54 | 1 | 547,21 |
| 135 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoksi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,74 | 1 | 644,40 |

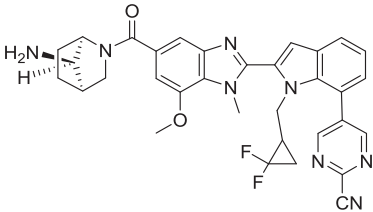
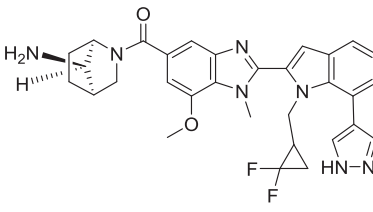
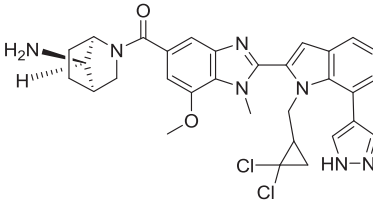
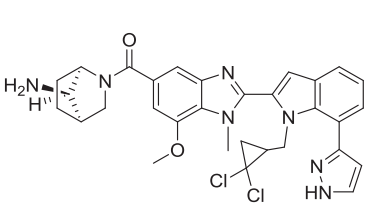
|     |  |                                                                                                                                                                                                       |      |   |        |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 136 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                     | 1,68 | 1 | 576,36 |
| 137 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                     | 1,43 | 1 | 536,37 |
| 138 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1-((R)-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona             | 1.51 | 1 | 593,98 |
| 139 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,62 | 1 | 622,27 |
| 140 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona         | 1,59 | 1 | 608,28 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |      |   |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
|     |                                                                                     | 1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                                                                                                                                                   |      |   |        |
| 141 |    | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                 | 1,45 | 1 | 580,35 |
| 142 |    | 6-(2-(5-((1R,4S)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona | 1,55 | 2 | 645,46 |
| 143 |  | 2-(2-(5-((1R,4S)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)benzonitrilo                                          | 1,75 | 1 | 571,29 |

**[00241]** Los siguientes compuestos en la Tabla 8 pueden sintetizarse mediante los métodos descritos en los Ejemplos 1 y/o 122 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla 8

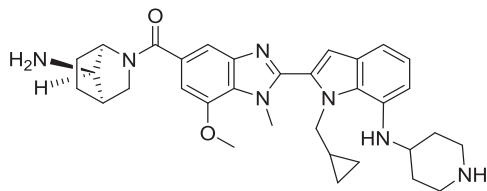
| Ej. # | Estructura | Nombre                                                                                                                                                              | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|-------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 144   |            | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona               | 1,62                 | 1                    | 488.12           |
| 145   |            | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona               | 1,83                 | 1                    | 504.31;          |
| 146   |            | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-bromo-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,98                 | 1                    | 584.17           |
| 147   |            | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona               | 1,76                 | 1                    | 484,32           |
| 148   |            | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona              | 1,81                 | 1                    | 500,09           |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                          |      |   |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
|     |                                                                                     | 1H-benzo[d]imidazol-5-yi)metanona                                                                                                                                                        |      |   |        |
| 149 |    | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-indol-7-il)pirimidina-2-carbonitrilo | 1,64 | 1 | 609,12 |
| 150 |    | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-7-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona          | 1,53 | 1 | 572,32 |
| 151 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-((2,2-diclorociclopropil)metil)-7-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona           | 1,51 | 1 | 604,39 |
| 152 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-((2,2-diclorociclopropil)metil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona           | 1,72 | 1 | 604,25 |

|     |  |                                                                                                                                                                            |      |   |        |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 153 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                      | 1,84 | 1 | 484,38 |
| 154 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-metil-7-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona  | 1,76 | 1 | 550,21 |
| 155 |  | 2-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-((2-metilciclopropil)metil)-1H-indol-7-il)benzonitrilo     | 1,95 | 1 | 585,19 |
| 156 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(7-metoxi-1-metil-2-(1-((2-metilciclopropil)metil)-7-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,61 | 1 | 550,18 |
| 157 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(7-metoxi-1-metil-2-(1-((2-metilciclopropil)metil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-indol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,70 | 1 | 550,12 |

### Ejemplo 158

((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

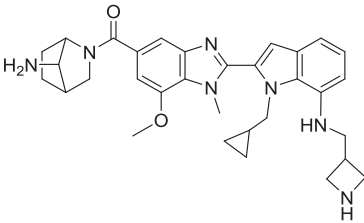
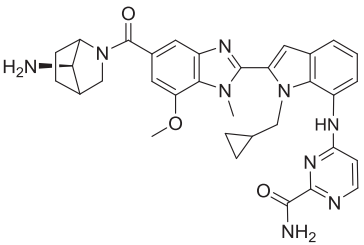


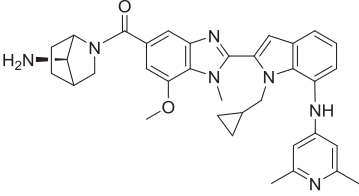
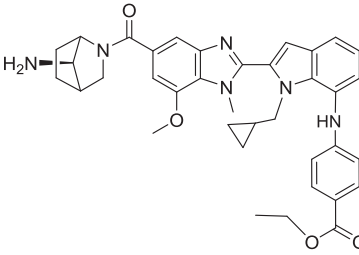
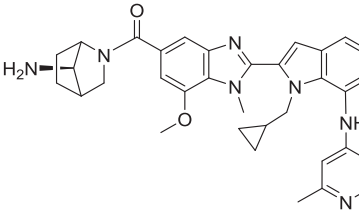
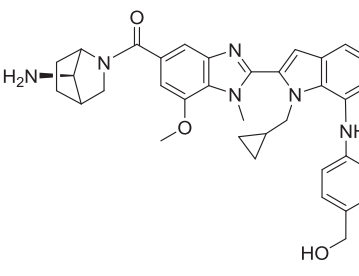
**[00242]** A una solución de ((1R,4R,7R)-2-(2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (30 mg, 0.046 mmol) en dioxano (1.5 mL) se añadió 4-aminopiperidina-carboxilato de terc-butilo (9.26 mg, 0.046 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45.2 mg, 0.139 mmol) y Xantphos (8.03 mg, 0.014 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8.47 mg, 9.25 µmol) y la reacción se purgó nuevamente con nitrógeno durante 5 minutos. El vial de reacción bajo nitrógeno se tapó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. LC/MS detecta (M+H)<sup>+</sup> = 768.40 para el producto intermedio. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en dioxano (2 mL) luego se añadió HCl 4 N en dioxano (0.116 mL, 0.463 mmol) al mismo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. LC/MS detecta (M+H)<sup>+</sup> = 568.40 para el producto. La reacción se concentró 5 veces en cloruro de metileno para eliminar trazas de HCl para producir un aceite de color ámbar. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11% B, 11-51% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de la columna: 25 °C Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 1.9 mg (7%), y su pureza estimada por análisis analítico de LC/MS fue de 96.4% (Método 1) y de 97.7% (Método 2). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 5.34 - 4.81 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m,

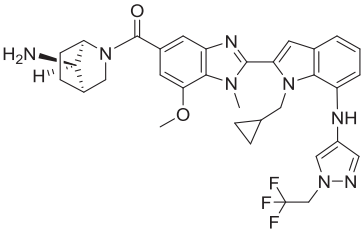
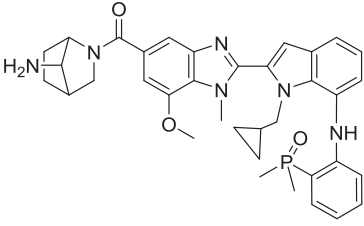
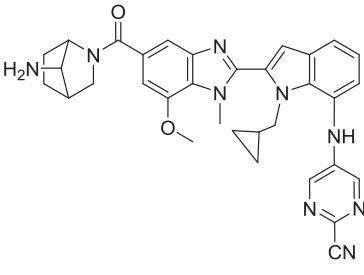
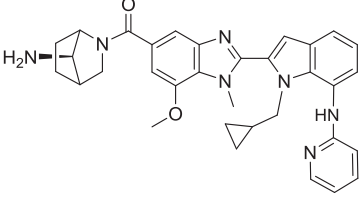
1H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.25 - 1.04 (m, 6H), 1.43 - 1.04 (m, 6H), 0.97 - 0.82 (m, 1H), 0.79 - 0.66 (m, 2H), 0.12 - 0.04 (m, 2H), -0.28 (br d, J=4.6 Hz, 2H). MS ESI m/z 568,2 (M+H). LC/MS analítica, tiempo de retención: 1.27 (Metodo 1).

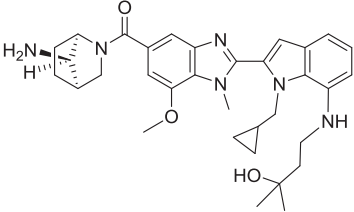
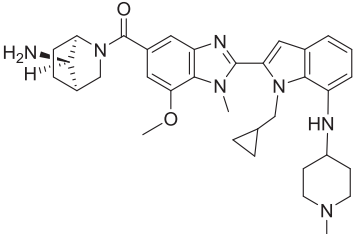
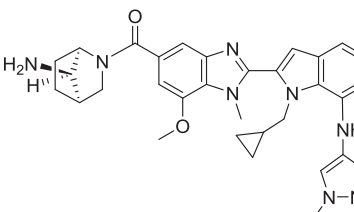
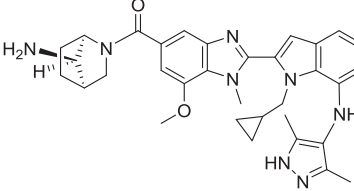
**[00243]** Los siguientes compuestos de la Tabla 9 pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 158 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla 9

| Ej. # | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                     | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método: | M+H<br>(ión obs) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|------------------|
| 159   |   | (7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(7-((azetidin-3-ilmetil)amino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona           | 1,17                 | 1                | 554,53           |
| 160   |  | 4-((2-(5-((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)amino)pirimidina-2-carboxamida | 1,23                 | 1                | 606,39           |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                            |      |   |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 161 |    | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((2,6-dimetilpiridin-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,33 | 1 | 590,38 |
| 162 |    | 4-((2-(5-((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)amino)benzoato d etilo         | 1,91 | 1 | 633.23 |
| 163 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((2-metilpiridin-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona     | 1,30 | 1 | 576,21 |
| 164 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((4-(hidroximetil)fenil)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona   | 1,58 | 1 | 591,12 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                  |      |   |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 165 |    | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,65 | 1 | 633,22 |
| 166 |    | (7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((2-(dimetilfoforil)fenil)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                            | 1,82 | 1 | 637,19 |
| 167 |  | 5-((2-(5-(7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)amino)pirimidina-2-carbonitrilo                           | 1,64 | 1 | 588,34 |
| 168 |  | ((7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(piridin-2-ilamino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-i)metanona                                     | 1,63 | 1 | 562,27 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                      |      |   |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 169 |    | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona      | 1,66 | 1 | 571,51 |
| 170 |    | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona       | 1,30 | 1 | 582,51 |
| 171 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona     | 1,45 | 1 | 565,04 |
| 172 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,41 | 1 | 579,14 |

|     |  |                                                                                                                                                                                               |      |   |        |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 173 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona          | 1,51 | 1 | 579,46 |
| 174 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona       | 1,52 | 1 | 593,34 |
| 175 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona |      |   |        |

**[00244]** Los siguientes compuestos de la Tabla 10 se pueden sintetizar mediante los métodos descritos en los Ejemplos 1, 122 y/o 158 utilizando los materiales de partida apropiados.

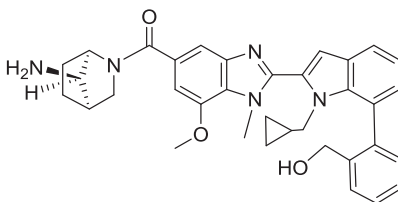
Tabla 10

| Ej. # | Estructura | Nombre                                                                                                                                                                                                   | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|-------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 176   |            | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-((2,2-dichlorocyclopropyl)methyl)-7-((1,3,5-trimethyl-1H-pirazol-4-yl)amino)-1H-indol-2-yl)-7-methoxy-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,80                 | 1                    | 661.11           |
| 177   |            | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(7-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-((2-metilciclopropil)metil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona            | 1,64                 | 1                    | 593,24           |
| 178   |            | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-7-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona       | 1,49                 | 1                    | 615,42           |

|     |  |                                                                                                                                                                                                   |      |   |        |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------|
| 179 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-((2,2-diclorociclopropil)metil)-7-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 1,74 | 1 | 647,14 |
| 180 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(7-metoxi-1-metil-2-(1-((2-metilciclopropil)metil)-7-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-indol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona  | 1,73 | 1 | 607,43 |

### Ejemplo 181

((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(2-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

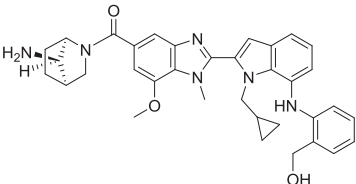


**[00245]** A una solución de 2-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)benzoato de etilo (20 mg, 0.032 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de litio 2N en THF (0.016 ml, 0.032 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La LC/MS detecta una reacción incompleta y, por lo tanto, más borohidruro de litio

2N en THF (0.016 ml, 0.032 mmol) que el anterior. Después de 1 hora, la LC/MS mostró que la reacción había progresado alrededor del 60%. En este punto, la reacción se detuvo bajo nitrógeno con la adición lenta de unas gotas de solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El tratamiento consistió en extraer el acuoso 3 veces del cloruro de metileno, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporar para obtener un aceite de color ámbar. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 24-64% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 2.3 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 88%. El rendimiento del producto fue de 2.3 mg (11%), y su pureza estimada por análisis analítico de LC/MS fue de 95.1% (Método 1) y de 87.6 % (Método 2).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.69 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.60 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.45 (br t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.17 (br t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.87 - 2.65 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.56 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.02 - 0.86 (m, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 1H), 0.33 (br s, 1H), -0.10 (br d,  $J=6.1$  Hz, 3H), -0.55 - -0.69 (m, 1H), -0.90 (br s, 1H). MS ESI  $m/z$  576,4 (M+H). LC/MS analítica, tiempo de retención: 1.91 (Metodo 1).

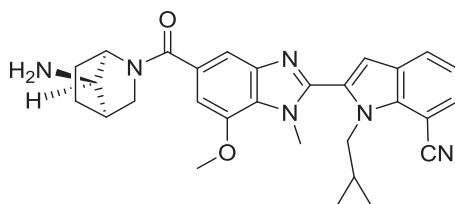
**[00246]** Los siguientes compuestos en la Tabla 11 pueden sintetizarse mediante los métodos descritos en los Ejemplos 158 y 181 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla 11

| Ej. # | Estructura                                                                        | Nombre                                                                                                                                                                        | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 182   |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(2-(hidroximetil)fenil)amino)-1H-indol-2-yl)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanona | 1,69                 | 1                    | 591,38           |

### Ejemplo 183

2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-carbonitrilo



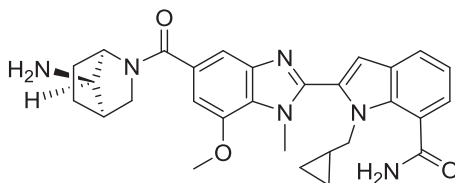
**[00247]** Se disolvió ((1R,4R,7R)-2- (2- (7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-yl)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d ]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.077 mmol) en dioxano (2 ml), y a esta mezcla se añadió dicianozinc (9.05 mg, 0.077 mmol), zinc (5.04 mg, 0.077 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (56.4 mg, 0.077 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. LC/MS muestra que la reacción es esencialmente completa. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en dioxano (2 mL) y luego se añadió HCl 4 N en dioxano (0.109 ml, 0.435 mmol). Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante varias horas, después de lo cual LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró 5 veces en cloruro de metileno para eliminar las trazas de HCl, produciendo un aceite de color ámbar.

**[00248]** El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95

acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 24-64% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 10.6 mg (27%), y su pureza estimada por análisis analítico de LC/MS fue de 98.5% (Método 1) y de 98.9% (Método 2). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 4.65 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.48 (br s, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.18 (br s, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 1H), 1.26 - 1.09 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.27 (br d, J=7.6 Hz, 2H), -0.08 - -0.19 (m, 2H). MS ESI m/z 495,37 (M+H). LC/MS analítica, tiempo de retención: 1.59 (Método 1).

#### Ejemplo 184

2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-carboxamida



**[00249]** Se disolvió 2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-carbonitrilo (8 mg, 0.016 mmol) en DMSO (1 mL) a 25 °C y luego se añadió KOH 5M (0.016 ml, 0.081 mmol) seguido por un 33% de peróxido de hidrógeno acuoso (15 uL, 0.162 mmol). Se observó cierta evolución del gas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual LC/MS mostró que la reacción estaba esencialmente terminada. La reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM;

Gradiente: una retención de 0 minutos al 10% B, 10-50% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20

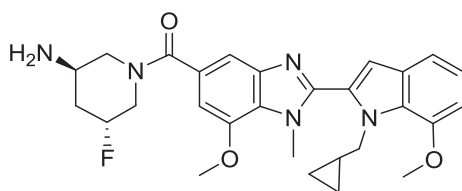
mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

**[00250]** El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga.

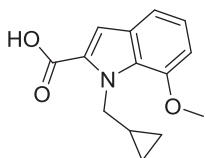
**[00251]** El rendimiento del producto fue de 4.9 mg (59%), y su pureza estimada por análisis analítico de LC/MS fue de 100.0 % (Método 1) y de 100% (Método 2). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (br s, 1H), 7.74 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.81 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 4.41 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.52 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 1H), 1.03 - 0.78 (m, 2H), 0.16 - 0.08 (m, 2H), 0.07 - -0.13 (m, 1H), -0.28 (br s, 2H). MS ESI m/z 513,43 (M+H). LC/MS analítica, tiempo de retención: 1.17 (Método 1).

#### Ejemplo 185

((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona



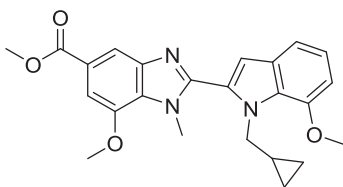
Intermedio 185A; Ácido 1-(Ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico



**[00252]** Una mezcla de ácido 7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (120 mg, 0.628 mmol), carbonato de potasio (260 mg, 1.883 mmol) y (bromometil)ciclopropano (254 mg, 1.883 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 2 horas a 70 °C y luego durante la noche a temperatura

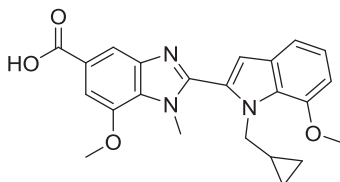
ambiente. La reacción se completó por LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 10% (2X) seguido de salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para proporcionar un aceite de color ámbar. El producto crudo se disolvió en MeOH (10 mL) y se añadió hidróxido de sodio 1.0N (1.255 ml, 1.255 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas cuando LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla acuosa básica se acidificó a pH=3 con HCl 1N. Se formó un precipitado que se disolvió y se extrajo (2X) con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron para proporcionar ácido 1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (120 mg, 0.440 mmol, 70% de rendimiento) de un aceite de color ámbar como producto. El material se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Intermedio 185B: 2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



**[00253]** Se añadió ácido 1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (120 mg, 0.489 mmol), 3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoato de metilo (123 mg, 0.587 mmol) (WO2017/100594) y Base de Hunig (0.214 ml, 1.223 mmol) y por último HATU (223 mg, 0.587 mmol) a DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 60 horas, después de lo cual LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 10% (2X) seguido de salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para proporcionar un aceite de color ámbar. El material crudo se tomó luego se disolvió en ácido acético (10.00 ml) y la solución se agitó a 70 °C durante 2 horas cuando LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró para proporcionar un sólido de color canela (250 mg, 0.447 mmol). El intermedio aislado se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Intermedio 185C: Ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



**[00254]** Se disolvió 2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (250 mg, 0.447 mmol) en metanol (10 ml) y luego se añadió NaOH 1N (0.894 ml, 0.894 mmol) al mismo. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas cuando LC/MS mostró que la reacción se había completado. El solvente orgánico se evaporó y la capa acuosa alcalina residual se acidificó a pH=3 con HCl 1N. Se formó un precipitado que se disolvió y se extrajo (2X) con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron para proporcionar ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (130 mg, 0.192 mmol) como un sólido de color canela. El intermedio aislado se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Ejemplo 185: ((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona

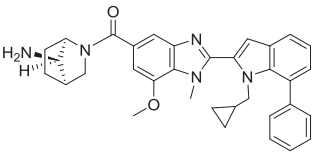
**[00255]** A una mezcla de ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo [d]imidazol-5-carboxílico (25 mg, 0.062 mmol), trietilamina (8.59 µl, 0.062 mmol) y BOP (27.3 mg, 0.062 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió ((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (13.46 mg, 0.062 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, durante lo cual LC/MS mostró que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con LiCl al 10% (3X). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un sólido de color ámbar como producto. Este intermedio BOC protegido se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) a 25 °C y a esta solución se añadió HCl 4N en dioxano (0.018 ml, 0.073 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, después de lo cual, LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se evaporó 5 veces en cloruro de metileno para proporcionar un aceite de color ámbar. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones:

Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 23% B, 23-63% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 6.4 mg (91%), y su pureza estimada por LC/MS analítica fue 97.0 % (Método 1) y 91.4 % (Método 2); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 4.52 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 4.24 - 3.99 (m, 3H), 3.98 - 3.90 (m, 6H), 3.61 - 3.48 (m, 4H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 1.66 - 1.42 (m, 1H), 0.95 (br s, 2H), 0.21 (br d, J=7.9 Hz, 2H), -0.12 (br d, J=4.0 Hz, 2H). MS ESI m/z 506,09 (M+H). LC/MS analítica, tiempo de retención: 1.79 min. (Método 1).

[00256]

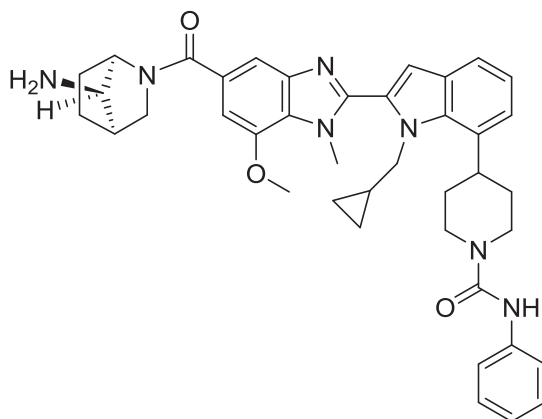
[00257] Los siguientes compuestos en la Tabla 12 pueden sintetizarse mediante los métodos discutidos hasta ahora utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla 12

| Ej. # | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                                       | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 186   |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanonemetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona | 2,00                 | 1                    | 546,0            |

Ejemplo 187

4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-fenilpiperidina-1-carboxamida



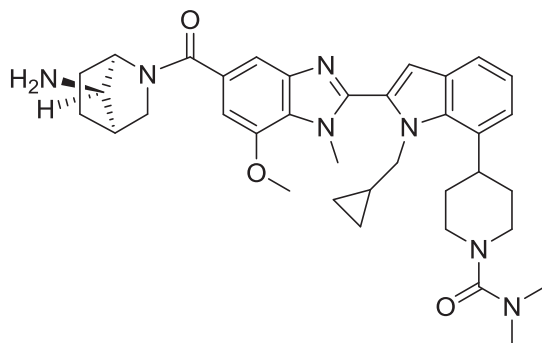
**[00258]** Una solución en agitación de ((7R)-2-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0.023 mmol) en diclorometano (1 mL) se trató con isocianato de fenilo (26.6 mg, 0.023 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual se consideró que se había completado por LCMS. La mezcla se trató con HCl 4 M en dioxano (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se consideró que se había completado con LCMS. La mezcla se incorporó al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.05%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.05%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20% B, 20-60% B durante 23 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga.

**[00259]** El rendimiento del producto fue de 13.6 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final.

**[00260]** NMR de protones se adquirió en DMSO deuterado y muestra múltiples conformadores.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 - 8.52 (m, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 4H), 7.27 - 7.13 (m, 4H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.55 - 3.87 (m, 10H), 3.62 - 3.39 (m, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.03 - 1.52 (m, 9H), 1.24 - 1.11 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 1H), 0.27 - 0.15 (m, 2H), -0.29 - -0.45 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 670.2 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.91 minutos, Método 1.

#### Ejemplo 188

4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida



**[00261]** Una solución en agitación de ((7R)-2-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)carbamato de terc-butilo (20 mg, 0.031 mmol) en diclorometano (1 mL) se trató con trietilamina (4.3  $\mu\text{L}$ , 0.031 mmol) y cloruro de dimetilcarbámico (2.8  $\mu\text{L}$ , 0.031 mmol). Después de 10 minutos, LCMS había detectado el producto. Se añadió HCl 4N en dioxano (153  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se consideró que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla se evaporó y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.05%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.05%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-55% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25  $^{\circ}\text{C}$ . La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

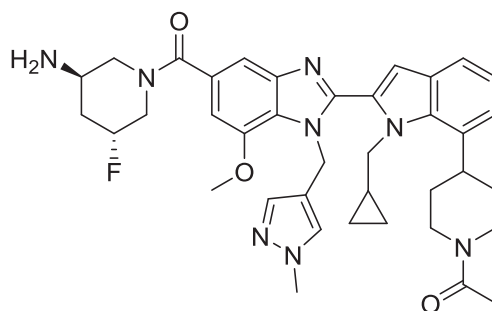
[00262] El material purificado se diluyó luego con DMF, se trató con Si-piridina y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla resultante se filtró y se secó mediante evaporación centrífuga.

[00263] El rendimiento del producto fue de 12.1 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 95%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final.

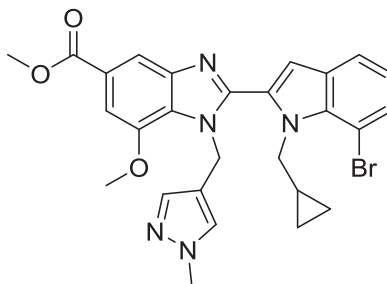
[00264] NMR de protones se adquirió en DMSO deuterado y muestra múltiples conformadores.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-  $\delta_6$ )  $\delta$  7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 4.55 - 3.86 (m, 8H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 7H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.02 - 1.51 (m, 9H), 1.28 - 1.11 (m, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 1H), 0.26 - 0.15 (m, 2H), -0.27 - -0.44 (m, 2H). MS ESI  $m/z$  = 624.0 (M+H). Tiempo de retención de HPLC 1.88 minutos, Método 1.

Ejemplo 189

1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)etan-1-ona

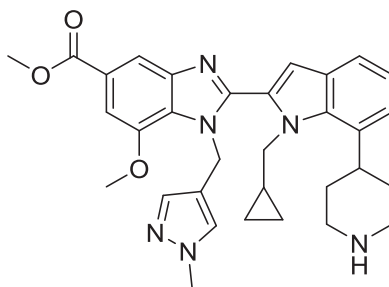


Intermedio 189A; 2-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazola-5-carboxilato de metilo



A una solución de 7-bromo-1- (ciclopropilmetil)-1H-indol-2-carbaldehído (350 mg, 1.258 mmol) y metil-3-metoxi-4 -(((1-metil-1H-pirazol-4-il) )metil)amino)-5-nitrobenzoato de metilo (403 mg, 1.258 mmol) en EtOH (8.0 mL) se añadió una solución de ditionito de sodio (657 mg, 3.77 mmol) en agua (4.00 mL), la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El productocrudo se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc gradiente 100: 0 a 0:100). Rendimiento 2-(7-bromo-1- (ciclopropilmetil) -1H-indol-2-il) -7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il) metil)-1H-benzo[d] imidazol-5-carboxilato de metilo (409 mg, 0.708 mmol, 56.3% de rendimiento) espuma blancuzca. <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.22 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.63 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.15 - 1.03 (m, 1H), 0.24 - 0.17 (m, 2H), -0.07 - -0.11 (m, 2H). LC/MS (M+H): 549; Tiempo de retención de LC: 1.07 min (HPLC analítica Método B).

Intermedio 189B: 2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazolo-5-carboxilato de metilo

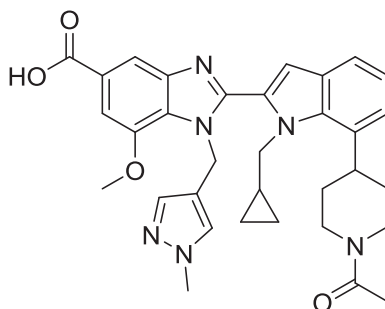


Una mezcla agitada de 2-(7-bromo-1- (ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1- ((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (49.0 mg, 0.089 mmol), tris(trimetilsilil)silano (0.055 mL, 0.179 mmol), Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> (3.01 mg, 2.68) μmol), 4-bromopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (47.2 mg, 0.179 mmol) y carbonato de sodio (37.9 mg, 0.357 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 10 minutos. En un vial separado, una mezcla agitada cloruro de níquel(II) complejo etilenglicol dimetil éter (2.94 mg, 0.013 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (4.08 mg, 0.015). mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. El complejo de níquel se transfirió al vial que contenía la otra mezcla y la reacción se agitó a

temperatura ambiente bajo una lámpara Kessil azul durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 10 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(7-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo.

El 2-(7-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil) -1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il) metil)-1H-benzo [d]imidazol-5-carboxilato de metilo crudo en DCM (1.0 mL) y TFA (1.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep. (Phenomenex, Luna 5 micras 30 x 250 mm, caudal = 30 ml/min., Gradiente = 20% A a 100% B en 30 minutos, A = H<sub>2</sub>O/ACN/TFA. (90: 10: 0.1), B = H<sub>2</sub>O/ACN/TFA (10: 90: 0.1)). Rendimiento 2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil) -1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (12 mg, 0.021 mmol, 23.09% de rendimiento) como goma transparente. LC/MS (M+H): 553; Tiempo de retención de LC: 0.74 min (HPLC analítica Método B).

Intermedio 189C: Ácido 2-(7-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico

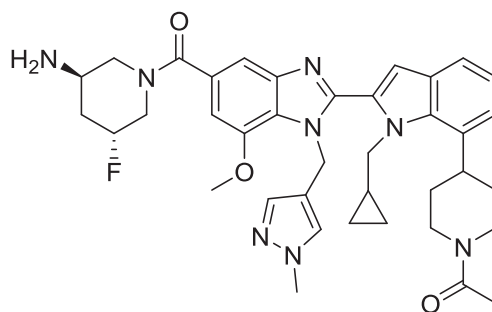


A una solución de 2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il) -7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (12 mg, 0.022 mmol) y TEA (15.13 µl, 0.109 mmol) en THF (1.0 ml) se añadió anhídrido acético (2.049 µl, 0.022 mmol) , la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 5 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(7-

(1-acetilpiperidin-4-il)-1- (ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 2-(7-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il) -7-metil-1- ((1-metil-1H-pirazol -4-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo e hidróxido de sodio acuoso 1.0 M (109  $\mu$ l, 0,109 mmol) en MeOH (2,0 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de HCl acuoso 1.0 M (0.10 ml) y la mezcla se concentró para proporcionar ácido 2-(7-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il).-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (14 mg, 0.019 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (M+H): 581; Tiempo de retención de LC: 0.78 min (HPLC analítica Método B).

Ejemplo 189: 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)etan-1-ona



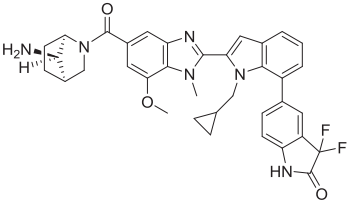
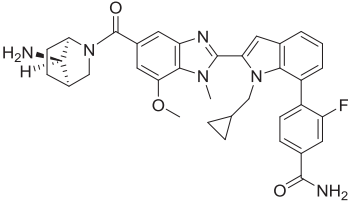
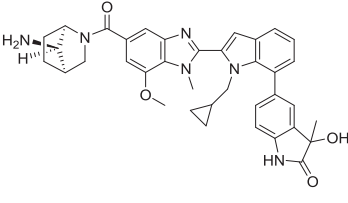
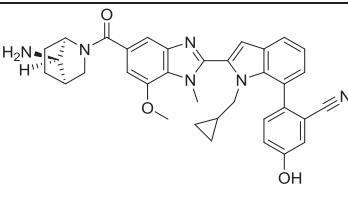
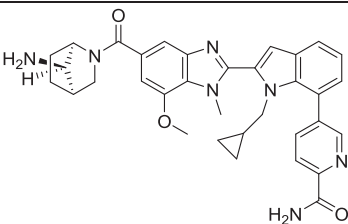
Una mezcla de ácido 2-(7-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4) -il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (14 mg, 0.024 mmol), ((3R, 5R) -5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de terc-butio (5.26 mg, 0.024 mmol), BOP (10.66 mg, 0.024 mmol) y TEA (16.80  $\mu$ l, 0.121 mmol) en DMF (1.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 5 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ((3R, 5R)-1-(2- (7- (1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol -2-il)-7-metoxi-1- ((1-metil-1H-pirazol-4-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo LC/MS (M+H): 781; Tiempo de retención de LC: 0.84 min (HPLC analítica Método B).

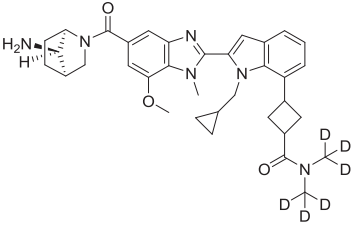
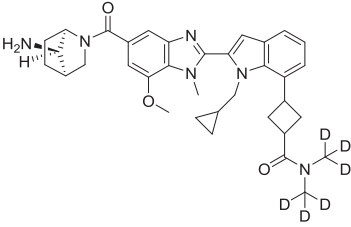
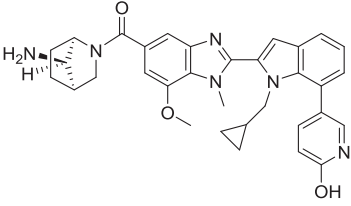
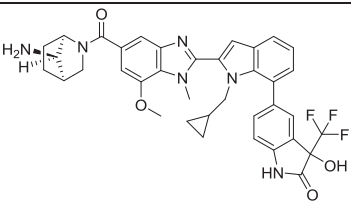
Una mezcla de ((3R,5R)-1- (2-(7-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo en DCM (1.0 mL) y TFA (1.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró. El producto crudo se purificó por medio de partículas XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 14% B, 14-54% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 C. Rendimiento 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (6.10 mg, 8.84 µmol, 36.7% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 2H), 5.25 - 4.99 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.15 - 2.92 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 5H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.62 (m, 3H), 1.53 - 1.40 (m, 1H), 1.26 - 1.03 (m, 2H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), 0.06 - -0.05 (m, 2H). LC/MS (M+H): 681; Tiempo de retención de LC: 1.19 min (HPLC analítica Método 2).

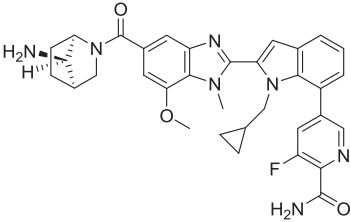
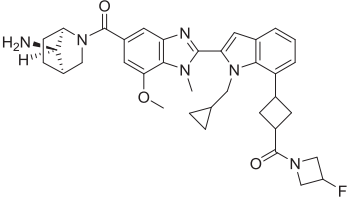
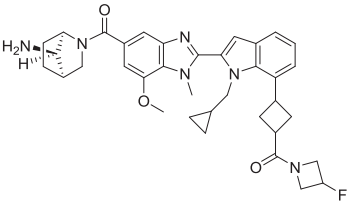
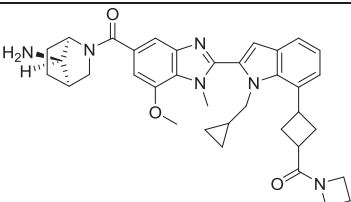
**[00265]** Los siguientes compuestos en la Tabla 13 pueden sintetizarse mediante los métodos discutidos hasta ahora utilizando los materiales de partida apropiados.

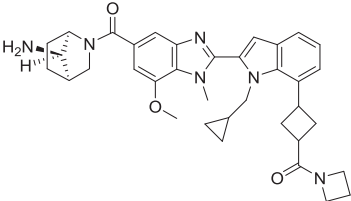
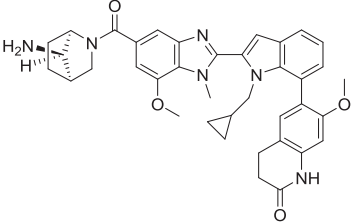
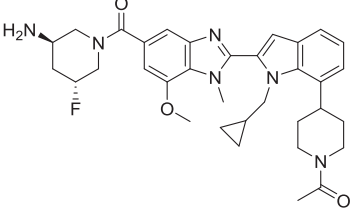
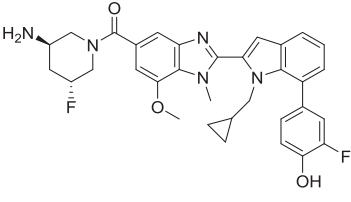
Tabla 13

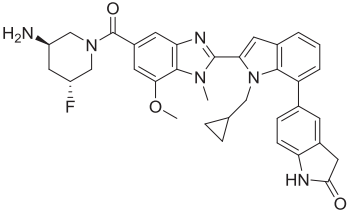
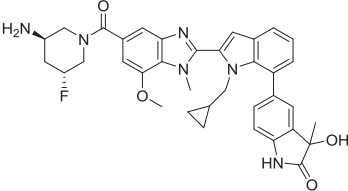
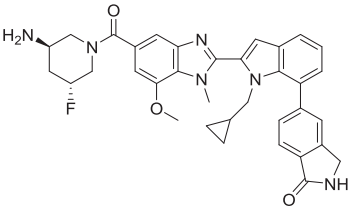
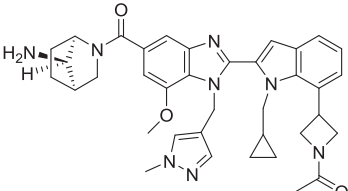
| Ej. # | Estructura | Nombre | LC/MS<br>Rt<br>(min) | LC/MS<br>Método<br>: | M+H<br>(ión obs) |
|-------|------------|--------|----------------------|----------------------|------------------|
|       |            |        |                      |                      |                  |

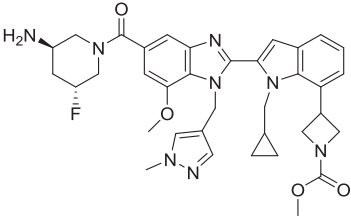
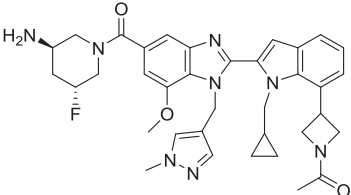
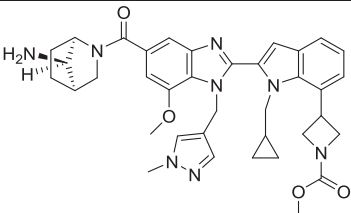
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                  |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 190 |    | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3,3-difluoroindolin-2-ona      | 1,85 | 1,55 | 637,3 |
| 191 |    | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3-fluorobenzamida              | 1,55 | 1,30 | 607,1 |
| 192 |   | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona | 1,47 | 1,32 | 631,2 |
| 193 |  | 2-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-5-hidroxibenzonitrilo          | 1,62 | 1,42 | 587,4 |
| 194 |  | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)picolinamida                    | 1,51 | 1,26 | 590,3 |

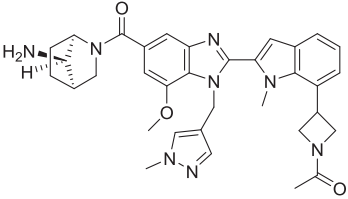
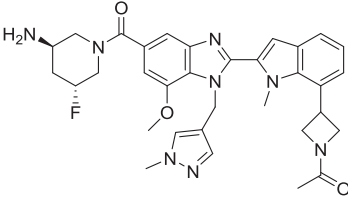
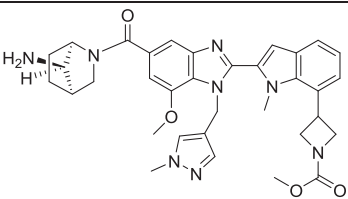
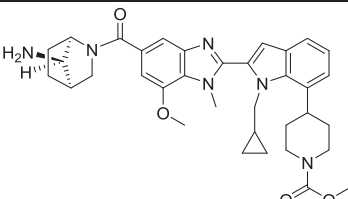
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                         |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 195 |    | 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N,N-bis(metil-d3)ciclobutano-1-carboxamida, isómero 1 | 1,31 | 1,38 | 601,5 |
| 196 |    | 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N,N-bis(metil-d3)ciclobutano-1-carboxamida, isómero 2 | 1,54 | 1,62 | 601,4 |
| 197 |  | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(6-hidroxiipiridin-3-il)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                | 1,34 | 1,12 | 563,4 |
| 198 |  | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)indolin-2-ona             | 1,69 | 1,41 | 685,2 |

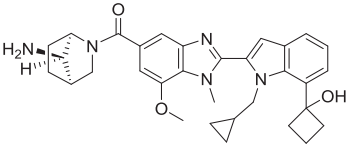
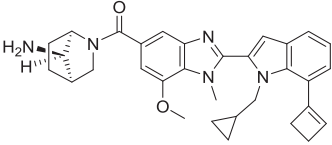
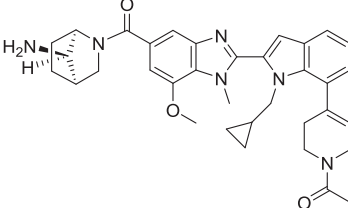
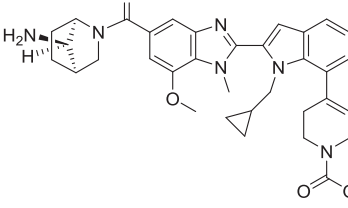
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                         |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 199 |    | 5-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)3-fluoropicolinamida                                   | 1,58 | 1,40 | 608,2 |
| 200 |    | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona, Isómero 1 | 1,66 | 1,40 | 625,3 |
| 201 |   | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona, Isómero 2 | 1,74 | 1,47 | 625,1 |
| 202 |  | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)(azetidin-1-il)metanona, Isómero 1         | 1,62 | 1,28 | 607,4 |

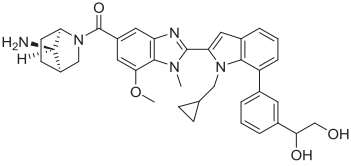
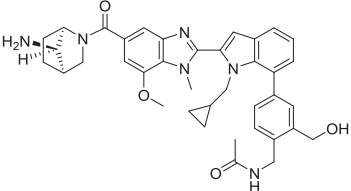
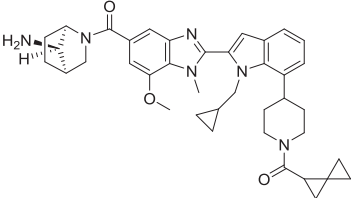
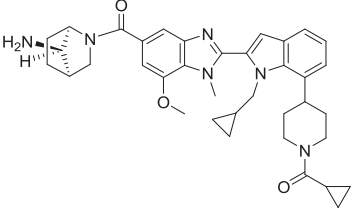
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                 |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 203 |    | (3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)ciclobutil)(azetidin-1-il)metanona, Isómero 2 | 1,71 | 1,36 | 607,2 |
| 204 |    | 6-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona        | 1,62 | 1,39 | 645,4 |
| 205 |   | 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)etan-1-ona                              | 1,65 | 1,31 | 601,3 |
| 206 |  | ((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                                  | 1,89 | 1,46 | 586,1 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                          |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 207 |    | 5-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)indolin-2-ona                                                      | 1,69 | 1,35 | 607,2 |
| 208 |    | 5-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona                                    | 1,61 | 1,28 | 637,2 |
| 209 |   | 5-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)isoindolin-1-ona                                                   | 1,62 | 1,42 | 607,0 |
| 210 |  | 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-il)etan-1-ona | 1,37 | 1,10 | 647,2 |

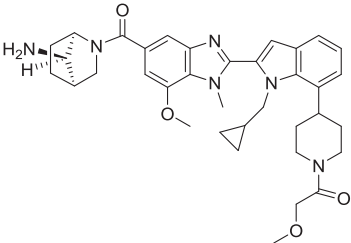
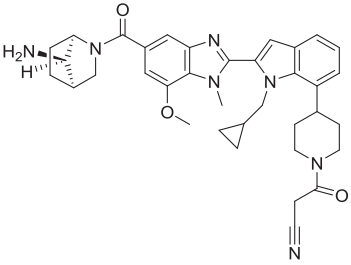
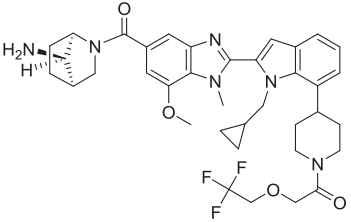
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                      |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 211 |    | 1-(3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de metilo | 1,49 | 1,35 | 669,5 |
| 212 |    | 1-(3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidin-1-il)etan-1-ona                         | 1,13 | 1,37 | 653,4 |
| 213 |  | 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-carboxilato de metilo     | 1,55 | 1,37 | 663,1 |

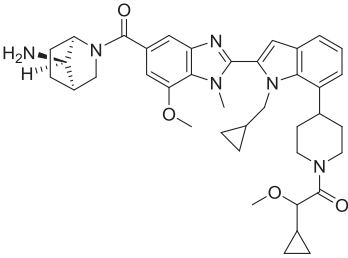
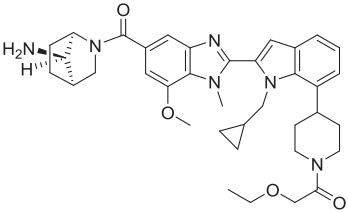
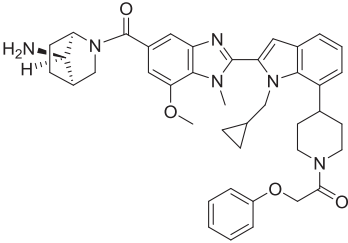
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 214 |    | 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metil-1H-indol-7-il)azetidina-1-il)etan-1-ona         | 1,16 | 1,24 | 607,0 |
| 215 |    | 1-(3-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metil-1H-indol-7-il)azetidina-1-il)etan-1-ona                    | 1,24 | 1,17 | 613,2 |
| 216 |  | 1-(3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metil-1H-indol-7-il)azetidina-1-carboxilato de metilo | 1,45 | 1,32 | 623,2 |
| 217 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)azetidina-1-carboxilato de metilo                  | 1,83 | 1,58 | 611,2 |

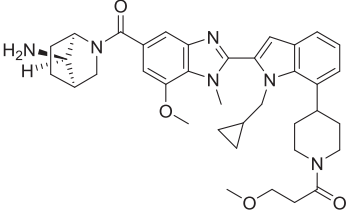
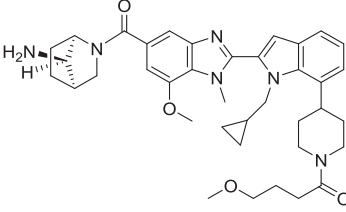
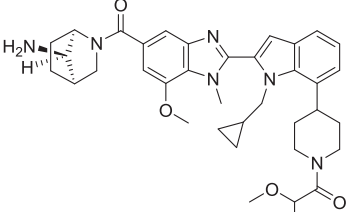
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                   |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 218 |    | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(1-hidroxiciclobutil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                             | 1,74 | 1,40 | 540,2 |
| 219 |    | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(7-(ciclobut-1-en-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                              | 2,13 | 1,79 | 522,2 |
| 220 |   | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona       | 1,43 | 1,60 | 593,2 |
| 221 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de metilo | 1,76 | 1,52 | 609,2 |

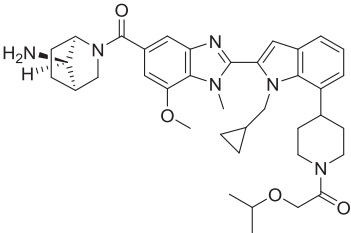
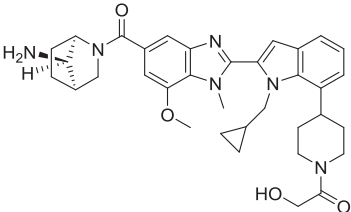
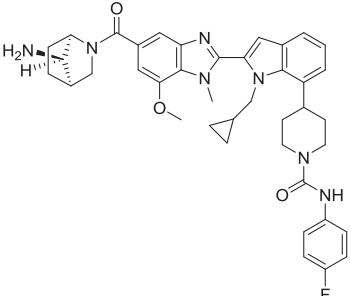
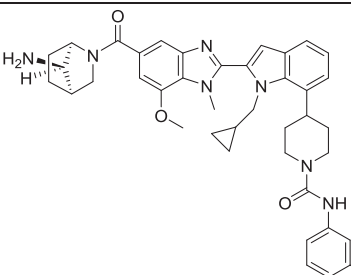
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                   |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 222 |    | ((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-(3-(1,2-dihidroxietyl)fenil)-1H-indol-2-il)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanona                      | 1,71 | 1,44 | 606,2 |
| 223 |    | N-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-(hidroximetil)bencil)acetamida             | 1,57 | 1,38 | 647,3 |
| 224 |  | (4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)(espiro[2.2]pentan-1-il)metanona | 1,94 | 1,68 | 647,2 |
| 225 |  | (4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona            | 1,77 | 1,51 | 621,3 |

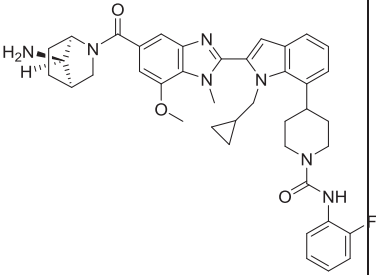
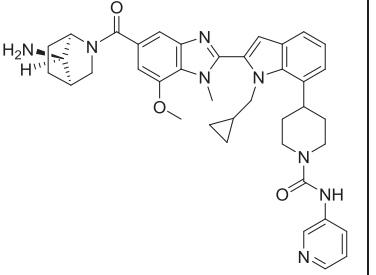
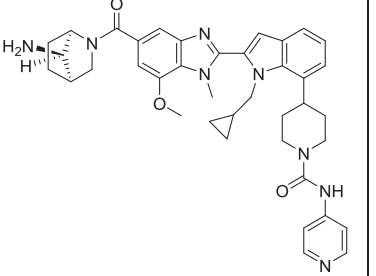
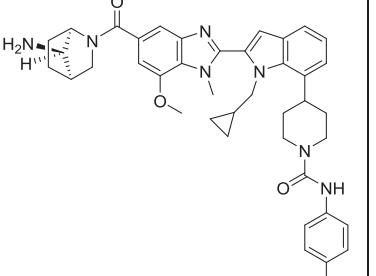
|     |  |                                                                                                                                                                                            |      |      |       |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 226 |  | 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-carbonyl)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-2-metoxietan-1-ona                                | 1,62 | 1,42 | 631,4 |
| 227 |  | 1-(4-(2-(5-((3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-carbonyl)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)etan-1-ona                          | 1,61 | 1,38 | 601,1 |
| 228 |  | 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonyl)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-fenilazetidina-1-carboxamida           | 1,73 | 1,56 | 644,0 |
| 229 |  | 3-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonyl)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida | 1,78 | 1,54 | 662,4 |

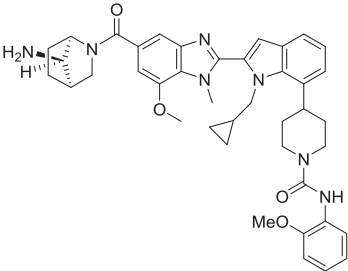
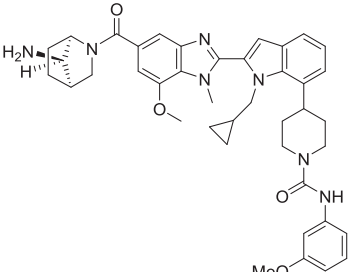
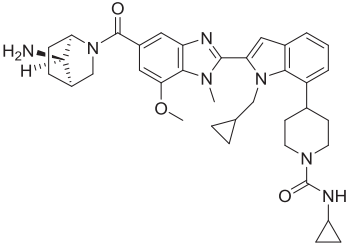
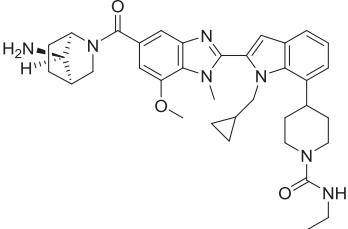
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                        |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 230 |    | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-2-metoxietan-1-ona                 | 1,51 | 1,32 | 625,2 |
| 231 |    | 3-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo                | 1,53 | 1,33 | 620,2 |
| 232 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etan-1-ona | 1,96 | 1,68 | 693,2 |

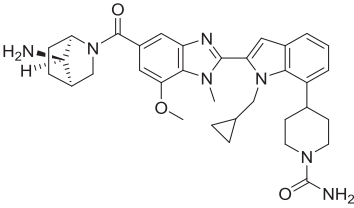
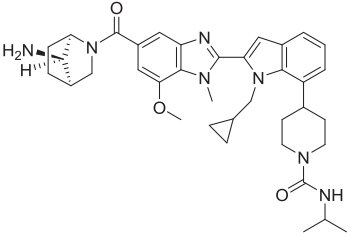
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                      |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 233 |    | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropil-2-metoxietan-1-ona | 1,89 | 1,61 | 665,2 |
| 234 |    | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-2-etoxietan-1-ona                | 1,65 | 1,48 | 639,1 |
| 235 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)2-fenoxietan-1-ona                | 1,97 | 1,72 | 687,0 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                          |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 236 |    | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona | 1,67 | 1,46 | 639,0 |
| 237 |    | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-4-metoxibutan-1-ona  | 1,74 | 1,50 | 653,0 |
| 238 |  | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona | 1,69 | 1,49 | 639,4 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                             |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 239 |    | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-2-isopropoxietan-1-ona  | 1,82 | 1,54 | 653,2 |
| 240 |    | 1-(4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietan-1-ona     | 1,35 | 1,50 | 611,3 |
| 241 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxamida | 1,98 | 1,76 | 690,2 |
| 242 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(3-fluorofenil)piperidina-1-carboxamida | 2,08 | 1,81 | 690,0 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                             |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 243 |    | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(2-fluorofenil)piperidina-1-carboxamida | 2,02 | 1,73 | 690,3 |
| 244 |    | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida  | 1,80 | 1,40 | 689,2 |
| 245 |   | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(piridin-4-il)piperidina-1-carboxamida  | 1,74 | 1,37 | 673,3 |
| 246 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(4-metoxifenil)piperidina-1-carboxamida | 1,96 | 1,70 | 702,0 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                              |      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 247 |    | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonyl)-7-methoxy-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperidina-1-carboxamida | 2,05 | 1,77 | 702,2 |
| 248 |    | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonyl)-7-methoxy-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-(3-metoxifenil)piperidina-1-carboxamida | 1,91 | 1,73 | 702,1 |
| 249 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonyl)-7-methoxy-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-ciclopropilpiperidina-1-carboxamida     | 1,76 | 1,52 | 636,0 |
| 250 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonyl)-7-methoxy-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-etilpiperidina-1-carboxamida            | 1,75 | 1,52 | 624,3 |

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |      |      |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| 251 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)piperidina-1-carboxamida             | 1,59 | 1,36 | 596,3 |
| 252 |  | 4-(2-(5-((1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-7-il)-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida | 1,85 | 1,60 | 638,0 |

### ***Ensayos biológicos***

**[00266]** Los compuestos de la presente invención se ensayaron como inhibidores de PAD4 usando el protocolo de ensayo que se describe a continuación.

#### **Ensayo funcional de PAD4 humano RFMS:**

**[00267]** Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100% para alcanzar una concentración de compuesto de 10 mM. Las soluciones de stock de compuestos se almacenaron a temperatura ambiente. Se prepararon una serie de diluciones en DMSO y se mezclaron 8 veces con un volumen de mezcla de 20µL. La concentración final máxima del compuesto en el ensayo es 50 µM. Las condiciones finales del ensayo fueron las siguientes:

Volumen de reacción: 26 µl

Buffer de Ensayo: 25 mM hepes, pH 7.5, 5 mM NaCl, 1 mM DTT, 0.2 mg/ml BSA, 0.01% CHAPS, 50 µM Calcio, y 5 µM TPEN

Concentraciones Finales: enzima hPAD4 5 nM, 250 µM BAEE, y 0.5% DMSO

Tiempo total de incubación: 30 minutos de preincubación de enzimas y compuestos a 37 °C, 90 minutos de reacción enzima/sustrato, 30 minutos de reacción con fenil glioxal a 37 °C

Solución de parada: 40 µl de TCA al 5% en ACN

**[00268]** Se añadieron 0,13 µl de solución de compuesto a 13 µL de PAD4 10 nM en buffer de ensayo. Después de 30 min, se agregaron 13 µl de 500 µM de BAEE en hepato 25 mM, pH 7.5, NaCl 5 mM, DTT 1 mM, BSA 0.2 mg/ml, CHAPS al 0.01%, calcio 50 µM, se agregó TPEN 5 µM y la reacción se incubó durante 90 min a 37 °C. La reacción enzimática se detuvo mediante la adición de 15 µl de TCA 6.1N, la concentración final al 100% es del 20%, luego se agregan 35 µl de fenilglioxal 8.5 mM (concentración final 4 mM) y la reacción se incubó durante 30 minutos a 37 °C.

**[00269]** Después de 30 minutos, las placas se giran hacia abajo para eliminar todo el precipitado. La reacción de la enzima se detuvo con un volumen igual de metanol que contenía el estándar interno (citrulina modificada). Las muestras se cargaron en el sistema Rapid Fire RF300 (Agilent), donde fueron absorbidas por primera vez durante 1000 ms y luego se cargaron directamente en un cartucho de separaciones C18 utilizando una mezcla de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,01% durante una desalación de 3000 ms. La tasa de flujo de la fase móvil fue de 1.5 ml/min. Una vez que las muestras se eluyeron del cartucho, se usó una fase móvil de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,01% para mover las muestras al espectrómetro de masas durante 4000 ms a una tasa de flujo de 1.25 ml/min. El espectrómetro de masas de cuadrupolo triple Sciex API5500 (Biosystems) equipado con ESI se usó para analizar la peptidil citrulina y los iones estándar internos.

**[00270]** La transición de MRM del producto y el estándar interno se monitorizaron a m/z 424.5 a 350.4 y m/z 293 a 247 respectivamente. El tiempo de permanencia para cada transición se estableció en 200 ms, y el voltaje de ESI se usó en 5500 con una temperatura de fuente de 400 ° C. Los picos de iones extraídos para cada transición se integraron utilizando el software Rapid Fire Integrator. El área máxima del analito se normalizó con un estándar interno.

**[00271]** Para un ejemplo de compuesto dado, la Tabla a continuación muestra la P50 de la PAD4 (hPAD4) humana en el ensayo de espectro de masas de fuego rápido (RFMS).

Tabla 14

| EX NO | hPAD4 RFMS IC <sub>50</sub> μM |
|-------|--------------------------------|
| 1     | 0.162                          |
| 2     | 0,032                          |
| 3     | 0,100                          |
| 4     | 0,030                          |
| 5     | 0,187                          |
| 6     | 0,190                          |
| 7     | 0,158                          |
| 8     | 0,073                          |
| 9     | 0,040                          |
| 10    | 0,128                          |
| 11    | 0,048                          |
| 12    | 0,073                          |
| 13    | 0,016                          |
| 14    | 0,038                          |
| 15    | 0,020                          |
| 16    | 0,039                          |
| 17    | 0,056                          |
| 18    | 0,071                          |
| 19    | 0,090                          |
| 20    | 0,047                          |
| 21    | 0,086                          |
| 22    | 0,042                          |
| 23    | 0,120                          |
| 24    | 0,061                          |
| 25    | 0,063                          |
| 26    | 0,041                          |
| 27    | 0,074                          |

|    |       |
|----|-------|
| 28 | 0,067 |
| 29 | 0,056 |
| 30 | 0,080 |
| 31 | 0,198 |
| 32 | 0,032 |
| 33 | 0,129 |
| 34 | 0,094 |
| 35 | 0,102 |
| 36 | 0,199 |
| 37 | 0,026 |
| 38 | 0,073 |
| 39 | 0,051 |
| 40 | 0,021 |
| 41 | 0,053 |
| 42 | 0,141 |
| 43 | 0,020 |
| 44 | 0,048 |
| 45 | 0,025 |
| 46 | 0,013 |
| 47 | 0,013 |
| 48 | 0,050 |
| 49 | 0,034 |
| 50 | 0,081 |
| 51 | 0,048 |
| 52 | 0,097 |
| 53 | 0,051 |
| 54 | 0,092 |
| 55 | 0,122 |
| 56 | 0,170 |
| 57 | 0,010 |

|    |       |
|----|-------|
| 58 | 0,075 |
| 59 | 0,059 |
| 60 | 0,108 |
| 61 | 0,034 |
| 62 | 0,110 |
| 63 | 0,062 |
| 64 | 0,031 |
| 65 | 0,024 |
| 66 | 0,030 |
| 67 | 0,189 |
| 68 | 0,170 |
| 69 | 0,050 |
| 70 | 0,015 |
| 71 | 0,016 |
| 72 | 0,010 |
| 73 | 0,005 |
| 74 | 0,071 |
| 75 | 0,034 |
| 76 | 0,019 |
| 77 | 0,038 |
| 78 | 0,010 |
| 79 | 0,012 |
| 80 | 0,016 |
| 81 | 0,016 |
| 82 | 0,010 |
| 83 | 0,123 |
| 84 | 0,034 |
| 85 | 0,049 |
| 86 | 0,040 |
| 87 | 0,111 |

|     |       |
|-----|-------|
| 88  | 0,056 |
| 89  | 0,108 |
| 90  | 0,045 |
| 91  | 0,042 |
| 92  | 0,058 |
| 93  | 0,053 |
| 94  | 0,045 |
| 95  | 0,107 |
| 96  | 0,144 |
| 97  | 0,023 |
| 98  | 0,035 |
| 99  | 0,038 |
| 100 | 0,058 |
| 101 | 0,047 |
| 102 | 0,131 |
| 103 | 0,025 |
| 104 | 0,093 |
| 105 | 0,099 |
| 106 | 0,061 |
| 107 | 0,086 |
| 108 | 0,073 |
| 109 | 0,175 |
| 110 | 0,137 |
| 111 | 0,076 |
| 112 | 0,145 |
| 113 | 0,052 |
| 114 | 0,081 |
| 115 | 0,064 |
| 116 | 0,095 |
| 117 | 0,117 |

|     |       |
|-----|-------|
| 118 | 0,278 |
| 119 | 0,020 |
| 120 | 0,065 |
| 121 | 0,753 |
| 122 | 0,057 |
| 123 | 0,084 |
| 124 | 0,025 |
| 125 | 0,125 |
| 126 | 0,110 |
| 127 | 0,082 |
| 128 | 0,130 |
| 129 | 0,194 |
| 130 | 0,178 |
| 131 | 0,156 |
| 132 | 0,179 |
| 133 | 0,121 |
| 134 | 0,155 |
| 135 | 0,096 |
| 136 | 0,077 |
| 137 | 0,037 |
| 138 | 0,147 |
| 139 | 0,180 |
| 140 | 0,106 |
| 141 | 0,101 |
| 142 | 0,180 |
| 143 | 0,181 |
| 144 | 0,195 |
| 145 | 0,123 |
| 146 | 0,052 |
| 147 | 0,079 |

|     |       |
|-----|-------|
| 148 | 0,061 |
| 149 | 0,168 |
| 150 | 0,046 |
| 151 | 0,104 |
| 152 | 0,127 |
| 153 | 0,135 |
| 154 | 0,043 |
| 155 | 0,171 |
| 156 | 0,079 |
| 157 | 0,080 |
| 158 | 0,069 |
| 159 | 0,150 |
| 160 | 0,110 |
| 161 | 0,103 |
| 162 | 0,098 |
| 163 | 0,058 |
| 164 | 0,153 |
| 165 | 0,075 |
| 166 | 0,171 |
| 167 | 0,138 |
| 168 | 0,195 |
| 169 | 0,198 |
| 170 | 0,059 |
| 171 | 0,096 |
| 172 | 0,043 |
| 173 | 0,042 |
| 174 | 0,041 |
| 175 | 0,066 |
| 176 | 0,076 |
| 177 | 0,040 |

|     |       |
|-----|-------|
| 178 | 0,056 |
| 179 | 0,024 |
| 180 | 0,027 |
| 181 | 0,127 |
| 182 | 0,191 |
| 183 | 0,128 |
| 184 | 0,074 |
| 185 | 0,133 |
| 186 | 0,299 |
| 187 | 0,018 |
| 188 | 0,027 |
| 189 | 0,018 |
| 190 | 0,085 |
| 191 | 0,081 |
| 192 | 0,028 |
| 193 | 0,033 |
| 194 | 0,146 |
| 195 | 0,016 |
| 196 | 0,053 |
| 197 | 0,120 |
| 198 | 0,026 |
| 199 | 0,159 |
| 200 | 0,021 |
| 201 | 0,057 |
| 202 | 0,024 |
| 203 | 0,046 |
| 204 | 0,139 |
| 205 | 0,041 |
| 206 | 0,145 |
| 207 | 0,070 |

|     |       |
|-----|-------|
| 208 | 0,071 |
| 209 | 0,069 |
| 210 | 0,018 |
| 211 | 0,026 |
| 212 | 0,035 |
| 213 | 0,021 |
| 214 | 0,155 |
| 215 | 0,183 |
| 216 | 0,101 |
| 217 | 0,027 |
| 218 | 0,057 |
| 219 | 0,052 |
| 220 | 0,043 |
| 221 | 0,077 |
| 222 | 0,094 |
| 223 | 0,088 |
| 224 | 0,078 |
| 225 | 0,112 |
| 226 | 0,053 |
| 227 | 0,077 |
| 228 | 0,041 |
| 229 | 0,013 |
| 230 | 0,021 |
| 231 | 0,066 |
| 232 | 0,019 |
| 233 | 0,063 |
| 234 | 0,049 |
| 235 | 0,058 |
| 236 | 0,057 |
| 237 | 0,018 |

|     |       |
|-----|-------|
| 238 | 0,104 |
| 239 | 0,119 |
| 240 | 0,015 |
| 241 | 0,028 |
| 242 | 0,030 |
| 243 | 0,008 |
| 244 | 0,019 |
| 245 | 0,013 |
| 246 | 0,006 |
| 247 | 0,009 |
| 248 | 0,020 |
| 249 | 0,008 |
| 250 | 0,008 |
| 251 | 0,020 |
| 252 | 0,058 |